

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Posaconazole AHCL 40 mg/ml mixtúra, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 40 mg af posaconazoli.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Þetta lyf inniheldur u.þ.b. 1,75 g af glúkósa í 5 ml af mixtúru.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa

Hvít til beinhvít léttfljótandi dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Posaconazole AHCL mixtúra er ætluð til meðferðar við eftirfarandi sveppasýkingum hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1):

- Ífarandi aspergillosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfotericini B eða itraconazoli eða hjá sjúklingum sem þola þessi lyf ekki;
- Fusariosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfotericini B eða hjá sjúklingum sem þola ekki amfotericini B;
- Chromoblastomycosis og mycetoma hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki itraconazoli eða hjá sjúklingum sem þola ekki itraconazol;
- Coccidioidomycosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfotericini B, itraconazoli eða fluconazoli eða hjá sjúklingum sem þola ekki þessi lyf;
- Hvítsveppasýking í munni og koki: sem fyrsti valkostur hjá sjúklingum með alvarlegan sjúkdóm eða sem eru ónæmisskertir, þegar gert er ráð fyrir lítilli svörun við útvortis meðferð.

Skilgreiningin á því að svara ekki meðferð er versnun á sýkingu eða engin batamerki eftir að minnsta 7 daga fyrri meðferðarskammta af virku sveppalyfi.

Posaconazole AHCL mixtúra er einnig ætluð sem fyrirbyggjandi meðferð við ífarandi sveppasýkingum hjá eftirtöldum sjúklingum:

- Sjúklingum sem fá lyfjameðferð við bráðu kyrningahvítblæði eða mergmisþroska (myelodysplastic syndromes) með það að markmiði að ná fram sjúkdómshléi, og sem búast má við að leiði til áframhaldandi daufkyrningafæðar og sem eru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar;
- Sjúklingum sem fá ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (HSCT) og fá háskammta ónæmisbælandi meðferð við hýsilssótt (graft versus host disease) og sem eru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðferð sveppasýkinga eða reynslu af stuðningsmeðferð hjá sjúklingum í mikilli áhættu þar sem posaconazol er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar.

Ekki má skipta á milli posaconazols taflna og Posaconazole AHCL mixtúru, dreifu

Töflu og mixtúru má ekki nota hvora í staðinn fyrir aðra vegna mismunar milli þessara tveggja lyfjaforma á tíðni skammta, lyfjagjöf með mat og plasmabéttni lyfsins. Því skal fylgja sérstökum skammtaleiðbeiningum fyrir hvert lyfjaform fyrir sig.

Skammtar

Posaconazol fæst einnig sem 100 mg magasýrupolnar töflur og 300 mg innrenslisþykkni, lausn. Posaconazol töflur eru ákjósanlegra lyfjaform til að ná kjörplasmabéttni og almennt veita meiri útsetningu fyrir lyfinu en posaconazol mixtúra.

Ráðlagðir skammtar eru sýndir í töflu 1.

Tafla 1. Ráðlagðir skammtar í samræmi við ábendingu

Ábending	Skammtur og meðferðarlengd (Sjá kafla 5.2)
Þrálátar ífarandi sveppasýkingar (IFI)/Sjúklingar með þrálátar ífarandi sveppasýkingar sem þola ekki fyrsta valkost meðferðar (1st line therapy)	200 mg (5 ml) fjórum sinnum á dag. Einnig mega sjúklingar sem þola máltíð eða fæðuuppþót taka 400 mg (10 ml) tvisvar á dag með eða strax eftir máltíð eða fæðuuppþót. Meðferðarlengd fer eftir alvarleika undirliggjandi sjúkdóms, bata eftir ónæmisbælingu og klínískri svörun.
Hvítsveppasýking í munni og koki	Hleðsluskammtur er 200 mg (5 ml) einu sinni á dag fyrsta daginn, síðan 100 mg (2,5 ml) einu sinni á dag í 13 daga. Posaconazole AHCL á að gefa með eða strax eftir máltíð eða fæðuuppþót ef sjúklingur þolir ekki mat til að auka frásog eftir inntöku og til að tryggja nægilega þéttni lyfsins í blóði.
Fyrirbyggjandi gegn ífarandi sveppasýkingum	200 mg (5 ml) þrisvar á dag. Posaconazole AHCL á að gefa með eða strax eftir máltíð eða fæðuuppþót ef sjúklingur þolir ekki mat til að auka frásog eftir inntöku og til að tryggja nægilega þéttni lyfsins í blóði. Meðferðarlengd byggist á bata eftir daufkyrningafæð eða ónæmisbælingu. Hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði eða mergmisþroska á að hefja fyrirbyggjandi meðferð með Posaconazole AHCL nokkrum dögum fyrir áætlað upphaf daufkyrningafæðar og halda henni áfram í 7 daga eftir að fjöldi daufkyrninga fer yfir 500 frumur/mm ³ .

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Skerðing á nýrnastarfsemi er ekki talin hafa áhrif á lyfjahvörf posaconazols og engar skammtabreytingar eru ráðlagðar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar um áhrif skertrar lifrarstarfsemi (þ.m.t. Child-Pugh C flokkun á langvinnum lifrarsjúkdómum) á lyfjahvörf posaconazols sýna aukna þéttni í plasma miðað við hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi en benda ekki til að breyta þurfi skammtinum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ráðlegt er að gæta varúðar vegna hugsanlegrar aukinnar útsetningar í plasma.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun posaconazols hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Mixtúruna verður að hrista vel fyrir notkun. Ef botnfall er sýnilegt í glasinu skal hrista það vel í að minnsta kosti 10 sekúndur.

Önnur lyfjaform sem innihalda posaconazol eru á markaði fyrir notkun í frummeðferð við ífarandi aspergillosis.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliðagjöf ergotalkalóíða (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf CYP3A4 hvarfefna terfenadins, astemizols, cisaprids, pimozids, halofantrins eða quinidins þar sem það getur leitt til hækkunar á plasmabéttni þessara lyfja, sem leiðir til lengingar á QTcbili og örsjaldan torsades de pointes (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Samhliðagjöf HMG-CoA redúktasa hemlanna simvastatíns, lovastatíns og atorvastatíns (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf í upphafi meðferðar og meðan skammtaöðlögum stendur yfir með venetoclaxi hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (Chronic Lymphocytic Leukaemia) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um krossofnæmi milli posaconazols og annarra azolsveppalyfja. Gæta skal varúðar þegar Posaconazole AHCL er ávísað handa sjúklingum með ofnæmi fyrir öðrum azollyfjum.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá áhrifum á lifur (t.d. litlar eða miðlungi miklar hækkanir á ALAT, ASAT, alkalífosfatasa, heildarbilirubini og/eða klínísk lifrabólga) meðan á meðferð með posaconazoli stóð. Hækkun á niðurstöðum lifrarprófa gekk yfirleitt til baka þegar meðferð var hætt og í sumum tilvikum urðu þessar niðurstöður aftur eðlilegar án þess að meðferð væri hætt. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá alvarlegri áhrifum á lifur, sem hafa leitt til dauða.

Gæta skal varúðar við notkun posaconazols hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi þar sem takmörkuð klínísk reynsla er af notkun þess og vegna þess að plasmabéttni posaconazols getur hugsanlega verið hærrí hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Meta skal niðurstöður lifrarprófa í upphafi meðferðar og reglulega meðan á meðferð með posaconazoli stendur. Hafa verður reglulegt eftirlit með tilliti til alvarlegri lifrarskaða hjá sjúklingum þar sem niðurstöður lifrarprófa eru óeðlilegar meðan á meðferð með posaconazoli stendur. Eftirlit með sjúklingi á að fela í sér mat á lifrarstarfsemi með hliðsjón af niðurstöðum rannsókna á rannsóknarstofu (sérstaklega varðandi lifrarpróf og bilibrubin). Íhuga skal að hætta notkun posaconazols ef klínísk einkenni benda til þess að um lifrarsjúkdóm sé að ræða.

QTc lenging

Sum azollyf hafa tengst lengingu á QTc bili. Posaconazol má ekki gefa með lyfjum sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4 og vitað er að valda lengingu á QTc bili (sjá kafla 4.3 og 4.5). Gæta skal varúðar þegar posaconazol er gefið sjúklingum með kvilla/ástand sem veldur hjartsláttartruflunum svo sem:

- Ættgenga eða áunna lengingu á QTcbili

- Hjartavöðvakvilla, einkum ef hjartabilun er fyrir hendi
 - Hægan sínustakt (sinus bradycardia)
 - Fyrirliggjandi hjartsláttartruflanir með einkennum
 - Samhliðanotkun lyfja sem vitað er að lengja QTcbil (önnur en þau sem nefnd eru í kafla 4.3).
- Fylgjast skal með og leiðrétta eins og þarf truflanir á saltajafnvægi, sérstaklega þær sem taka til kalíum-, magnesíum- eða kalsíumbéttni, áður en meðferð með posaconazoli hefst og meðan á henni stendur.

Lyfjamilliverkanir

Posaconazol er CYP3A4 hemill og ætti einungis að nota það við sérstakar aðstæður meðan á meðferð stendur með öðrum lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A (sjá kafla 4.5).

Midazolam og önnur benzodiazepín

Vegna hættu á að slæving dragist á langinn og hugsanlegri öndunarbælingu við samhliðagjöf posaconazols og hvers konar benzodiazepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. midazolam, triazolam, alprazolam) ætti einungis að íhuga gjöf ef brýna nauðsyn ber til. Íhuga skal að aðlaga skammta benzodiazepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Eiturverkun vincristíns

Samhliðagjöf azolsveppalyfja, þ.m.t. posaconazols, og vincristíns hefur verið tengd eiturverkun á taugar og öðrum alvarlegum aukaverkunum m.a. flogum, úttaugakvilla, heilkenni ofseytingar þvagstemma (SIADH; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) og garnalömunarstíflu. Eingöngu má gefa sjúklingum sem fá vinca alkalóíða, þ.m.t. vincristín, azolsveppalyf, þ.m.t. posaconazol, ef engin önnur sveppalyfjameðferð er í boði (sjá kafla 4.5).

