

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg posaconazol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik

Witte suspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Posaconazole SP is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij volwassenen (zie rubriek 5.1):

- Invasieve aspergillose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen;
- Fusariose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B of bij patiënten die amfotericine B niet verdragen;
- Chromoblastomycose en mycetoma bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor itraconazol of bij patiënten die itraconazol niet verdragen;
- Coccidioidomycose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol of fluconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen;
- Orofaryngeale candidiasis: als eerstelijnsbehandeling bij patiënten die een ernstige ziekte hebben of die immuungecompromitteerd zijn, bij wie verwacht wordt dat de respons op lokale therapie zwak is.

Ongevoeligheid wordt gedefinieerd als de progressie van de infectie of het uitblijven van verbetering na een minimum van 7 dagen voorafgaande therapeutische doses van doeltreffende antifungale therapie.

Posaconazole SP is eveneens geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende patiënten:

- Patiënten die remissie-inductie chemotherapie krijgen voor acute myelogene leukemie (AML) of myelodysplastische syndromen (MDS) waarvan verwacht wordt dat ze leiden tot aanhoudende neutropenie en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties;
- Recipiënten van hematopoëtische stamceltransplantaten (HSCT) die een immunosuppressieve therapie met hoge dosering ondergaan voor *graft-versus-host* ziekte en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties..

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart worden door een arts die ervaren is in de behandeling van schimmelinfecties of in de ondersteunende behandeling van hoogrisicopatiënten bij wie posaconazol geïndiceerd is als profylaxe.

De aanbevolen dosering wordt getoond in Tabel 1.

Tabel 1. Aanbevolen dosis volgens indicatie

Indicatie	Dosis en behandelingsduur
Refractaire invasieve schimmelinfecties/Intolerante patiënten met invasieve schimmelinfecties	400 mg (10 ml) tweemaal daags. Bij patiënten die geen maaltijd of voedingssupplement kunnen verdragen, moet Posaconazole SP worden toegediend met een dosis van 200 mg (5 ml) viermaal daags. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op de ernst van de onderliggende ziekte, het herstel van immunosuppressie en de klinische respons van de patiënt.
Orofaryngeale Candidiasis	Oplaaddosis van 200 mg (5 ml) eenmaal daags op de eerste dag, daarna 100 mg (2,5 ml) eenmaal daags gedurende 13 dagen. Elke Posaconazole SP dosis moet toegediend worden tijdens de maaltijd of met een voedingssupplement bij patiënten die geen voedsel verdragen om de orale resorptie te verhogen en om een adequate blootstelling te garanderen.
Profylaxe van invasieve schimmelinfecties	200 mg (5 ml) driemaal daags. Elke Posaconazole SP dosis moet toegediend worden tijdens de maaltijd of met een voedingssupplement bij patiënten die geen voedsel verdragen om de orale resorptie te verhogen en om een adequate blootstelling te garanderen. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op het herstel van neutropenie of immunosuppressie. Voor patiënten met acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen moet profylaxe met Posaconazole SP gestart worden verscheidene dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en aangehouden worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling meer dan 500 cellen per mm ³ bedraagt.

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige gastro-intestinale stoornissen (zoals ernstige diarree). Patiënten die ernstige diarree hebben of braken moeten van nabij gevolgd worden in verband met de eventuele doorbraak van schimmelinfecties.

De suspensie voor oraal gebruik moet goed geschud worden voor gebruik.

Gebruik bij nierinsufficiëntie: Een effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol wordt niet verwacht en een dosisaanpassing is niet vereist (zie rubriek 5.2).

Gebruik bij leverinsufficiëntie: Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten met leverinsufficiëntie; bijgevolg kan er geen aanbeveling voor dosisaanpassing gedaan worden. Bij een klein aantal bestudeerde patiënten die leverinsufficiëntie hadden, was er een verhoging in de blootstelling en halfwaardetijd met een vermindering van de leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gebruik bij kinderen: De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar werden niet vastgelegd. Posaconazol wordt bijgevolg niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van ergotamine-alkaloïden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van de CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine, aangezien verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot een verlenging van het QTc-interval en tot het in zeldzame gevallen optreden van *torsades de pointes* (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van de HMG-CoA reductase-inhibitoren simvastatine, lovastatine en atorvastatine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid: Er is geen informatie betreffende kruisgevoeligheid tussen posaconazol en andere antifungale middelen uit de groep van de azolen. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Posaconazole SP aan patiënten met een overgevoeligheid voor andere azolen.

Levertoxiciteit: Leverreacties (bv. milde tot matige verhoging van ALT, AST, alkalische fosfatase, totale bilirubine en/of klinische hepatitis) zijn gemeld tijdens de behandeling met posaconazol. Verhoogde waarden bij leverfunctietesten waren meestal reversibel bij stopzetting van de behandeling en in sommige gevallen normaliseerden deze waarden zonder onderbreking van de behandeling. Zelden zijn ernstigere leverreacties met fatale afloop gemeld. Posaconazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverdisfunctie. Bij deze patiënten kan de verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd leiden tot een verhoogde blootstelling.

Controle van de leverfunctie: Patiënten die abnormale waarden vertonen bij leverfunctietesten gedurende een behandeling met Posaconazole SP moeten regelmatig gecontroleerd worden op het ontwikkelen van een ernstigere leverbeschadiging. Het therapeutisch beleid van de patiënt moet een laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie (in het bijzonder leverfunctietesten en bilirubine) omvatten. Stopzetting van Posaconazole SP moet overwogen worden indien klinische tekenen en symptomen ontstaan die overeenkomen met het ontwikkelen van een leveraandoening.