Eiturverkun venetoclax

Samtímisgjöf öflugra CYP3A hemla, þ.m.t. posakónazóls og CYP3A4 hvarfefnisins venetoclax getur aukið eiturverkanir af völdum venetoclax og þar með talið hættu á æxlislýsuheilkenni (tumor lysis syndrome) og daufkyrningafæð (sjá kafla 4.3 og 4.5). Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax fyrir ítarlegri upplýsingar.

Rifamycin sýklalyf (rifampicin, rifabutin), ákveðin flogaveikilyf (fenytoin, carbamazepín, phenobarbital, primidon), efavirenz og cimetidín

Posaconazolþéttni getur lækkað verulega í samsetningu með þessum lyfjum; því skal forðast notkun samhliða posaconazoli nema ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan (sjá kafla 4.5).

Meltingartruflanir

Takmarkaðar upplýsingar eru um lyfjahvörf hjá sjúklingum með slæmar meltingartruflanir (t.d. slæman niðurgang). Fylgjast skal náið með sjúklingum með slæman niðurgang eða uppköst með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga.

Hjálparefni

Þetta lyf inniheldur u.þ.b. 1,75 g af glúkósa í hverjum 5 ml af mixtúru. Sjúklingar með glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 5 ml af mixtúru, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á posaconazol

Posaconazol umbrotar með UDP glúkúróníðtengingu (fasa 2 ensím) og er hvarfefni fyrir p-glýkóprótein (P-gp) útlæði in vitro. Því geta hemlar (t.d. verapamil, ciclosporin, quinidin, claritromycin, erytromycin o.s.frv.) eða virkjar (t.d. rifampicin, rifabutin, ákveðin flogaveikilyf o.s.frv.) þessara úthreinsunarleiða hækkad eða lækkad plasmabéttni posaconazols.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{max} (hámarksþéttni í plasma) og minnkaði AUC (flatarmál undir blóðþéttuniferli-tímaferli) fyrir posaconazol í 57% og 51%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliðanotkun posaconazols og rifabutins og svipaðra virkja (t.d. rifampicin) nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan. Sjá einnig aftar varðandi áhrif posaconazols á plasmabéttni rifabutins.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{max} posaconazols um 45% og minnkaði AUC fyrir posaconazol um 50%. Forðast skal samhliða notkun posaconazols og efavirenz nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.

Fosamprenavir

Samhliðanotkun fosamprenavirs og posaconazols getur leitt til lækkunar á plasmabéttni posaconazols. Ef þörf er á samhliðagjöf skal hafa náíð eftirlit með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga. Endurteknir skammtar af fosamprenaviri (700 mg tvisvar á dag í 10 daga) lækkuðu C_{max} fyrir posaconazol mixtúru, dreifu um 21% og minnkuðu AUC um 23% (200 mg einu sinni á dag fyrsta daginn, 200 mg tvisvar á dag á öðrum degi, síðan 400 mg tvisvar á dag í 8 daga). Áhrif posaconazols á þéttni fosamprenavirs þegar fosamprenavir er gefið samhliða ritonaviri eru ekki þekkt.

Phenytoin

Phenytoin (200 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{max} og minnkaði AUC fyrir posaconazol um 41% og 50%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posaconazols og phenytoinsog svipaðra virkja (t.d. carbamazepin, phenobarbital, primidon) nema ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.

H₂ viðtaka blokkar og prótónpumpuhemlar

Plasmabéttni posaconazols (C_{max} og AUC) minnkaði um 39% þegar posaconazol var gefið ásamt cimetidini (400 mg tvisvar á dag) vegna minnkaðs frásogs hugsanlega sem afleiðing af minnkaðri myndun á magasýru. Forðast skal samhliðagjöf posaconazols og H₂ viðtaka blokka ef hægt er. Á svipaðan hátt lækkaði meðalgildi C_{max} um 46% og AUC um 32% þegar 400 mg af posaconazoli var gefið ásamt esomeprazoli (40 mg á dag) samanborið við gjöf posaconazols 400 mg, eingöngu. Forðast skal samhliðagjöf posaconazols og prótónpumpuhemla eins og kostur er.

Fæða

Frásög posaconazols eykst marktækt við neyslu fæðu (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Áhrif posaconazols á önnur lyf

Posaconazol er öflugur CYP3A4 hemill. Samhliðagjöf posaconazols og CYP3A4 hvarfefna getur leitt til mikillar aukningar á útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum eins og fram kemur aftur varðandi áhrif á tacrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam. Gæta skal varúðar þegar posaconazol er gefið samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem gefin eru í bláæð og hugsanlega getur þurft að minnka skammt CYP3A4 hvarfefnisins. Ef posaconazol er notað samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem eru gefin til inntöku, og þar sem aukin plasmabéttni getur tengst óásættanlegum aukaverkunum, skal fylgjast vandlega með plasmabéttni CYP3A4 hvarfefnisins og/eða aukaverkunum og breyta skammtinum eftir þörfum. Nokkrar af milliverkanarannsóknunum voru gerðar á heilbrigðum sjálfboðaliðum þar sem útsetning fyrir posaconazoli var meiri en hjá sjúklingum miðað við sömu skammta. Áhrif posaconazols á CYP3A4 hvarfefni hjá sjúklingum geta hugsanlega verið minni en áhrif sem sjást hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, einnig er gert ráð fyrir breytilegum áhrifum milli sjúklinga vegna mismunandi útsetningar fyrir posaconazoli hjá sjúklingum. Einnig geta áhrif samhliðagjafa posaconazols á plasmabéttni CYP3A4 hvarfefna í plasma verið breytileg hjá sama sjúklingi, nema ef

posaconazol er eingöngu gefið á staðlaðan hátt með mat, vegna þeirra miklu áhrifa sem fæða hefur á útsetningu fyrir posaconazoli (sjá kafla 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og quinidin (CYP3A4 hvarfefni)

Ekki má gefa posaconazol samhliða terfenadini, astemizoli, cisapridi, pimozidi, halofantrini eða quinidini. Gjöf samhliða getur leitt til hækkunar á plasmabéttni þessara lyfja, sem leiðir til lengingar á QTcbili og í mjög sjaldgæfum tilvikum torsades de pointes (sjá kafla 4.3).

Ergotalkalóíðar

Posaconazol getur hækkað plasmabéttni ergotalkalóíða (ergotamins og tvíhýdróergotamins), sem getur valdið korndrjólæitrun (ergotism). Posaconazol og ergotalkalóíða má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).

HMG-CoA redúktasahemlar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastatín, lovastatín og atorvastatín)

Posaconazol getur hækkað verulega plasmabéttni HMG-CoA redúktasahemla sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Meðferð með þessum HMG-CoA redúktasahemlum skal stöðva meðan á meðferð með posaconazoli stendur þar sem hækkun á béttni þess hefur tengst rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).

Vinca alkalóíðar

Flestir vinca alkalóíðar (t.d. vincristin og vinblastin) eru hvarfefni CYP3A4. Samhliða gjöf azolsveppalyfja þ.m.t. posakonazol og vinkristins hefur verið tengd alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.4). Posaconazol getur aukið plasmabéttni vinca alkalóíða sem getur valdið eiturverkunum á taugar og öðrum alvarlegum aukaverkunum. Þess vegna má eingöngu gefa sjúklingum sem fá vinca alkalóíða, þ.m.t. vinkristin, azolsveppalyf, þ.m.t. posaconazol, ef engin önnur sveppalyfjameðferð er í boði.

Rifabutin

Posaconazol jók C_{max} og AUC fyrir rifabutin um 31% og 72%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliðanotkun posaconazols og rifabutins nema ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan (sjá einnig framar varðandi áhrif rifabutins á plasmabéttni posaconazols). Ef þessi lyf eru gefin samhliða er ráðlegt að fylgjast vandlega með heildarfjölda blóðfrumna (full blood counts) og aukaverkunum sem tengjast hækkaðri béttni rifabutins (t.d. æðahjúpsbólgu).

Sirolimus

Eftir endurtekna skammta af posaconazol mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag í 16 daga) varð hækkun á C_{max} og stækkun á AUC fyrir sirolimus (2 mg í einum skammti) að meðaltali 6,7-föld og 8,9-föld (á bilinu 3,1 til 17,5-föld), talið í sömu röð, hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif posaconazols á sirolimus hjá sjúklingum eru óþekkt en gert er ráð fyrir mismunandi áhrifum vegna þess hversu útsetning fyrir posaconazoli er mismunandi hjá sjúklingum. Ekki er mælt með að posaconazol sé gefið samhliða sirolimus og það ætti að forðast eins og mögulegt er. Ef álitid er að óumflýjanlegt sé að gefa lyfin saman er mælt með því að sirolimusskammturinn sé minnkaður umtalsvert í upphafi meðferðar með posaconazoli og að fylgjast reglulega með lágbéttni sirolimus í heilblóði. Béttni sirolimus ætti að mæla í upphafi, meðan á notkun samhliða stendur og í lok meðferðar með posaconazoli og gera á viðeigandi breytingar á sirolimusskömmtum. Hafa skal í huga að tengsl milli lágbéttni sirolimus og AUC breytist þegar posaconazol er gefið samhliða. Þannig getur lágbéttni sirolimus, sem er innan venjulegs meðferðarbils, verið undir meðferðarbéttni. Þess vegna skal stefna að því að lágbéttni sé á efri hluta venjulegs meðferðarbils og fylgjast skal náid með klínískum einkennum, niðurstöðum rannsókna og vefjasýnum.