Verlenging van QTc-interval: Sommige azolen zijn geassocieerd met een verlenging van het QTc-interval. Posaconazole SP mag niet worden toegediend met geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP3A4 en waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Posaconazole SP dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met pro-aritmische condities zoals:

- Congenitale of verworven verlenging van het QTc-interval
- Cardiomyopathie, vooral in aanwezigheid van hartfalen
- Sinusbradycardie
- Bestaande symptomatische aritmieën
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (andere dan die vermeld in rubriek 4.3).

Elektrolytenstoornissen, in het bijzonder die met inbegrip van kalium, magnesium of calciumconcentraties, moeten gecontroleerd en gecorrigeerd worden zoveel als nodig vóór en tijdens de behandeling met posaconazol.

Posaconazol is een CYP3A4-inhibitor en mag enkel gebruikt worden onder specifieke omstandigheden tijdens de behandeling met andere geneesmiddelen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (zie rubriek 4.5).

Rifabutine: Gelijktijdig gebruik met posaconazol moet worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

Rifamycine antimicrobiële middelen (rifampicine, rifabutine), sommige anticonvulsiva (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, primidon), efavirenz en cimetidine: Posaconazolconcentraties kunnen in combinatie significant verlaagd worden; gelijktijdig gebruik van posaconazol moet daarom worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 1,75 g glucose per 5 ml suspensie. Patiënten met glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op posaconazol:

Posaconazol wordt gemetaboliseerd via UDP-glucuronidatie (fase 2-enzymen) en is een substraat voor p-glycoproteïne (P-gp) efflux *in vitro*. Inhibitoren (bv. verapamil, ciclosporine, kinidine, claritromycine, erytromycine, enz.) of inductoren (bv. rifampicine, rifabutine, bepaalde anticonvulsiva, enz.) van deze klaringswegen kunnen bijgevolg de plasmaconcentraties van posaconazol respectievelijk doen stijgen of dalen.

Rifabutine (300 mg eenmaal per dag) deed de C_{max} (maximale plasmaconcentratie) en AUC (gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve) van posaconazol dalen met respectievelijk 57 % en 51 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en rifabutine en gelijkaardige inductoren (bv. rifampicine) dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico. Zie eveneens hieronder betreffende het effect van posaconazol op de plasmaspiegels van rifabutine.

Efavirenz (400 mg eenmaal per dag) deed de C_{max} en AUC van posaconazol dalen met respectievelijk 45 % en 50 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en efavirenz dient te worden vermeden, tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico.

Fenytoïne (200 mg eenmaal per dag) deed de C_{max} en AUC van posaconazol dalen met respectievelijk 41 % en 50 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en fenytoïne en gelijkaardige inductoren (bv. carbamazepine, fenobarbital, primidon) dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico.

H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers: De plasmaconcentraties van posaconazol (C_{max} en AUC) werden verminderd met 39 % wanneer posaconazol werd toegediend met cimetidine (400 mg tweemaal per dag) omwille van een verminderde absorptie die mogelijk te wijten is aan een verlaging van zuurproductie in de maag. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en cimetidine dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico. Het effect van andere H₂-receptorantagonisten (bv. famotidine, ranitidine) en protonpompremmers (bv. omeprazol) die maagzuur voor meerdere uren kunnen onderdrukken op plasmaspiegels van posaconazol werd niet onderzocht, maar een vermindering in de biologische beschikbaarheid kan optreden zodat gelijktijdige toediening moet worden vermeden indien mogelijk.

Effecten van posaconazol op andere geneesmiddelen:

Posaconazol is een krachtige CYP3A4-inhibitor. Gelijktijdige toediening van posaconazol en CYP3A4-substraten kan leiden tot aanzienlijke verhogingen in blootstelling aan CYP3A4-substraten zoals hieronder wordt geïllustreerd aan de hand van de effecten op tacrolimus, sirolimus, atazanavir en midazolam. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van posaconazol en CYP3A4-substraten intraveneus toegediend, en de dosis van het CYP3A4-substraat dient mogelijk te worden verminderd. Als posaconazol gelijktijdig wordt gebruikt met CYP3A4-substraten die oraal worden toegediend, en waarbij een verhoging in de plasmaconcentraties kan worden geassocieerd met onaanvaardbare nevenwerkingen, moeten de plasmaconcentraties van het CYP3A4-substraat en/of nevenwerkingen zorgvuldig worden opgevolgd en moet de dosis worden aangepast zoveel als nodig. Verscheidene van de interactiestudies werden uitgevoerd onder gezonde vrijwilligers die een hogere

blootstelling aan posaconazol vertoonden in vergelijking met patiënten die dezelfde dosis kregen toegediend. Het effect van posaconazol op CYP3A4-substraten bij patiënten kan mogelijk wat kleiner zijn dan het effect dat bij gezonde vrijwilligers wordt waargenomen en varieert naar verwachting tussen patiënten onderling vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Het effect van gelijktijdige toediening van posaconazol op plasmaspiegels van CYP3A4-substraten kan ook variabel zijn bij één en dezelfde patiënt, tenzij posaconazol wordt toegediend op strikt gestandaardiseerde wijze met voedsel, gezien het aanzienlijke effect van voedsel op de blootstelling aan posaconazol (zie rubriek 5.2).

Terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine en kinidine (CYP3A4-substraten): Gelijktijdige toediening van posaconazol en terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine is gecontraïndiceerd, aangezien verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot een verlenging van het QTc-interval en tot het in zeldzame gevallen optreden van *torsades de pointes* (zie rubriek 4.3).

Ergotamine-alkaloïden: Posaconazol kan de plasmaconcentratie van ergotamine-alkaloïden (ergotamine en dihydroergotamine) doen stijgen, wat tot ergotisme kan leiden. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en ergotamine-alkaloïden is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

HMG-CoA reductase-inhibitoren die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bv. simvastatine, lovastatine en atorvastatine): Posaconazol kan de plasmaspiegels van HMG-CoA reductase-inhibitoren die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, aanzienlijk doen stijgen. Behandeling met deze HMG-CoA reductase-inhibitoren dient te worden stopgezet tijdens behandeling met posaconazol, aangezien verhoogde spiegels in verband zijn gebracht met rhabdomyolyse (zie rubriek 4.3).

Vinca-alkaloïden: Posaconazol kan de plasmaconcentratie van vinca-alkaloïden (bv. vincristine en vinblastine) doen stijgen, wat neurotoxiciteit kan veroorzaken. Het gelijktijdig gebruik van posaconazol en vinca-alkaloïden dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico. Bij gelijktijdige toediening wordt dan ook aanbevolen een aanpassing van vinca-alkaloïdendosering te overwegen.

Rifabutine: Posaconazol deed de C_{max} en AUC van rifabutine stijgen met respectievelijk 31 % en 72 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en rifabutine dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico (zie eveneens hierboven betreffende het effect van rifabutine op de plasmaspiegels van posaconazol). Als deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend, wordt een nauwgezette controle van volledige bloedcelltellingen en van bijwerkingen met verhoogde rifabutinespiegels (bv. uveïtis) aanbevolen.

Ciclosporine: Bij harttransplantatiepatiënten die stabiele doses ciclosporine krijgen, deed posaconazol 200 mg eenmaal per dag de ciclosporineconcentraties stijgen, waardoor dosisreducties vereist waren. Gevallen van verhoogde ciclosporinespiegels resulterend in ernstige bijwerkingen, waaronder nefrotoxiciteit en één fataal geval van leuko-encefalopathie, werden gemeld tijdens klinische studies naar de werkzaamheid. Bij het opstarten van de behandeling met posaconazol bij patiënten die reeds ciclosporine toegediend krijgen, moet de ciclosporinedosis worden verminderd (bv. tot ongeveer drierde van de huidige dosis). Daarna moeten de bloedspiegels van ciclosporine zorgvuldig worden opgevolgd tijdens gelijktijdige toediening en bij het stopzetten van de behandeling met posaconazol, en de ciclosporinedosis dient te worden aangepast zoveel als nodig.

Tacrolimus: Posaconazol deed de C_{max} en AUC van tacrolimus (0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmalige dosis) stijgen met respectievelijk 121 % en 358 %. Klinisch significante interacties, met hospitalisatie en/of stopzetting van posaconazol als gevolg, werden gemeld tijdens klinische studies naar de werkzaamheid. Bij het opstarten van de behandeling met posaconazol bij patiënten die reeds tacrolimus toegediend krijgen, moet de tacrolimusdosis worden verminderd (bv. tot ongeveer één derde van de huidige dosis). Daarna moeten de bloedspiegels van tacrolimus zorgvuldig worden opgevolgd tijdens gelijktijdige toediening, en bij het stopzetten van posaconazol, en de tacrolimusdosis dient te worden aangepast zoveel als nodig.

Sirolimus: Toediening van herhaalde doses orale posaconazol (400 mg tweemaal per dag gedurende 16 dagen) deed de C_{max} en AUC van sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis) stijgen met een gemiddelde van respectievelijk een 6,7-voud en 8,9-voud (interval tussen 3,1 en 17,5-voud) bij gezonde patiënten. Het effect van posaconazol op sirolimus bij patiënten is niet bekend, maar is naar verwachting variabel vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Gelijktijdige toediening van posaconazol en sirolimus wordt niet aanbevolen en moet zoveel mogelijk worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening onvermijdelijk wordt geacht, wordt aanbevolen de sirolimusdosis sterk te verlagen op het moment dat de therapie met posaconazol gestart wordt en de volbloed-dalconcentraties van sirolimus zeer vaak te controleren. De concentraties van sirolimus moeten worden gemeten bij het starten, tijdens gelijktijdige toediening en bij het stopzetten van de behandeling met posaconazol en de sirolimusdosis dient zoveel als nodig te worden aangepast. Opgemerkt dient te worden dat de verhouding tussen de sirolimusdalconcentratie en de AUC verandert bij gelijktijdige toediening van posaconazol. Als gevolg daarvan kunnen sirolimusdalconcentraties die binnen het gebruikelijke therapeutische bereik vallen, resulteren in subtherapeutische spiegels. Dalconcentraties die vallen binnen het bovenste deel van het gebruikelijke therapeutische bereik dienen daarom te worden nagestreefd en uitgebreide aandacht dient te worden besteed aan klinische signalen en symptomen, laboratoriumparameters en weefselbiopsieën.

HIV-proteaseremmers: Aangezien HIV-proteaseremmers CYP3A4-substraten zijn, wordt verwacht dat posaconazol de plasmaspiegels van deze anti-retrovirale stoffen zal doen stijgen. Gelijktijdige toediening van orale posaconazol (400 mg tweemaal per dag) en atazanavir (300 mg eenmaal per dag) gedurende 7 dagen aan gezonde patiënten deed de C_{max} en AUC van atazanavir stijgen met een gemiddelde van respectievelijk een 2,6-voud en 3,7-voud (interval tussen 1,2 en 26-voud). Gelijktijdige toediening van orale posaconazol (400 mg tweemaal per dag) en atazanavir plus ritonavir (300/100 mg eenmaal per dag) gedurende 7 dagen aan gezonde patiënten deed de C_{max} en AUC van atazanavir stijgen met een gemiddelde van respectievelijk een 1,5-voud en 2,5-voud (interval tussen 0,9 en 4,1-voud). De toevoeging van posaconazol aan de therapie met atazanavir of atazanavir plus ritonavir werd geassocieerd met verhogingen van de plasmaspiegels van bilirubine. Frequente controle op bijwerkingen en toxiciteit met betrekking tot antiretrovirale middelen die CYP3A4-substraten zijn, wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening van posaconazol.