Ciclosporin

Hjá hjartaþegum á stöðugum skammti af ciclosporini, hækkaði posaconazol, mixtúra, dreifa 200 mg einu sinni á dag béttni ciclosporins það mikið að minnka þurfti skammt. Í klínískum rannsóknum á verkun var greint frá tilvikum hækkunar á ciclosporinbéttni sem leiddu til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturverkana á nýru og eins banvæns tilviks heilakvilla í hvíta hluta heilavefs (leukoencephalopathy). Við upphaf meðferðar með posaconazoli hjá sjúklingum sem eru á ciclosporinmeðferð á að minnka skammt ciclosporins (t.d. í um það bil þrjá fjórðu af þeim skammti

sem notaður er fyrir). Eftir það á að fylgjast vel með blóðþéttni ciclosporins meðan lyfin eru gefin samhliða og þegar posaconazolmeðferð er hætt á að breyta ciclosporin skammtinum eftir þörfum.

Tacrolimus

Posaconazol jók C_{max} og AUC fyrir tacrolimus (0,05 mg/kg líkamsþyngdar einn skammtur) um 121% og 358%, talið í sömu röð. Í rannsóknum á klínískri virkni var tilkynnt um klínískt marktækar milliverkanir sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar og/eða stöðvunar á meðferð með posaconazoli. Þegar meðferð með posaconazoli er hafin hjá sjúklingum sem þegar fá tacrolimus, skal minnka skammt tacrolimus (t.d í u.þ.b. þriðjung af núverandi skammti). Eftir það skal fylgjast vel með blóðþéttni tacrolimus meðan á samhliðanotkun stendur og þegar meðferð með posaconazoli er hætt og breyta á skammti tacrolimus eftir þörfum.

HIV-próteasahemlar

Þar sem HIV-próteasahemlar eru hvarfefni CYP3A4, er gert ráð fyrir að posaconazol muni hækka plasmáþéttni þessara andretróveirulyfja. Eftir gjöf posaconazol mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag) og atazanavirs (300 mg einu sinni á dag) samhliða í 7 daga hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir atazanavir að meðaltali 2,6-falt og 3,7-falt (á bilinu 1,2 til 26-falt), talið í sömu röð. Eftir gjöf posaconazols mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag) og atazanavirs og ritonavirs (300/100 mg einu sinni á dag) samhliða í 7 daga hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir atazanavir að meðaltali 1,5-falt og 2,5-falt (á bilinu 0,9 til 4,1-falt), talið í sömu röð. Viðbót posaconazols við meðferð með atazanaviri eða meðferð með atazanaviri ásamt ritonaviri tengdist hækkun á plasmáþéttni bilirubins. Ráðlagt er að fylgjast náið með aukaverkunum og eiturverkunum sem tengjast andretróveirulyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 meðan posaconazol er gefið samhliða.

Midazolam og önnur benzodíazepín-lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4

Í rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum jók posaconazol mixtúra, dreifa (200 mg einu sinni á dag í 10 daga) útsetningu (AUC) fyrir midazolami sem gefið var í bláæð (0,05 mg/kg) um 83%. Í annarri rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst C_{max} og AUC fyrir midazolam sem gefið var í bláæð (0,4 mg í einum skammti) að meðaltali 1,3- og 4,6-falt (á bilinu 1,7 til 6,4-falt), talið í sömu röð, eftir endurtekna skammta af posaconazoli (200 mg tvisvar á dag í 7 daga). Posaconazol mixtúra, dreifa 400 mg tvisvar á dag í 7 daga jók C_{max} og AUC fyrir midazolam sem gefið var í bláæð 1,6 og 6,2-falt (á bilinu 1,6 til 7,6-falt), talið í sömu röð. Báðir posaconazolskammtarnir juku C_{max} og AUC midazolams 2,2 og 4,5-falt, talið í sömu röð, þegar það var gefið til inntöku (2 mg stakur skammtur). Posaconazol mixtúra, dreifa (200 mg eða 400 mg) jók auk þess meðallokahelmingunartími midazolams úr u.þ.b. 3-4 klst. í 8-10 klst. meðan þessi lyf voru gefin samhliða. Vegna hættu á að slæving dragist á langinn er mælt með að hugleiða breytingu á skömmtum þegar posaconazol er gefið samhliða benzodíazepínlyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. midazolami, triazolami, alprazolami) (sjá kafla 4.4).

Kalsíumgangalokar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Ráðlagt er að hafa títt eftirlit með tilliti til aukaverkana og eiturverkana sem tengjast kalsíumgangalokum þegar posaconazol er gefið samhliða. Hugsanlega getur þurft að breyta skammti kalsíumgangaloka.

Digoxin

Gjöf annarra azollyfja hefur tengst hækkun á digoxinþéttni. Þess vegna gæti posaconazol hækkað plasmáþéttni digoxins og skal því fylgjast með digoxinþéttni þegar meðferð með posaconazoli er hafin eða hætt.

Súlfonýlúrealyf

Glúkósapéttni lækkaði hjá sumum heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar glipizid var gefið samhliða posaconazoli. Ráðlegt er að fylgjast með glúkósapéttni hjá sykursýkissjúklingum.

All-trans retínósýra (ATRA) eða tretínóín

Þar sem ATRA umbrotnar fyrir tilstilli CYP450 lifrarensíma, einkum CYP3A4, getur samhliða gjöf posakonazols, sem er öflugur hemill CYP3A4, leitt til aukinnar útsetningar fyrir tretínóíni sem veldur

auknum eiturverkunum (einkum blóðkalsíumhækkun). Fylgjast skal með kalsíumgildum í sermi og íhuga, ef þörf krefur, viðeigandi aðlögun tretínóín skammts meðan á meðferð með posakonazóli stendur og næstu daga eftir meðferð.

Venetoclax

Samanborið við gjöf venetoclax 400 mg eingöngu, jók samhliðagjöf 300 mg af posakonazóli, öflugur hemill CYP3A, og venetoclax 50 mg og 100 mg í 7 daga hjá 12 sjúklingum, C_{max} fyrir venetoclax 1,6-falt og 1,9-falt og AUC 1,9-falt og 2,4-falt, talið í sömu röð (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Upplýsingar um notkun posaconazols á meðgöngu eru ófullnægjandi. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Posaconazol má ekki nota á meðgöngu nema ávinningur fyrir móður vegi augljóslega þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Posaconazol skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Ekki hefur verið rannsakað hvort posaconazol skilst út í brjóstamjólk. Hætta verður brjóstgjöf þegar meðferð með posaconazoli hefst.

Frjósemi

Posaconazol hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta sem námu allt að 180 mg/kg (sambærilegt við 1,7-falda skömmtunaráætlunina 400 mg tvisvar á sólarhring á grundvelli plasmabéttni við jafnvægi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum) eða kvenrotta við skammta sem námu allt að 45 mg/kg (sambærilegt við 2,2-falda skömmtunaráætlunina 400 mg tvisvar á sólarhring). Ekki er klínísk reynsla til að hægt sé að meta áhrif posakonazóls á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem greint hefur verið frá ákveðnum aukaverkunum (t.d. sundli, svefnhöfuga o.s.frv.) við notkun posaconazols, sem hugsanlega geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, er nauðsynlegt að gæta varúðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi posaconazols mixtúru, dreifu hefur verið metið hjá > 2.400 sjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum og á grundvelli reynslu eftir markaðssetningu. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá og tengdust lyfinu voru m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti og bilirubinhækkun.

Tafla yfir aukaverkanir

Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar

($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu eru taldar upp eftir líffæraflokki og tíðni*

Blóð og eitlar	
Algengar:	daufkyrningafæð
Sjaldgæfar:	blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, eosínfklafjöld, eitlastækkun, fleygdrep í milta
Mjög sjaldgæfar:	þvageitrunarblóðlýsa (haemolytic uraemic syndrome), segablóðflögufæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), blóðfrumnafæð, storkukvilli, blæðing
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar:	ofnæmisviðbrögð
Mjög sjaldgæfar:	ofnæmi
Innkirtlar	
Mjög sjaldgæfar:	vanstarfsemi nýrnahettna, lækkun gónadótrópíns í blóði, sýndaraldósterónheilkenni (pseudoaldosteronism)
Efnaskipti og næring	
Algengar:	blóðsaltaójafnvægi, lystarleysi, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun
Sjaldgæfar:	blóðsykurshækkun, blóðsykurslækkun
Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar:	óeðlilegir draumar, ringlun, svefntruflanir
Mjög sjaldgæfar:	geðrofsjúkdómur (psychotic disorder), þunglyndi
Taugakerfi	
Algengar:	náladofi, sundl, svefndrungi, höfuðverkur, bragðskynstruflun
Sjaldgæfar:	krampar, taugakvilli, minnkað snertiskyn, skjálfti, málstol, svefnleysi
Mjög sjaldgæfar:	heilablóðfall, heilakvilli, úttaugakvilli, yfirlið
Augu	
Sjaldgæfar:	þokusýn, ljósfælni, minnkuð sjónskerpa
Mjög sjaldgæfar:	tvísýni, sjónsviðseyða
Eyru og völundarhús	
Mjög sjaldgæfar:	heyrnarskerðing
Hjarta	
Sjaldgæfar:	heilkenni lengingar á QT bili ^s , óeðlilegt hjartalínurit ^s , hjartsláttarónot, hægsláttur, aukaslög frá gáttum, hraðsláttur
Mjög sjaldgæfar:	margbreytilegur sleglahraðtaktur (torsade de pointes), skyndidauði, sleglahraðsláttur, hjarta- og öndunarstopp, hjartabilun, hjartadrep
Æðar	
Algengar:	háþrýstingur
Sjaldgæfar:	lágþrýstingur, æðabólga
Mjög sjaldgæfar:	lungnasegarek, segamyndun í djúplægum bláæðum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	hósti, blóðnasir, hiksti, nefstífla, takverkur (pleuritic pain), hraðöndun
Mjög sjaldgæfar:	lungnaháþrýstingur, millivefslungnabólga, lungnabólga
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	ógleði
Algengar:	uppköst, kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir, munnþurrkur, vindgangur, hægðatregða, óþægindi í endaparmsopi
Sjaldgæfar:	brísbólga, þaninn kviður, garnabólga, óþægindi í efri hluta