Midazolam en andere benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden: Tijdens een studie onder gezonde vrijwilligers deed posaconazol (200 mg eenmaal per dag gedurende 10 dagen) de blootstelling (AUC) aan IV midazolam (0,05 mg/kg) stijgen met 83 %. Tijdens een andere studie onder gezonde vrijwilligers deed de toediening van herhaalde doses orale posaconazol (200 mg tweemaal per dag gedurende 7 dagen) de C_{max} en AUC van IV midazolam (0,4 mg enkelvoudige dosis) stijgen met een gemiddelde van respectievelijk een 1,3-voud en 4,6-voud (interval tussen 1,7 en 6,4-voud); de toediening van posaconazol 400 mg tweemaal per dag gedurende 7 dagen deed de C_{max} en AUC van IV midazolam stijgen met respectievelijk een 1,6-voud en 6,2-voud (interval tussen 1,6 en 7,6-voud). Beide doses posaconazol deden de C_{max} en AUC van orale midazolam (2 mg enkelvoudige orale dosis) stijgen met respectievelijk een 2,2-voud en 4,5-voud. Bovendien verlengde orale posaconazol (200 mg of 400 mg) de gemiddelde terminale halfwaardetijd van midazolam van ongeveer 3-4 uur tot 8-10 uur tijdens gelijktijdige toediening. Vanwege het risico op verlengde sedatie wordt aanbevolen dosisaanpassingen te overwegen wanneer posaconazol gelijktijdig wordt toegediend met benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (o.a. midazolam, triazolam, alprazolam).

Calciumkanaalblokkers die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bv. diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine): Frequente controle op bijwerkingen en toxiciteit met betrekking tot calciumkanaalblokkers wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening van posaconazol. Dosis aanpassing van calciumkanaalblokkers kan vereist zijn.

Digoxine: Toediening van andere azolen werd geassocieerd met verhogingen van digoxinespiegels. Posaconazol kan bijgevolg de plasmaconcentratie van digoxine verhogen en de digoxinespiegels dienen te worden opgevolgd bij het opstarten of stopzetten van de behandeling met posaconazol.

Sulfonylurea: Glucoseconcentraties daalden bij sommige gezonde vrijwilligers wanneer glipizide gelijktijdig werd toegediend met posaconazol. Controle van de glucoseconcentraties wordt aanbevolen bij diabetici.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van posaconazol bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Posaconazol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Posaconazol wordt uitgescheiden in de moedermelk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). De excretie van posaconazol in de moedermelk werd niet onderzocht. De borstvoeding dient te worden stopgezet bij het opstarten van de behandeling met posaconazol.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van posaconazol is vastgesteld bij > 2.400 patiënten en gezonde vrijwilligers die deelnamen aan klinische studies en uit postmarketing ervaring. De meest frequent gerapporteerde ernstige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen zijn onder meer nausea, braken, diarree, pyrexie en verhoogde bilirubine waarden.

Tabel 2. Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen naar lichaamstelsel en frequentie <i>Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)</i>	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Vaak: Soms: Zelden:	neutropenie trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopathie hemolytisch-uremisch syndroom, trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, coagulopathie, hemorragie
Immuunsysteemaandoeningen Soms: Zelden:	allergische reactie overgevoeligheidsreactie
Endocriene aandoeningen Zelden:	bijnierinsufficiëntie, gonadotropine in het bloed verlaagd
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak: Soms:	verstoring van elektrolytenbalans, anorexie hyperglycemie
Psychische stoornissen Zelden:	psychotische stoornissen, depressie

Zenuwstelselaandoeningen Vaak: Soms: Zelden:	paresthesie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, tremor cerebrovasculair accident, encefalopathie, perifere neuropathie, syncope
Oogaandoeningen Soms: Zelden:	troebel zicht diplopie, scotoma
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Zelden:	gehoorstoornis
Hartaandoeningen Soms: Zelden:	lange-QT-syndroom [§] , electrocardiogram abnormaal [§] , palpitaties torsade de pointes, plotse dood, ventriculaire tachycardie, cardio-respiratoire stilstand, hartfalen, myocardiaal infarct
Bloedvataandoeningen Soms: Zelden:	hypertensie, hypotensie longembolie, diep-veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zelden:	pulmonaire hypertensie, interstitiële pneumonie, pneumonitis
Maagdarmsstelselaandoeningen Vaak: Soms: Zelden:	braken, nausea, buikpijn, diarree, dyspepsie, droge mond, flatulentie pancreatitis gastrointestinale hemorrhagie, ileus
Lever- en galaandoeningen Vaak: Soms: Zelden:	leverfunctietestwaarden verhoogd (ALT verhoogd, AST verhoogd, bilirubine verhoogd, alkalische fosfatase verhoogd, GGT verhoogd) hepatocellulaire schade*, hepatitis, geelzucht, hepatomegalie leverfalen, cholestatische hepatitis, cholestase, hepatosplenomegalie, pijnlijke lever, asterixis
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak: Soms: Zelden:	rash zweertjes in de mond, alopecie Stevens-Johnson syndroom, vesiculaire rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Soms:	rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Soms: Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, creatinine in het bloed verhoogd renale tubulaire acidosis, interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Soms: Zelden:	menstruatiestoornissen pijnlijke borsten

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	pyrexie (koorts), asthenie, vermoeidheid
Soms:	oedeem, pijn, rillingen, malaise
Zelden:	tongooedeem, gezichtsoedeem
Onderzoeken	
Soms:	verandering van geneesmiddelenconcentraties

[§] Zie rubriek 4.4.

* Tijdens postmarketing surveillance is ernstige leverbeschadiging met fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Tijdens klinische studies ondervonden patiënten die posaconazol kregen in doses tot 1.600 mg/dag geen bijwerkingen die verschillend waren van die gemeld met patiënten bij lagere doseringen. Accidentele overdosis werd waargenomen bij één patiënt die 1.200 mg tweemaal per dag nam gedurende 3 dagen. Er werden geen bijwerkingen vastgesteld door de onderzoeker.

Posaconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik - triaolderivaten, ATC-code: J02A C04.

Werkingsmechanisme

Posaconazol remt het enzym lanosterol 14 α -demethylase (CYP51), die een essentiële stap in de biosynthese van ergosterol katalyseert.

Microbiologie

Bij posaconazol werd *in vitro* werking waargenomen tegen de volgende microorganismen: *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* species (*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*, en species van *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, en *Rhizopus*. De microbiologische gegevens suggereren dat posaconazol werkzaam is tegen *Rhizomucor*, *Mucor*, en *Rhizopus*, de klinische gegevens zijn echter tot op heden te beperkt om de doeltreffendheid van posaconazol tegen deze veroorzakende agentia aan te tonen.

Resistentie

Klinische isolaten met een verminderde gevoeligheid voor posaconazol werden geïdentificeerd. Het voornaamste resistentiemechanisme is het verkrijgen van substituties in het target proteïne, CYP51.

Combinatie met andere antifungale middelen

Het gecombineerd gebruik van antifungale behandelingen mogen de werkzaamheid niet verminderen, noch van posaconazol noch van de andere behandelingen; er is momenteel nochtans geen klinische aanwijzing dat een combinatietherapie een bijkomend voordeel zal opleveren.

Farmacokinetische / Farmacodynamische relaties:

Een correlatie tussen de totale blootstelling aan het geneesmiddel gedeeld door MIC (AUC/MIC) en klinische afloop werd waargenomen. Het klinisch percentage voor patiënten met *Aspergillus*-infecties was ~ 200. Het is van bijzonder belang om trachten te verzekeren dat de maximale plasmaspiegels

bereikt worden bij patiënten die geïnfecteerd zijn met *Aspergillus* (zie rubrieken 4.2 en 5.2 betreffende de dosisschema's en de effecten van voedsel op absorptie).

Klinische ervaring

Invasieve aspergillose

Orale posaconazol 800 mg/dag in verdeelde doses werd geëvalueerd voor de behandeling van invasieve aspergillose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B (waaronder liposomale formuleringen) of itraconazol, of bij patiënten die intolerant waren voor deze geneesmiddelen in een niet-vergelijkende "salvage-therapy trial". Klinische resultaten werden vergeleken met die van een externe controlegroep afgeleid van een retrospectieve herziening van medische verslagen. De externe controlegroep bestond uit 86 patiënten die behandeld werden met een beschikbare therapie (zoals hierboven) meestal op hetzelfde tijdstip en op dezelfde plaatsen als de patiënten die met posaconazol behandeld werden. De meeste gevallen van aspergillose werden beschouwd als ongevoelig voor voorafgaande therapie bij zowel de posaconazolgroep (88 %) als de externe controlegroep (79 %).

Zoals aangetoond in Tabel 3, werd een bevredigende respons (volledige of gedeeltelijke verdwijning) aan het einde van de behandeling vastgesteld bij 42 % van de met posaconazol behandelde patiënten versus 26 % van de patiënten uit de externe groep. Dit was echter geen prospectieve, gerandomiseerde gecontroleerde studie en dus moeten alle vergelijkingen met de externe controlegroep met voorzichtigheid worden beschouwd.

Tabel 3. Totale werkzaamheid van posaconazol aan het einde van de behandeling voor invasieve aspergillose in vergelijking met een externe controlegroep

	Posaconazol	Externe controlegroep
Totale respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Succes per Species		
Alle bevestigd door mycologisch onderzoek <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 %)

Fusarium spp.: 11 van 24 patiënten die bewezen of waarschijnlijke fusariose hadden, werden succesvol behandeld met posaconazol 800 mg/dag in verdeelde doses, met een mediane therapieduur van 124 dagen en tot 212 dagen. Van de achttien patiënten die intolerant waren of infecties hadden die ongevoelig zijn voor amfotericine B of itraconazol, werden zeven patiënten geklasseerd als responders.

Chromoblastomycose/Mycetoma: 9 van 11 patiënten werden succesvol behandeld met posaconazol 800 mg/dag in verdeelde doses, met een mediane therapieduur van 268 dagen en tot 377 dagen. Vijf van deze patiënten hadden chromoblastomycose veroorzaakt door *Fonsecaea pedrosoi* en 4 hadden mycetoma, voornamelijk veroorzaakt door *Madurella* species.

Coccidioidomycose: 11 van 16 patiënten werden succesvol behandeld (aan het einde van de behandeling complete of partiële verdwijning van tekenen en symptomen die aanwezig waren bij aanvang) met posaconazol 800 mg/dag in verdeelde doses, met een mediane therapieduur van 296 dagen en tot 460 dagen.

Behandeling van azole-gevoelige Orofaryngeale Candidiasis (OPC)

Een gerandomiseerd, beoordelaar-blind, gecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij HIV-geïnfecteerde patiënten met azole-gevoelige orofaryngeale candidiasis (de meeste patiënten die

¹ Bevat andere minder gebruikelijke species of onbekende species

geëvalueerd werden hadden *C. albicans* geïsoleerd bij aanvang). De primaire werkzaamheid variabele was het klinische succespercentage (gedefinieerd als genezing of verbetering) na 14 dagen behandeling. Patiënten werden behandeld met posaconazol of fluconazol suspensie voor oraal gebruik (zowel posaconazol als fluconazol werden als volgt gegeven: 100 mg tweemaal daags gedurende 1 dag gevolgd door 100 mg eenmaal daags gedurende 13 dagen).