	kviðar, ropi, vélindabakflæðissjúkdómur, bjúgur í munni
Mjög sjaldgæfar:	blæðing í meltingarfærum, garnastífla
Lifur og gall	
Algengar:	hækkuð gildi lifrarprófa (ALAT hækkun, ASAT hækkun, bilirúbínhækkun, hækkun alkalísks fosfataasa, GGT hækkun)
Sjaldgæfar:	skemmdir á lifrarfrumum, lifrabólga, gula, lifrarstækkun, gallteppa, eiturvekanir á lifur, óeðlileg lifrarstarfsemi
Mjög sjaldgæfar:	lifrabilun, lifrabólga vegna gallteppu, lifrar- og miltisstækkun, lifrareymsli, blakskjálfti (asterixis)
Húð og undirhúð	
Algengar:	útbrot, kláði
Sjaldgæfar:	sáramyndun í munni, skalli, húðbólga, húðroði, depilblæðingar
Mjög sjaldgæfar:	Stevens Johnson heilkenni, vessablöðruútbrot
Stoðkerfi og bandvefur	
Sjaldgæfar:	bakverkir, hálsrígur, stoðkerfisverkur, verkur í útlím
Nýru og þvaghæri	
Sjaldgæfar:	bráð nýrnabilun, nýrnabilun, hækkun kreatíníns í blóði
Mjög sjaldgæfar:	nýrnápíplablóðsýring, millivefsbólga í nýrum
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar:	truflanir á tíðablæðingum
Mjög sjaldgæfar:	verkur í brjóstum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar:	hiti, þróttleysi, þreyta
Sjaldgæfar:	bjúgur, verkir, hrollur, slappleiki, óþægindi fyrir brjósti, óþol fyrir lyfjum, taugaspenna, slímhúðarbólga
Mjög sjaldgæfar:	bjúgur í tungu, bjúgur í andliti
Rannsóknaniðurstöður	
Sjaldgæfar:	breytingar á þéttni lyfja, lækkun á þéttni fosfórs í blóði, óeðlileg röntgenmynd af brjóstakassa

* Byggt á aukaverkunum sem komu fram með mixtúru, magasýruþolnum töflum og innrennslisþykkni.

[§]Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lifur og gall

Við eftirlit með posaconazol mixtúru, dreifu eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum lifrarskemmdum sem leiddu til dauða (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum tóku sjúklingar sem fengu posaconazol mixtúru, dreifu í skömmtum allt að 1.600 mg/dag ekki eftir neinum öðrum aukaverkunum en þeim sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu minni skammta. Ofskömmun fyrir slysi kom fyrir hjá einum sjúklingi sem tók posaconazol mixtúru, dreifu 1.200 mg tvisvar á dag í 3 daga. Rannsakandi tók ekki eftir neinum aukaverkunum.

Posaconazol skilst ekki út með blóðskilun. Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun posaconazols. Íhuga má stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), Tríazól og tetrazól afleiður, ATC flokkur: J02A C04.

Verkunarháttur

Posaconazol hamlar ensíminu lanosteról 14 α -demetylása (CYP51), sem hvetur nauðsynlegt þrep í lífefnamyndun ergosterols.

Örverufræði

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að posaconazol er virkt gegn eftirtöldum örverum: *Aspergillus* tegundum (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* tegundum (*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 *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus* tegundum. Niðurstöður varðandi örverur benda til að posaconazol sé virkt gegn *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; klínískar niðurstöður eru samt sem áður enn of takmarkaðar til að meta áhrif posaconazols gegn þessum tegundum.

Eftirfarandi *in vitro* gögn liggja fyrir en klínískt mikilvægi þeirra er ekki þekkt. Í eftirlitsrannsókn sem fór fram á árunum 2010-2018 á > 3.000 einangruðum myglusveppum sýndu 90% sveppa sem ekki voru af tegundinni *Aspergillus* eftirfarandi lágmarks heftistyrk (MIC) *in vitro*: gildi fyrir *Mucorales* spp (n=81) var 2 mg/l; gildi fyrir *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) var 2 mg/l; gildi fyrir *Exophiala dermatitidis* (n=15) var 0,5 mg/l og gildi fyrir *Purpureocillium lilacinum* (n=21) var 1 mg/l.

Ónæmi

Klínískt einangraðir sveppir með minnkandi næmi fyrir posaconazoli hafa greinst. Meginverkunarháttur ónæmis eru útskiptingar í markpróteininu CYP51.

Gildi fyrir *Aspergillus* spp. byggð á faraldsfræðilegum viðmiðum (Epidemiological Cut-off (ECOFF))

ECOFF gildi (hæstu gildi lágmarksheftistyrks) fyrir posaconazol sem greinir sveppi af villigerð frá einangruðum sveppum með áunnið ónæmi hafa verið ákvörðuð með aðferðafræði EUCAST.

EUCAST ECOFF gildi:

- *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

Eins og er liggja ekki fyrir nægjanlegar upplýsingar til að ákvarða klínísk næmismörk fyrir *Aspergillus* spp. ECOFF gildi jafngilda ekki klínískum næmismörkum.

Næmismörk

EUCAST næmismörk fyrir lágmarks heftistyrk posaconazols [næmi (S); ónæmi (R)]:

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

Eins og er liggja ekki fyrir fullnægjandi upplýsingar um klínísk næmismörk fyrir aðrar tegundir Candida.

Samsetning með öðrum sveppalyfjum

Notkun samsettra sveppalyfjameðferða ætti ekki að minnka verkun, hvorki posaconazols né annarra meðferða; þó eru eins og er engar klínískar vísbendingar um að samsett meðferð veiti viðbótarávinning.

Samband lyfjahvarfa / lyfhrifa

Í ljós kom fylgni á milli heildarútsettingar lyfja deilt með lágmarks heftistyrk (MIC) (AUC/MIC) og klínískrar niðurstöðu. Markhlutfall fyrir einstaklinga með *Aspergillus* sýkingu var ~200. Það er sérstaklega mikilvægt að reyna að tryggja að hámarksþéttni í plasma náist hjá sjúklingum sem eru sýktir af *Aspergillus* (sjá kafla 4.2 og 5.2 um ráðlagðar skammtaáætlanir og áhrif fæðu á frásog).

Klínísk reynsla

Samantekt á rannsóknum á posaconazol mixtúru, dreifu

Ífarandi aspergillosis

Posaconazol mixtúra, dreifa 800 mg/dag skipt niður í skammta var metið til meðferðar á ífarandi aspergillosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem ekki svaraði amfotericini B (að meðtöldum lípósómformum) eða itraconazoli eða hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir þessum lyfjum í rannsókn á björgunarmeðferð (salvage therapy study) (Rannsókn 0041) án samanburðar. Klínískar niðurstöður voru bornar saman við niðurstöður ytri viðmiðunarhóps sem fenginn var úr afturvirkri greiningu á læknaáhrifum. Ytri viðmiðunarhópurinn samanstóð af 86 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með hefðbundinni meðferð (eins og áður nefnt) aðallega á sama tíma og sama stað og sjúklingarnir sem voru meðhöndlaðir með posaconazoli. Flest af aspergillosis tilvikunum voru talin vera óviðráðanleg fyrir meðferð bæði í posaconazol hópnum (88%) og í ytri viðmiðunarhópnum (79%).

Eins og sýnt er í töflu 3, sást árangursrík svörun (algjör eða nokkur hjöðnun) við lok meðferðar hjá 42% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með posaconazoli samanborið við 26% hjá ytri hópi. Engu að síður var þetta ekki áreiðanleg, slembiröðuð samanburðarrannsókn og verður því að skoða með varúð allan samanburð við ytri viðmiðunarhópinn.

Tafla 3. Heildarvirkni posaconazols mixtúru, dreifu við lok meðferðar á ífarandi aspergillosis samanborið við ytri viðmiðunarhóp

	Posaconazol mixtúra, dreifa	Ytri viðmiðunarhópur
Heildarsvörun	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Árangur eftir tegundum Allar sveppafræðilega staðfestar <i>Aspergillus</i> spp. 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 Aðrar minna algengar tegundir eða óþekktar tegundir meðtaldar

Fusarium tegundir

11 af 24 sjúklingum með staðfesta eða líklega fusariosis sýkingu voru meðhöndlaðir með góðum árangri með posaconazol mixtúru, dreifu 800 mg/dag deilt í skammta, í að miðgildi 124 daga og í allt að 212 daga. Af átján sjúklingum sem þoldu ekki eða svöruðu ekki amfotericini B eða itraconazoli, voru sjö sjúklingar flokkaðir sem svarendur.

Chromoblastomycosis/Mycetoma

9 af 11 sjúklingum voru meðhöndlaðir með góðum árangri með posaconazol mixtúru, dreifu 800 mg/dag, deilt í skammta, í að miðgildi 268 daga og í allt að 377 daga. Fimm þessara sjúklinga voru með chromoblastomycosis vegna Fonsecaea pedrosoi og 4 voru með mycetoma, aðallega vegna Madurella tegunda.

Coccidioidomycosis

11 af 16 sjúklingum voru meðhöndlaðir með góðum árangri (við lok meðferðar var alger bati eða nokkur hjöðnun á merkjum og einkennum sem voru til staðar við upphafsgildi) með posaconazol mixtúru, dreifu 800 mg/dag deilt í skammta, í að miðgildi 296 daga og í allt að 460 daga.

Meðferð á azol-næmri hvítsveppasýkingu í munn og koki (azole-susceptible Oropharyngeal Candidiasis (OPC))

Slembuð, að hluta blind, (evaluator blind) samanburðarrannsókn var gerð hjá HIV-sýktum sjúklingum með azolnæma hvítsveppasýkingu í koki (flestir sjúklinganna sem voru rannsakaðir voru með *C. albicans* einangraðan við upphafsgildi). Aðal breytan fyrir verkun var klínískt árangurshlutfall (skilgreint sem lækning eða framfarir) eftir 14 daga meðferð. Sjúklingar fengu meðferð með posaconazol eða fluconazol mixtúru (bæði posaconazol og fluconazol voru gefin á eftirfarandi hátt: 100 mg tvisvar á dag í einn dag, síðan 100 mg einu sinni á dag í 13 daga).