De klinische responsratio's van het bovenvermelde onderzoek worden weergegeven in onderstaande Tabel 4. Posaconazol bleek niet-inferieur te zijn aan fluconazol voor de klinische succespercentages zowel op Dag 14 als 4 weken na het einde van de behandeling.

Tabel 4. Klinische succespercentages bij Orofaryngeale candidiasis

Eindpunt	Posaconazol	Fluconazol
Klinisch succespercentage op Dag 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinisch succespercentage 4 weken na einde van behandeling	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Het klinisch succespercentage werd gedefinieerd als het aantal gevallen waarvan beoordeeld werd dat ze een klinische respons hadden (genezing of verbetering) gedeeld door het totaal aantal gevallen dat in aanmerking komt voor analyse.

Profylaxe van invasieve schimmelinfecties (Studies 316 en 1899)

Twee gerandomiseerde, gecontroleerde profylaxe-onderzoeken werden uitgevoerd bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties.

Onderzoek 316 was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar posaconazolsuspensie voor oraal gebruik (200 mg driemaal daags) versus fluconazol capsules (400 mg eenmaal daags) in allogene HSCT-recipienten met *graft-versus-host* ziekte (GVHD). Het primaire werkzaamheid eindpunt was de incidentie van bewezen/vermoedelijke invasieve schimmelinfecties na 16 weken post-randomisatie zoals bepaald door een onafhankelijk, geblindeerd extern panel van deskundigen. Het belangrijkste secundaire eindpunt was de incidentie van bewezen/vermoedelijke invasieve schimmelinfecties gedurende de *on-treatment* periode (eerste dosis tot laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel + 7 dagen). De meerderheid (377/600, [63 %]) van de patiënten die geïncludeerd waren, had Acute Graad 2 of 3 of chronische extensieve (195/600, [32,5 %]) GVHD bij het opstarten van het onderzoek. De gemiddelde behandelingsduur was 80 dagen voor posaconazol en 77 dagen voor fluconazol.

Studie 1899 was een gerandomiseerd, beoordelaar-blind onderzoek naar posaconazolsuspensie voor oraal gebruik (200 mg drie maal daags) versus fluconazol suspensie (400 mg eenmaal daags) of itraconazol drank (200 mg twee maal daags) in neutropenische patiënten die cytotoxische chemotherapie kregen voor acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen. Het primaire werkzaamheid eindpunt was de incidentie van bewezen/vermoedelijke invasieve schimmelinfecties zoals bepaald door een onafhankelijk, geblindeerd extern panel van deskundigen tijdens de *on-treatment* periode. Het belangrijkste secundaire eindpunt was de incidentie van bewezen/vermoedelijke invasieve schimmelinfecties na 100 dagen post-randomisatie. Nieuwe diagnose van AML was de meest voorkomende onderliggende conditie (435/602, [72 %]). De gemiddelde behandelingsduur was 29 dagen voor posaconazol en 25 dagen voor fluconazol/itraconazol.

In beide profylaxe-onderzoeken was aspergillose de meest voorkomende doorbraakinfectie. Zie Tabel 5 en 6 voor de resultaten van beide onderzoeken. Er werden minder doorbraken van *Aspergillus* infecties vastgesteld bij patiënten die posaconazolprofylaxe kregen, in vergelijking met controlepatiënten.

Tabel 5. Resultaten van klinische onderzoeken bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties.

Studie	Posaconazol	Control ^a	P-Waarde
Percentage (%) patiënten met bewezen/vermoedelijke invasieve schimmelinfecties			
<i>On-treatment periode^b</i>			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<i>Fixed-time periode^c</i>			
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: In 1899 was dit de periode van randomisatie tot de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen; in 316 was het de periode van eerste dosis tot laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen.

c: In 1899 was dit de periode van randomisatie tot post-randomisatie van 100 dagen; in 316 was dit de periode van de dag baseline tot 111 post-baseline.

d: Alle gerandomiseerd

e: Alle behandeld

Tabel 6. Resultaten van klinische onderzoeken bij profylaxe van invasieve Schimmelinfecties.

Studie	Posaconazol	Control ^a	
Percentage (%) patiënten met bewezen/vermoedelijke Aspergillose			
<i>On-treatment periode^b</i>			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	
<i>Fixed-time periode^c</i>			
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: In 1899 was dit de periode van randomisatie tot laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen; in 316 was het de periode van eerste dosis tot laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen.

c: In 1899 was dit de periode van randomisatie tot post-randomisatie van 100 dagen; in 316 was dit de periode van de dag vanaf baseline tot 111 dagen post-baseline.

d: Alle gerandomiseerd

e: Alle behandeld

In Studie 1899 werd een significante daling van alle mortaliteitsoorzaken waargenomen in het voordeel van posaconazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p=0,048]. Op basis van Kaplan-Meier schattingen was de kans op overleving tot dag 100 na randomisering significant hoger voor posaconazol-recipienten; dit overlevingsvoordeel werd aangetoond wanneer de analyse zowel alle doodsoorzaken (P=0,0354) als invasieve schimmelinfectie-gerelateerde sterftegevallen (P = 0,0209) in aanmerking nam.

In Studie 316 was de totale mortaliteit gelijk (POS, 25 %; FLU, 28 %); het percentage invasieve schimmelinfectie-gerelateerde sterftegevallen was nochtans significant lager in de POS-groep (4/301) in vergelijking met de FLU-groep (12/299; P= 0,0413).

Gebruik bij pediatrie patiënten

Zestien patiënten van 8-17 jaar oud werden behandeld met een dosis van 800 mg/dag in een onderzoek voor invasieve schimmelinfecties. Op basis van de beschikbare gegevens bij 16 van deze pediatrie patiënten blijkt het veiligheidsprofiel gelijk te zijn aan dat van patiënten \geq 18 jaar oud.