Klínískt svarshlutfall ofanefndrar rannsóknar er sýnt í töflu 4 hér fyrir neðan.

Posaconazol sýndi ekki slakara klínískt árangurshlutfall en fluconazol á degi 14 sem og 4 vikum eftir lok meðferðar.

Tafla 4. Klínískt árangurshlutfall við hvítsveppasýkingu í munn og koki

Endapunktur	Posaconazol	Fluconazole
Klínískt árangurshlutfall á degi 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klínískt árangurshlutfall 4 vikum eftir lok meðferðar	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klínískt árangurshlutfall var skilgreint sem fjöldi tilvika sem voru metin hafa klíníska svörun (lækning eða framfarir) deilt með fjölda tilvika sem voru hæf til greiningar.

Fyrirbyggjandi meðferð við ífarandi sveppasýkingum (Rannsóknir 316 og 1899)

Tvær slembaðar samanburðarrannsóknir á fyrirbyggjandi meðferð voru gerðar hjá sjúklingum sem voru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar.

Rannsókn 316 var slembuð, tvíblind rannsókn á posaconazol mixtúru, dreifu (200 mg þrisvar á dag) með samanburði við fluconazol hylki (400 mg einu sinni á dag) hjá sjúklingum sem höfðu fengið ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna og voru með hýsilssótt. Aðalendapunktur verkunar var tíðni staðfestar/líklegar ífarandi sveppasýkingar 16 vikum eftir slembival, samkvæmt álitni utanaðkomandi óháðrar, blindaðrar sérfræðinganeftdar. Lykilaukaendapunktur var tíðni staðfestar/líklegar ífarandi sveppasýkingar meðan á meðferð stóð (frá fyrsta skammti til síðasta skammtis rannsóknarlyfsins + 7 dagar). Meirihluti (377/600, [63%]) sjúklinganna sem tóku þátt í rannsókninni voru með bráða 2. eða 3. gráðu eða langvinna útbreidda (extensive) hýsilssótt (195/600, [32,5%]) þegar rannsóknin hófst. Meðallengd meðferðar var 80 dagar hjá þeim sem fengu posaconazol og 77 dagar hjá þeim sem fengu fluconazol.

Rannsókn 1899 var slembuð rannsókn, blinduð fyrir matsaðilum (evaluator blinded), á posaconazol mixtúru, dreifu (200 mg þrisvar á dag) með samanburði við fluconazol dreifu (400 mg einu sinni á dag) eða itraconazol mixtúru, lausn (200 mg tvisvar á dag) hjá sjúklingum með daukfyrningafæð sem voru á frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð við bráðu kyrningahvítblæði eða mergmisþroska. Aðalendapunktur verkunar varð tíðni staðfestar/líklegar ífarandi sveppasýkingar á meðferðartímanum samkvæmt álitni utanaðkomandi óháðrar, blindaðrar sérfræðinganeftdar. Lykilaukaendapunktur var tíðni staðfestar/líklegar ífarandi sveppasýkingar 100 dögum eftir slembival. Nýgreining bráðs kyrningahvítblæðis var algengasti undirliggjandi sjúkdómurinn (435/602, [72%]). Meðallengd meðferðar var 29 dagar hjá þeim sem fengu posaconazol og 25 dagar hjá þeim sem fengu fluconazol/itraconazol.

Í báðum rannsóknunum á fyrirbyggjandi meðferð var aspergillosis algengasta gegnumbrotssýkingin.

Niðurstöður úr báðum rannsóknunum eru í töflum 5 og 6. Tíðni gegnumbrots *Aspergillus* sýkingar var lægri hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með posaconazoli miðað við samanburðarhópinn.

Tafla 5. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingum.

Rannsókn	Posaconazol mixtúra, dreifa	Samanburðarlyfa	P-gildi
Hlutfall (%) sjúklinga með staðfesta/líklega ífarandi sveppasýkingu			
Meðferðartímabil ^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Ákveðið tímabil ^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum; í rannsókn 316 náði tímabilið frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum.

c: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til 100 daga eftir slembival; í rannsókn 316 náði tímabilið frá upphafsdegi rannsóknarinnar til 111 daga eftir upphaf hennar.

d: Allir valdir með slembivali

e: Allir meðhöndlaðir

Tafla 6. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingum.

Rannsókn	Posaconazol mixtúra, dreifa	Samanburðarlyf ^a
Hlutfall (%) sjúklinga með staðfesta/líklega ífarandi Apergillosis		
Meðferðartímabil ^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Ákveðið tímabil ^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: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum; í rannsókn 316 náði tímabilið frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum.

c: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til 100 daga eftir slembival; í rannsókn 316 náði tímabilið frá upphafsdegi rannsóknarinnar til 111 daga eftir upphaf hennar.

d: Allir valdir með slembivali

e: Allir meðhöndlaðir

Í rannsókn 1899 kom í ljós veruleg lækkun á dánartíðni óháð orsök, posaconazol í vil [POS 49/304 (16%) á móti FLU/ITZ 67/298 (22%) $p=0,048$]. Byggt á Kaplan-Meier mati, voru líkur á lifun í allt að 100 daga eftir slembival marktækt meiri hjá þeim sem fengu posaconazol. Sýnt var fram á þennan ávinning varðandi lifun þegar greiningin var gerð með tilliti til dauðsfalla af hvaða orsök sem var ($p=0,0354$) og jafnframt dauðsfalla sem tengdust ífarandi sveppasýkingum ($p=0,0209$).

Í rannsókn 316 var heildardánartíðni svipuð (POS, 25%; FLU, 28%), samt sem áður var hlutfall dauðsfalla sem tengdust ífarandi sveppasýkingum marktækt lægra hjá POS hópnum (4/301 samanborið við FLU hópinn (12/299; $P=0,0413$).

Börn

Sextán sjúklingar 8-17 ára fengu meðferð með posaconazol mixtúru, dreifu 800 mg/dag í rannsókn á ífarandi sveppasýkingum (rannsókn 0041). Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum um 16 þessara sjúklinga virðist öryggi vera svipað og hjá sjúklingum ≥ 18 ára.

Auk þess fengu tólf sjúklingar 13-17 ára posaconazol mixtúru, dreifu 600 mg/dag sem fyrirbyggjandi meðferð við ífarandi sveppasýkingum (rannsókn 316 og 1899). Öryggi hjá þessum sjúklingum < 18 ára virðist svipað og öryggi hjá fullorðnum. Byggt á niðurstöðum lyfjahvarfa hjá 10 þessara sjúklinga virðast lyfjahvörf svipuð og hjá sjúklingum ≥ 18 ára. Í rannsókn (rannsókn 03579) hjá 136 börnum með daufkyrningafæð, 11 mánaða til 17 ára, sem fengu posaconazol mixtúru, dreifu í skömmtum allt að 18 mg/kg/dag skipt í þrjá skammta uppfylltu um það bil 50% fyrirfram skilgreint markmið (meðalþéttni posaconazols (Cav) milli 500 ng/ml-2.500 ng/ml á degi 7) (sjá kafla 5.2).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 18 ára.

Mat á hjartalínuriti

Fjöldi tímajafnaðra hjartalínurita, sem voru tekin á 12 klukkustunda tímabili, fengust fyrir og meðan á gjöf posaconazol mixtúru, dreifu stöð (400 mg tvisvar á dag með fituríkum máltíðum) hjá 173 heilbrigðum sjálfboðaliðum, bæði konum og körlum, á aldrinum 18 til 85 ára. Engar klínískt mikilvægar breytingar frá grunnlínu komu fram á meðallengd QTc bils (Fridericia).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Frásög posaconazols er að meðaltali t_{max} 3 klst. (eftir fæðuinntöku). Lyfjahvörf posaconazols eru línuleg eftir einn og marga skammta upp í allt að 800 mg þegar það er tekið með fituríkri máltíð. Engin frekari aukning á útsetningu kom fram við skammta stærri en 800 mg á dag gefið sjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum. Á fastandi maga jókst AUC minna en í réttu hlutfalli við skammta stærri en 200 mg. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á fastandi maga, þar sem heildardagskammti (800 mg) var skipt niður í 200 mg fjórum sinnum á dag samanborið við 400 mg tvisvar á dag, var sýnt fram á 2,6-falda aukningu á áhrifum posaconazols.

Áhrif fæðu á frásög við inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum

Frásög posaconazols jókst marktækt þegar posaconazol 400 mg (einu sinni á dag) var gefið með og strax á eftir fituríkri máltíð (~50 g af fitu) samanborið við gjöf fyrir máltíð og jókst C_{max} um u.þ.b. 330% og AUC um u.þ.b. um 360%. AUC fyrir posaconazol er um 4 sinnum stærra þegar það er gefið með fituríkri máltíð (~50 g af fitu) og u.þ.b. 2,6 sinnum stærra þegar það er gefið með fitusnauðri máltíð eða fæðubótarefni (14 g af fitu) en á fastandi maga (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Dreifing

Posaconazol frásogast hægt og brotthvarf er hægt með stóru dreifirúmmáli (1.774 lítrar) og er mikið próteinbundið (> 98%), aðallega við albúmín í sermi.

Umbrot

Engin aðalumbrotsefni posaconazols eru í blóðrásinni og ólíklegt er að þéttni þess breytist við hömlun CYP450 ensíma. Af umbrotsefnum í blóðrásinni er meirihlutinn glúkúróníðtengingar posaconazols og aðeins minni háttar magn oxaðra (CYP450 miðluð) umbrotsefna greindust. Umbrotsefni sem skildust út með þvagi og hægðum voru u.þ.b. 17% af gefnum geislamerktum skammti.