Bovendien kregen twaalf patiënten van 13-17 jaar oud 600 mg/dag voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties (onderzoeken 316 en 1899). Het veiligheidsprofiel bij deze patiënten < 18 jaar oud blijkt gelijk te zijn aan het veiligheidsprofiel dat waargenomen werd bij volwassenen. Op basis van farmacokinetische gegevens bij 10 van deze pediatrische patiënten blijkt het farmacokinetisch profiel gelijk te zijn aan dat van patiënten \geq 18 jaar oud.

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar werden niet onderzocht.

Beoordeling electrocardiogram

ECGs, meermaals en op wel bepaalde tijdstippen genomen over een periode van 12 uur, werden uitgevoerd vóór en tijdens de toediening van posaconazol (400 mg tweemaal per dag met vetrijke maaltijden) bij 173 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers met een leeftijd van 18 tot 85 jaar. Er werden geen klinisch relevante veranderingen waargenomen in het gemiddelde QTc (Fridericia)-interval van bij aanvang.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Posaconazol wordt geabsorbeerd met een mediane t_{max} van 3 uur (gevoede patiënten). De farmacokinetische eigenschappen van posaconazol zijn lineair na toediening van enkelvoudige en meervoudige doses tot 800 mg samen met een vetrijke maaltijd. Er werden geen verdere verhogingen in de blootstelling waargenomen wanneer doses boven 800 mg per dag werden toegediend aan patiënten en gezonde vrijwilligers. In nuchtere toestand verhoogde de AUC minder dan in verhouding tot de dosis boven 200 mg. In gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand, waarbij de totale dagelijkse dosis (800 mg) verdeeld werd in 200 mg viermaal per dag vergeleken met 400 mg tweemaal per dag, bleek de blootstelling aan posaconazol te verhogen met 58 % over 48 uur.

Effect van voedsel op orale absorptie in gezonde vrijwilligers

De AUC van posaconazol is ongeveer 2,6 keer groter wanneer toegediend met een niet-vetrijke maaltijd of voedingssupplement (14 gram vet) en 4 keer groter wanneer toegediend met een vetrijke maaltijd (~ 50 gram vet) vergeleken met de nuchtere toestand. Posaconazol dient te worden toegediend met voedsel of een voedingssupplement (zie rubriek 4.2).

Verdeling

Posaconazol wordt langzaam geabsorbeerd en geëlimineerd met een uitgebreid schijnbaar distributievolume (1.774 liter) en is sterk gebonden aan proteïnen (> 98 %), voornamelijk aan serum albumine.

Metabolisme

Posaconazol heeft geen belangrijkste circulerende metabolieten en het is onwaarschijnlijk dat de concentraties gewijzigd worden door inhibitoren van CYP450-enzymen. Van de circulerende metabolieten zijn de meerderheid glucuronideconjugaten van posaconazol, en slechts kleine hoeveelheden oxidatieve (door CYP450 gemedeerde) metabolieten werden waargenomen. De uitgescheiden metabolieten in de urine en feces bedragen ongeveer 17 % van de toegediende radioactief gemerkte dosis.

Excretie

Posaconazol wordt langzaam geëlimineerd met een halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 35 uur (tussen 20 en 66 uur). Na toediening van ^{14}C -posaconazol werd de radioactiviteit voornamelijk teruggevonden in de feces (77 % van de radioactief gemerkte dosis) waarvan de belangrijkste component het "parent compound" was (66 % van de radioactief gemerkte dosis). Renale klaring is een minder belangrijke eliminatieweg, waarbij 14 % van de radioactief gemerkte dosis wordt uitgescheiden in de urine (< 0,2 % van de radioactief gemerkte dosis is het "parent compound"). Steady-state wordt bereikt na 7 tot 10 dagen toediening met meervoudige doses.

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Kinderen (< 18 jaar)

Na toediening van 800 mg posaconazol per dag als een verdeelde dosis voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties, waren de gemiddelde laagste plasmaconcentraties van 12 patiënten van 8 - 17 jaar oud (776 ng/ml) vergelijkbaar met de concentraties van 194 patiënten van 18 - 64 jaar oud (817 ng/ml). Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van pediatrie patiënten jonger dan 8 jaar. Op een vergelijkbare manier was in de profylaxe-onderzoeken de gemiddelde posaconazol concentratie (C_{av}) bij de doorsnee steady-state vergelijkbaar bij tien adolescenten (13-17 jaar oud) met de C_{av} die verkregen werd bij adolescenten (≥ 18 jaar oud).

Geslacht

De farmacokinetische eigenschappen van posaconazol zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Een verhoging in de C_{max} (26 %) en AUC (29 %) werd waargenomen bij oudere patiënten (24 patiënten van ≥ 65 jaar oud) in vergelijking met jongere patiënten (24 patiënten van 18-45 jaar oud). In klinische onderzoeken naar de werkzaamheid was het veiligheidsprofiel van posaconazol nochtans vergelijkbaar bij jonge en oudere patiënten.

Ras

Er was een lichte daling (16 %) in de AUC en C_{max} van posaconazol bij zwarte patiënten in vergelijking met blanke patiënten. Het veiligheidsprofiel van posaconazol bij zwarte en blanke patiënten was nochtans vergelijkbaar.

Nierinsufficiëntie

Na toediening van een enkelvoudige dosis, was er geen effect van milde en matige nierinsufficiëntie ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol; dosisaanpassing is bijgevolg niet vereist. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), had de AUC van posaconazol een hoge variabiliteit [> 96 % CV (variatiecoëfficiënt)] in vergelijking met andere renale groepen [< 40 % CV]. Aangezien posaconazol echter niet significant geëlimineerd wordt in de nieren, wordt een effect van ernstige nierinsufficiëntie op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol niet verwacht en is een dosisaanpassing niet nodig. Posaconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse.