Brotthvarf

Brotthvarf posaconazols er hægt, með 35 klst. (á bilinu 20 til 66 klst.) meðalhelmingunartíma ($t_{1/2}$). Eftir gjöf ^{14}C -posaconazols, fannst geislavirkni aðallega fram í hægðum (77% af geislamerktum

skammti) þar sem meirihlutinn var móðurefnið (66% af geislamerktum skammti). Nýrnaúthreinsun er minni háttar brotthvarfsleið og skilst 14% af geislamerktum skammti út í þvagi (<0,2% af geislavirkum skammti er móðurefnið). Jafnvægi næst eftir 7 til 10 daga fjölskammta gjöf.

Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum

Börn (< 18 ára)

Eftir gjöf 800 mg af posaconazoli daglega, deilt í skammta, til meðferðar við ífarandi sveppasýkingum var meðallágþéttni í plasma hjá 12 sjúklingum á aldrinum 8-17 ára (776 ng/ml) svipuð þéttni hjá 194 sjúklingum á aldrinum 18-64 ára (817 ng/ml). Svipað kom í ljós í rannsóknunum á fyrirbyggjandi meðferð, þar var meðalþéttni posaconazols (Cav) við jafnvægi hjá 10 unglíngum (13-17 ára) sambærileg við meðalþéttni sem náðist hjá fullorðnum (≥ 18 ára). Í rannsókn hjá 136 börnum með dauðkyrningafæð, 11 mánaða til 17 ára, sem fengu posaconazolmíxtúru, dreifu í skömmtum allt að 18 mg/kg/dag skipt í þrjá skammta, uppfylltu um það bil 50% fyrirfram skilgreint markmið (meðalþéttni posakonazóls (Cav) milli 500 ng/ml-2.500 ng/ml á degi 7). Almenn var tilhneiging til hærri útsetningar hjá eldri sjúklingum (7 til <18 ára) en hjá yngri sjúklingum (2 til <7 ára).

Kyn

Lyfjahvörf posakonazóls eru sambærileg hjá körlum og konum.

Aldraðir

Aukning á C_{max} (26%) og AUC (29%) kom fram hjá öldruðum einstaklingum (24 einstaklingar ≥ 65 ára) miðað við yngri einstaklinga (24 einstaklingar 18-45 ára). Hins vegar var öryggi posaconazols hjá ungum og öldruðum sjúklingum svipað í klínískum rannsóknum á verkun.

Kynþáttur

Smávægileg minnkun (16%) á AUC og C_{max} fyrir posaconazol varð hjá blökkumönnum samanborið við hvíta einstaklinga. Öryggissnið posaconazols var svipað hjá blökkumönnum og hvítum einstaklingum.

Þyngd

Lyfjavarfalíkan þýðis fyrir posaconazol innrennslisþykni, lausn og töflur bendir til að úthreinsun posaconazols tengist þyngd. Hjá sjúklingum > 120 kg lækkaði C_{av} um 25% og hjá sjúklingum < 50 kg hækkaði C_{av} um 19%. Þess vegna er ráðlagt að fylgjast náið með sjúklingum sem eru þyngri en 120 kg með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir gjöf staks skammts af posaconazol míxtúru, dreifu, hafði væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (fjöldi=18, kreatínínúthreinsun ≥ 20 ml/mín./1,73 m²) engin áhrif á lyfjahvörf posaconazols. Þess vegna er ekki þörf á að breyta skammti. Hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (fjöldi=6, kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín./1,73 m²), var AUC fyrir posaconazol mjög breytilegt [$> 96\%$ CV (frávíksstuðull (coefficient of variance))] samanborið við aðra nýrnaþópa [$< 40\%$ CV]. Þar sem brotthvarf posaconazols um nýru er óverulegt er hins vegar ekki búist við að veruleg skerðing á nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf posaconazol og engin breyting á skammti er ráðlögð. Posaconazol skilst ekki út með blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir gjöf staks 400 mg skammts af posakonazóli míxtúru, dreifu hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh Class A), miðlungsmikla (Child-Pugh Class B) eða verulega (Child-Pugh Class C) skerta lifrarstarfsemi (sex í hverjum hóp) var meðalgildi AUC 1,3 til 1,6-falt hærra miðað við sambærilegan samanburðarhóp einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Þéttni óbundins lyfs var ekki mæld og ekki er hægt að útiloka að aukning á útsetningu fyrir óbundnu posaconazoli sé meiri en sú 60% aukning sem sést hefur á heildar AUC. Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) lengdist frá u.þ.b. 27 klst. til allt að ~43 klst. hjá hvorum hóp fyrir sig. Ekki er mælt með að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga til verulega skerta lifrarstarfsemi en gæta skal varúðar vegna mögulegrar aukinnar á útsetningu í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eins og þegar önnur azolsveppalyf eiga í hlut sáust áhrif sem tengjast hömlun á myndun sterahormóna í rannsóknum á eiturverkunum posakonazóls eftir endurtekna skammta. Bælandi áhrif á nýrnahettur komu fram í rannsóknum á eiturverkunum á rottur og hunda við útsetningu sem var jafnmikil eða meiri en næst við meðferðarskammta hjá mönnum.

Uppsöfnun fosfólípíða í taugum kom fram hjá hundum sem fengu skammt í ≥ 3 mánuði við minni altæka útsetningu en næst við meðferðarskammta hjá mönnum. Þessi niðurstaða sást ekki hjá öpum sem fengu skammta í eitt ár. Í tólf mánaða rannsókn á eiturverkunum á taugar hjá hundum og öpum, komu ekki fram áhrif á starfsemi mið- og úttaugakerfis við altæka útsetningu sem var meiri en sú sem næst við meðferð.

Uppsöfnun fosfólípíða í lungum sem leiddi til útvíkkunar og teppu í lungnablöðrum kom fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í tvö ár. Þessar niðurstöður benda ekki endilega til mögulegra breytinga á starfsemi hjá mönnum.

Engin áhrif á hjartlínurit, þ.m.t. QT- og QTc bilum, sáust í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá öpum við altæka útsetningu sem er 4,6falt meiri en þéttni sem næst við meðferðarskammta hjá mönnum. Hjartaómmynd sýndi engar vísbendingar um vantemprun á hjartastarfsemi í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá rottum við altæka útsetningu sem var 1,4-falt meiri en næst við meðferð. Hækkun á slagbilsþrýstingi og slagæðablóðþrýstingi (allt að 29 mm Hg) sást hjá rottum og öpum við altæka útsetningu sem var 1,4-falt og 4,6-falt hærri, talið í sömu röð, en næst við meðferðarskammta hjá mönnum.

Rannsóknir á æxlun, burðarmáls- og eftirburðarþroska voru gerðar á rottum. Við útsetningu, sem var lægri en næst við meðferðarskammta hjá mönnum, olli posaconazol breytingum á beinagrind og vansköpun, erfiðri fæðingu, lengri meðgöngu, minnkun á meðalfjölda afkvæma í goti og minni lífvænleika eftir fæðingu. Hjá kaninum hafði posaconazol eiturverkanir á fóstur við útsetningu sem er meiri en næst við meðferðarskammta. Eins og við á um önnur azolsveppalyf var talið að þessi áhrif á æxlun hafi verið vegna meðferðartengdra áhrifa á steramyndun.

Posaconazol hafði ekki eiturverkanir á erfðaefni í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Macrogolglycerol hýdroxýstearat
Natríumcíttratdihýdrat
Sítrónsýru einhýdrat
Símetikon fleyti (inniheldur pólýdímetýlsiloxan, pólýetýlenglýkólsorbitantrístearat, metýlsellulósi, kísilgel, pólýetýlenglýcolstearat, sorbínsýru (E200), bensósýru (E210) og brennisteinssýru (E513))
Xanþangúmmí (E415)
Natríumbenzóat (E211)
Fljótandi glúkósi
Glýcerol (E422)
Títantvíoxíð (E171)
Jarðaberjabragðefni (sem inniheldur própýlenglýkól)
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 30 dagar

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök geymsluskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Innri umbúðir eru rafgult glerglas (gerð III) lokað með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og innsigli. Áfyllta og innsiglaða glasið er í öskju með kvarðaðri mæliskeið úr pólýstýreni (2,5 ml og 5 ml) sem nota skal við skömmtun og gjöf mixtúrunnar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1380/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júlí 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu><

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Wessling Hungary Kft.
Anonymus u 6
H-1045 Budapest
UNGVÉRJALAND

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Posaconazole AHCL 40 mg/ml mixtúra, dreifa
posaconazol

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 40 mg af posaconazoli.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur glúkósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa

105 ml

Mæliskeið

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið vel fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Posaconazol mixtúru, dreifu og posaconazol töflur má EKKI nota hvora í staðinn fyrir aðra.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Fargið 30 dögum eftir að umbúðir eru rofnar.

Dagsetning þegar umbúðir voru rofnar: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1380/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Posaconazole AHCL

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Posaconazole AHCL 40 mg/ml mixtúra, dreifa
posaconazol

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 40 mg af posaconazoli.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur glúkósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa
105 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Hristið vel fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Fargið 30 dögum eftir að umbúðir eru rofnar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1380/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Posaconazole AHCL 40 mg/ml mixtúra, dreifa posaconazol

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Posaconazole AHCL og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Posaconazole AHCL
3. Hvernig nota á Posaconazole AHCL
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Posaconazole AHCL
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Posaconazole AHCL og við hverju það er notað

Posaconazole AHCL inniheldur lyf sem nefnist posaconazol. Það tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist „sveppalyf“. Það er notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla margar mismunandi sveppasýkingar.

Verkun lyfsins felst í því að deyða eða stöðva vöxt sumra sveppategunda sem valda sýkingum.

Posaconazole AHCL má nota hjá fullorðnum við eftirfarandi sveppasýkingum þegar önnur sveppalyf hafa ekki dugað til eða ef þurft hefur að hætta meðferð með þeim:

- sýkingar af völdum svepps af *Aspergillus* ætt sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfinu amfotericini B eða itraconazoli eða þegar hætta hefur þurft meðferð með þessum lyfjum;
- sýkingar af völdum svepps af *Fusarium* ætt sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfinu amfotericini B eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með amfotericini B;
- sýkingar af völdum svepps sem veldur einkennum eins og „chromoblastomycosis“ og sveppahnútum (mycetoma) sem hafa ekki batnað með meðferð með itraconazoli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með itraconazoli;
- sýkingar af völdum svepps sem kallast *Coccidioides* sem hafa ekki batnað við meðferð með einu eða fleiri af amfotericini B, itraconazoli eða fluconazoli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með þessum lyfjum;
- sýkingar í munni og hálsi (oft kallað þruska) af völdum svepps sem kallaður er *Candida* (hvítsveppur) sem hafa ekki verið meðhöndlaðar áður.

Lyfið má einnig nota til að fyrirbyggja sveppasýkingar hjá fullorðnum sem eru í mikilli hættu á að fá sveppasýkingu, t.d.:

- sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi vegna krabbameinslyfjameðferðar við bráðu kyrningahvítblæði eða mergmisþroska.
- sjúklingum á háskammta-ónæmisbælandi meðferð eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

2. Áður en byrjað er að nota Posaconazole AHCL

Ekki má nota Posaconazole AHCL

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir posaconazoli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar: terfenadin, astemizol, cisaprid, primozid, halofantrin, quinidin, einhver lyf sem innihalda ergotalkalóíða eins og ergotamin eða díhýdróergotamin, eða statín eins og simvastatín, atorvastatín eða lovastatín.
- ef þú hefur nýlega hafið notkun venetoclax eða ef verið er að auka venetoclax skammtinn þinn hægt til meðferðar við langvinnu eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia).

Taktu ekki Posaconazole AHCL ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Posaconazole AHCL.

Sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Posaconazole AHCL“ hér á eftir varðandi frekari upplýsingar þ.m.t. upplýsingar um fleiri lyf sem geta haft milliverkanir við Posaconazole AHCL.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Posaconazole AHCL er notað:

- ef þú hefur einhvern tímann fengið ofnæmi fyrir öðru sveppalyfi eins og ketoconazoli, fluconazoli, itraconazoli eða voriconazoli.
- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með lifrarsjúkdóm. Þú gætir þurft að fara í blóðrannsóknir á meðan þú ert á meðferð með þessu lyfi.
- ef þú færð slæman niðurgang eða uppköst, þar sem þessir kvillar geta orðið til þess að verkun lyfsins verði minni.
- ef hjartalínurit er óeðlilegt og sýnir frávik sem kallast lenging á QT bili.
- ef slappleiki er í hjartavöðva eða hjartabilun.
- ef þú ert með mjög hægán hjartslátt.
- ef þú ert með taktruflanir í hjarta.
- ef eitthvað ójafnvægi er á kalcíum-, magnesíum- eða kalsíummagni í blóðinu.
- ef þú færð vincristin, vinblastin eða aðra vinca alkalóíða (lyf við krabbameini).
- ef þú tekur venetoclax (lyf við krabbameini).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert í vafa) skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Posaconazole AHCL.

Ef þú færð slæman niðurgang eða uppköst meðan þú ert á meðferð með Posaconazole AHCL skaltu hafa strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn þar sem þetta getur komið í veg fyrir að lyfið verki sem skyldi. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.

Börn

Ekki má nota Posaconazole AHCL hjá börnum og unglíngum (17 ára og yngri).

Notkun annarra lyfja samhliða Posaconazole AHCL

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Taktu ekki Posaconazole AHCL ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

- terfenadin (notað til meðferðar við ofnæmi)
- astemizol (notað til meðferðar við ofnæmi)
- cisaprid (notað við magakvillum)
- pimozid (notað við einkennum Tourette og geðsjúkdómum)
- halofantrin (notað til meðferðar við malaríu)
- quinidin (notað til meðferðar við óeðlilegum hjartsláttartakti)

Posaconazole AHCL getur aukið magn þessara lyfja í blóðinu sem getur leitt til mjög alvarlegra breytinga á hjartsláttartakti:

- Öll lyf sem innihalda ergotalkalóíða eins og ergotamin eða díhýdróergotamin sem notað er við mígreni. Posaconazole AHCL getur aukið magn þessara lyfja í blóðinu sem getur leitt til alvarlegrar minnkunar á blóðflæði til fingra eða taa og gæti skaðað þær.

- Statín eins og simvastatín, atorvastatín eða lovastatín sem notuð eru við háu kólesteróli.
- Venetoclax þegar það er notað í upphafi meðferðar við ákveðinni tegund krabbameins, langvinnu eitilfrumuhvítblæði.

Taktu ekki Posaconazole AHCL ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert í vafa skaltu rádfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur þessi lyf.

Önnur lyf

Skoðaðu listann hér fyrir framan yfir lyf sem þú mátt alls ekki taka meðan þú ert á meðferð með Posaconazole AHCL. Auk lyfjanna sem tilgreind eru hér fyrir framan eru önnur lyf sem hafa í för með sér hættu á hjartsláttartruflunum sem getur aukist þegar þau eru notuð samhliða Posaconazole AHCL. Gættu þess að segja læknum frá öllum lyfjum sem þú notar (bæði lyfseðilsskyldum og þeim sem fást án lyfseðils).

Ákveðin lyf geta aukið hættu á aukaverkunum Posaconazole AHCL með því að auka magn Posaconazole AHCL í blóðinu.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr verkun Posaconazole AHCL með því að minnka magn Posaconazole AHCL í blóðinu:

- rifabutin og rifampicin (notað til meðferðar á ákveðnum sýkingum). Ef þú ert á meðferð með rifabutini þarf að taka blóðsýni til rannsóknar og þú þarft að vera á verði fyrir sumum aukaverkunum sem rifabutin getur hugsanlega valdið.
- sum lyf sem notuð eru til meðferðar og koma í veg fyrir flog eins og fenytoin, carbamazepin, fenobarbital, primidon.
- efavirenz og fosamprenavir, sem eru notuð til meðferðar við HIV-sýkingu.
- lyf sem notuð eru til að draga úr magasýru eins og cimetidin og ranitidin eða omeprazol og lík lyf sem kölluð eru prótónpumpuhemlar.

Posaconazole AHCL getur hugsanlega aukið hættu á aukaverkunum sumra annarra lyfja með því að auka magn þessara lyfja í blóði. Þessi lyf eru:

- vinkristin, vinblastin og aðrir vinca alkalóíðar (notuð til meðferðar á krabbameini)
- venetoclax (notað til meðferðar við krabbameini)
- ciklosporin (notað meðan á skurðaðgerð vegna líffæraígræðslu stendur eða eftir að henni er lokið)
- takrolimus og sirolimus (notað meðan á skurðaðgerð vegna líffæraígræðslu stendur eða eftir að henni er lokið)
- rifabutin (notað til meðferðar á vissum sýkingum)
- lyf sem notuð eru við HIV-sýkingu, kölluð próteasahemlar (að meðtöldu lopinaviri og atazanaviri sem eru gefin með ritonaviri)
- midazolam, triazolam, alprazolam eða önnur benzodíazepínlyf (notuð sem róandi eða vöðvaslakandi)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eða aðrir kalsíumgangablokkar (notuð við háum blóðþrýstingi)
- digoxin (notað til meðferðar á hjartabilun)
- glipizid eða önnur súlfonýlúrea (notað til meðferðar við háum blóðsykri)
- all-trans retínósýra (ATRA), kallast einnig tretínóín (notað til meðferðar við ákveðnum blóðkrabbameinum).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert í vafa) skaltu rádfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Posaconazole AHCL.

Notkun Posaconazole AHCL með mat eða drykk

Til að auka nýtingu posaconazols frá meltingarvegi á að taka það með eða strax eftir neyslu fæðu eða næringardrykks, þegar það er mögulegt (sjá kafla 3 „Hvernig taka á Posaconazole AHCL“). Engar upplýsingar eru fyrirleggjandi um áhrif áfengis á posaconazol.

Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækninn vita ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú sért þunguð áður en þú byrjar að nota Posaconazole AHCL.

Posaconazole AHCL má ekki nota á meðgöngu nema læknirinn hafi gefið fyrirmæli um það.

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn á meðan þær nota lyfið. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð með Posaconazole AHCL stendur á að hafa tafarlaust samband við lækninn.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Posaconazole AHCL stendur vegna þess að örlítið magn af lyfinu getur skilst út í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir sundli, syfju eða fengið þokusýn meðan þú ert á meðferð með Posaconazole AHCL, sem gæti haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar tækja eða véla. Ef þetta gerist skaltu ekki aka eða nota tæki eða vélar og hafa samband við lækninn.

Posaconazole AHCL inniheldur glúkósa

Posaconazole AHCL inniheldur u.þ.b. 1,75 g af glúkósa í 5 ml af mixtúru. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 5 ml af mixtúru, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Posaconazole AHCL

Posaconazol töflu og posaconazol mixtúru, dreifu má ekki nota hvora í staðin fyrir aðra án þess að ræða það við lækninn eða lyfjafræðing vegna þess að það gæti leitt til skorts á verkun eða aukið líkur á aukaverkunum.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Læknirinn mun fylgjast með svörun hjá þér og ástandi til að ákveða hversu lengi á að gefa Posaconazole AHCL eða hvort þörf er á að breyta dagskammtinum.

Taflan hér fyrir neðan sýnir ráðlagðan skammt og meðferðarlengd sem fer eftir tegund sýkingarinnar og hugsanlegt er að læknirinn aðlagi skammta og meðferðarlengd einstaklingsbundið eftir þínum þörfum. Þú mátt hvorki breyta skömmtum né meðferðaráætlun án þess að ræða við lækninn.

Posaconazol á að taka með eða strax eftir neyslu fæðu eða næringardrykks þegar það er mögulegt.

Ábending	Ráðlagður skammtur og meðferðarlengd
Meðferð þráláttra sveppasýkinga (Ífarandi <i>Aspergillosis</i> , <i>Fusariosis</i> , <i>Chromoblastomycosis/Mycetoma</i> , <i>Coccidioidomycosis</i>)	Ráðlagður skammtur er 200 mg (ein full 5 ml mæliskeið) fjórum sinnum á dag. Einnig getur læknirinn ráðlagt þér að taka 400 mg (tvær fullar mæliskeiðar) tvisvar á dag að því tilskildu að þú getir tekið báða skammtana með eða eftir máltíð eða næringardrykk.
Upphafsméðferð við þrusku	Fyrsta dag meðferðarinnar eru 200 mg (ein full 5 ml mæliskeið) tekin einu sinni. Eftir fyrsta daginn eru 100 mg (2,5 ml) tekin einu sinni á dag.
Til að koma í veg fyrir alvarlegar sveppasýkingar	200 mg (ein full 5 ml mæliskeið) tekin þrisvar á dag.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur áhyggjur af því að hafa tekið of mikið, skal strax hafa samband við lækni eða annað heilbrigðisstarfsfólk.

Ef gleymist að nota Posaconazole AHCL

Ef gleymist að taka skammt, skaltu taka skammt um leið og þú manst eftir honum og halda síðan áfram eins og venjulega. Ef hins vegar er næstum komið að næsta skammti skaltu taka skammtinn þá. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú færð einhverja eftirtalinnar alvarlega aukaverkana – þú gætir þurft á bráðri lækni meðferð að halda:

- ógleði eða uppköst, niðurgangur
- einkenni lifrakvilla – það eru m.a. gulnun húðar eða augnhvítu, óvenjulega dökkt þvag eða ljósar hægðir, ógleði án augljósrar ástæðu, magakvillar, lystarleysi eða óvenjuleg þreyta eða slappleiki, hækkun lifrarensíma sem kemur fram í blóðrannsókn
- ofnæmisviðbrögð.

Aðrar aukaverkanir

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú færð einhverja eftirtalinnar aukaverkana:

Algengar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- breyting á saltmagni í blóðinu sem sést í blóðrannsókn - einkennin eru m.a. ringlun og máttleysi
- óeðlileg tilfinning í húðinni, s.s. dofi, fiðringur, kláði, eins og eitthvað sé að skríða undir húðinni, stingir eða sviði
- höfuðverkur
- lág gildi kalcíums í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- lág gildi magnesíums í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- hárfjórþýstingur
- lystarleysi, magaverkur eða meltingarþægindi, vindgangur, munnþurrkur, breytt bragðskyn
- brjóstsviði (sviðatilfinning í brjósti sem leiðir upp í háls)
- of fáir daufkyrningar, sem er ákveðin tegund hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) – þetta getur leitt til þess að þú verðir líklegri til að fá sýkingar, þetta sést í blóðrannsókn
- hiti
- máttleysi, sundl, þreyta eða syfja
- útbrot
- kláði
- hægðatregða
- óþægindi í endaparmi.

Sjaldgæfar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- blóðleysi – einkennin eru m.a. höfuðverkur, þreytutilfinning eða sundl, mæði eða fölvi og lágt blóðrauðagildi sést í blóðrannsókn
- lágt gildi blóðflagna (blóðflagnafæð) sést í blóðrannsókn – þetta gæti leitt til blæðingar
- lágt gildi hvítfrumna, ákveðin tegund hvítra blóðkorna (hvítfrumnafeð), sést í blóðrannsókn – þetta getur aukið líkur á sýkingum
- hátt gildi eósínfíkla, ákveðin tegund hvítra blóðkorna (eósínfíklafjöld) – þetta getur komið fram ef þú ert með bólgu
- æðabólga
- hjartsláttartruflanir
- krampaköst (flog)
- taugaskemmd (taugakvilli)

- óeðlilegur hjartsláttartaktur – kemur fram á hjartalínuriti, hjartsláttarónot, hægur eða hraður hjartsláttur, hár eða lágur blóðþrýstingur
- lágur blóðþrýstingur
- bólga í briskirtli (briskbólga) – þetta getur valdið slæmum kviðverk
- truflað súrefnisflæði til milta (fleygdrep í milta) – þetta getur valdið verulegum kviðverk
- verulegir nýrnakvillar – einkennin geta verið meira eða minna þvagmagn sem er örðuvísi á litin en venjulega
- hátt gildi kreatíníns í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- hósti, hiksti
- blóðnasir
- slæmur nístandi verkur í brjósti við öndun (takverkur)
- bólga í eitlum (eitlastækkun)
- breyting á næmi, sérstaklega í húð
- skjálfti
- há eða lág blóðsykursgildi
- þokusýn, viðkvæmni fyrir ljósi
- hárlos (skalli)
- sár í munni
- skjálfti, almenn vanlíðunartilfinning
- verkur, bakverkur eða hálsrígur, verkur í hand- eða fótleggjum
- vöktvasöfnun (bjúgur)
- tíðatruflanir (óeðlilegar blæðingar frá leggöngum)
- vangeta til að sofa (svefnleysi)
- algjör vangeta til að tala eða truflun á máli að einhverju leyti
- þroti í munni
- óeðlilegir draumar eða erfiðleikar með svefn
- vandamál með samhæfingu eða jafnvægi
- slímhúðarbólga
- nefstífla
- erfiðleikar við öndun
- óþægindi fyrir brjósti
- uppþembutilfinning
- væg eða mikil ógleði, uppköst, magakrampi og niðurgangur yfirleitt af völdum veiru, magaverkur
- ropi
- taugaspenna.

Mjög sjaldgæfar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum

1.000 einstaklingum

- lungnabólga – einkennin eru m.a. mæði og mislitur slímuppgangur
- hár blóðþrýstingur í æðum í lungunum (lungnaháþrýstingur). Þetta getur valdið alvarlegum skemmdum á lungum og hjarta
- kvillar í blóði eins og óeðlileg storknun blóðs eða lengdur blæðingartími
- alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbreidd útbrot með blöðrum og flögnun húðar
- geðræn vandamál eins og að heyra raddir eða sjá hluti sem ekki eru til staðar
- yfirlið
- erfiðleikar með að hugsa eða tala, rykkjóttar hreyfingar, einkum í höndum, sem ekki er hægt að hafa stjórn á
- heilaslag – einkennin eru m.a. verkur, máttleysi, dofi eða fiðringur í útlimum
- blindur eða dökkur blettur í sjónsviði
- hjartabilun eða hjartaáfall sem gæti leitt til hjartastopps og dauða, hjartsláttartruflanir ásamt skyndidauða
- blóðtappar í fótleggjum (blóðtappamyndun í djúplægri bláæð) – einkennin eru m.a. mikill verkur eða þroti á fótleggjum
- blóðtappar í lungum (lungnasegarek) – einkennin eru m.a. mæði eða verkur við öndun
- blæðing í maga eða þörmum – einkennin eru m.a. blóðuppköst eða blóð í hægðum

- teppa í þörmum, einkum í dausgörn. Teppan kemur í veg fyrir að þarmainnihaldið berist niður í neðsta hluta þarmanna. Einkennin eru m.a. uppþembutilfinning, uppköst, slæm hægðatregða, lystarleysi og krampar
- þvageitrunarblóðlýsa, þá brotna rauðu blóðkornin niður (blóðlýsa) en þetta getur átt sér stað hvort sem um nýrnabilun er að ræða eða ekki
- blóðfrumnafæð, þá sjást lág gildi allra blóðfrumna (rauðra blóðkorna, hvíttra blóðkorna og blóðflagna) í blóðrannsókn
- stór purpuralituð svæði á húð (blóðflagnafæðarpurpuri)
- þroti í andliti eða tungu
- þunglyndi
- tvísýni
- verkur í brjósti
- truflun á starfsemi nýrnahettna – þetta getur valdið slappleika, þreytu, lystarleysi, breytingu á húðlit
- truflun á starfsemi heiladinguls – þetta getur valdið lágum gildum sumra hormóna í blóðinu sem hafa áhrif á kynfæri karla og kvenna
- heyrnarskerðing
- sýndaraldósterónheilkenni, sem veldur háum blóðþrýstingi ásamt lágu kalíumgildi (kemur fram í blóðrannsókn).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- sumir sjúklingar hafa jafnframt greint frá ringlun eftir að þeir hafa tekið Posaconazole AHCL.

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef þú færð einhverja framangreindra aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Posaconazole AHCL

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáætæður lyfsins.
- Ef eitthvað er eftir af mixtúrunni í glasinu meira en 30 dögum eftir að hún var opnuð, skaltu ekki nota lyfið. Vinsamlegast skilaðu glasinu með afganginum af mixtúrunni í apótek.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Posaconazole AHCL inniheldur

Virka innihaldsefnið er posaconazol. Hver millilítri af mixtúru, dreifu inniheldur 40 milligrömm af posaconazoli.

Önnur innihaldsefni í dreifunni eru macrogolglycerol hýdroxýstearat, natríumcítatdihýdrat, sítrónsýru einhýdrat, símetikon fleyti (inniheldur pólýdímetýlsiloxan, pólýetýlenglýkólsorbitantrísteatat, metýlsellulósi, kísilgel, pólýetýlenglýcolsteatat, sorbínsýru (E200), bensósýru (E210) og

brennisteinssýru (E513)), xanhangúmmí (E415), natríumbenzóat (E211), fljótandi glúkósi, glýcerol (E422), títantvíoxíð (E171), jarðaberjabragðefni (sem inniheldur própýlenglýkól) og hreinsað vatn.

Lýsing á útliti Posaconazole AHCL og pakningastærðir

Posaconazole AHCL er hvít til beinhvít léttfljótandi dreifa, í rafgulu glerglasi. Með hverju glasi fylgir mæliskeið til að mæla 2,5 og 5 ml skammta af mixtúrunni.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Wessing Hungary Kft.

Anonymus u 6.
H-1045 Budapest
Ungverjaland

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.