Leverinsufficiëntie

In een studie met een klein aantal patiënten ($n=12$) die leverinsufficiëntie hadden, was er een verhoging in de blootstelling geassocieerd met verlenging van de halfwaardetijd bij patiënten met een verstoorde leverfunctie (respectievelijk 26,6, 35,3 en 46,1 uur voor de milde, matige en ernstige groepen, vergeleken met 22,1 uur bij patiënten met een normale leverfunctie). Een verhoging met ongeveer tweemaal de steady-state AUC wordt geschat bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Wegens de beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten met leverinsufficiëntie dient posaconazol met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverstoring, aangezien de verlengde halfwaardetijd die mogelijk optreedt kan leiden tot een verhoogde blootstelling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zoals waargenomen met andere antifungale middelen uit de groep van de azolen, werden effecten met betrekking tot de remming van de synthese van steroïde hormonen waargenomen in toxiciteitsstudies met herhaalde doses posaconazol. Adrenale suppressieve effecten werden waargenomen bij toxiciteitsstudies bij ratten en honden bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met of groter zijn dan die bij de mens verkregen met therapeutische doses.

Neuronale fosfolipidose kwam voor bij honden die behandeld werden voor ≥ 3 maanden met lagere systemische blootstellingen dan deze verkregen met therapeutische doses bij de mens. Deze bevinding werd niet waargenomen bij apen die gedurende één jaar behandeld werden. In neurotoxiciteitsstudies van 12 maanden in honden en apen werden geen functionele effecten waargenomen op de centrale of

perifere zenuwstelsels bij systemische blootstellingen groter dan deze die therapeutisch verkregen werden.

Pulmonale fosfolipidose met dilatatie en obstructie van de alveoli als gevolg, werd waargenomen in de 2-jarenstudie in ratten. Deze bevindingen wijzen niet noodzakelijk op een potentieel voor functionele veranderingen bij de mens.

Er werden geen effecten op electrocardiogramen, waaronder QT- en QTc-intervals, waargenomen in een farmacologische veiligheidsstudie met herhaalde doses in apen bij systemische blootstellingen die een 4,6 maal groter waren dan de blootstellingen die bij de mens verkregen met therapeutische doses. Echocardiografie wees niet op cardiale decompensatie in een farmacologische veiligheidsstudie met herhaalde doses in ratten bij een systemische blootstelling die 1,4 maal groter was dan de blootstelling die therapeutisch verkregen werd. Verhoogde systolische en arteriële bloeddruk (tot 29 mm-Hg) werden waargenomen in ratten en apen bij systemische blootstellingen die respectievelijk 1,4 en 4,6 maal groter waren dan die verkregen met therapeutische doses.

Studies naar de reproductie en peri- en postnatale ontwikkeling werden uitgevoerd bij ratten. Bij blootstellingen lager dan die bij de mens verkregen met therapeutische doses, veroorzaakte posaconazol afwijkingen en malformaties van het skelet, dystocie, verlengde draagtijd, een vermindering van het gemiddelde aantal jongen per worp en postnatale viabiliteit. Bij konijnen was posaconazol embryotoxisch bij blootstellingen groter dan die verkregen met therapeutische doses. Zoals waargenomen met andere antifungale middelen uit de groep van de azolen, werden deze effecten op reproductie beschouwd als het gevolg van een behandelingsgerelateerd effect op steroidogenese.

Posaconazol was niet genotoxisch in *in vitro* en *in vivo* studies. Carcinogeniciteitsstudies brachten geen speciaal risico voor de mens aan het licht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 80
Simeticon
Natriumbenzoaat (E211)
Natriumcitraat dihydraat
Citroenzuur monohydraat
Glycerol
Xanthaangom
Vloeibare glucose
Titaniumdioxide (E171)
Kersensmaakstof die benzylalcohol en propyleenglycol bevat
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende verpakking: 2 jaar.

Na eerste opening van de verpakking: 4 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

105 ml suspensie voor oraal gebruik wordt geleverd in een fles van 123 ml (amberkleurig glas type IV) afgedicht met een plastic kindveilige dop (polypropyleen) en een maatlepeltje (polystyreen) voorzien van 2 dosisaanduidingen: 2,5 ml en 5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/321/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

25 oktober 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN
DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Schering-Plough S.A., 2, rue Louis Pasteur; 14200 Hérouville St Clair, Frankrijk

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I. Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES (Buitenverpakking)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
posaconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg posaconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook vloeibare glucose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Eén fles van 105 ml suspensie voor oraal gebruik
Maatlepeltje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Goed schudden voor gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Elk product dat vier weken na opening van de fles overblijft, dient te worden weggegooid.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel, België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/321/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Posaconazole SP

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES (Etiket fles)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
posaconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg posaconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook vloeibare glucose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Eén fles van 105 ml suspensie voor oraal gebruik
Maatlepeltje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Goed schudden voor gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Elk product dat vier weken na opening van de fles overblijft, dient te worden weggegooid.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel, België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/321/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik posaconazol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Posaconazole SP en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Posaconazole SP inneemt
3. Hoe wordt Posaconazole SP ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Posaconazole SP
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS POSACONAZOLE SP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Posaconazole SP behoort tot een groep van geneesmiddelen die antischimmelmiddelen uit de triazolgroep worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt om een breed gamma aan schimmelinfecties te voorkomen en te behandelen. Posaconazole SP werkt door sommige soorten schimmels die infecties bij mensen kunnen veroorzaken, te doden of de groei ervan te stoppen.

Posaconazole SP kan worden gebruikt om de volgende soorten schimmelinfecties bij volwassenen te behandelen:

- Infecties veroorzaakt door schimmels van de *Aspergillus*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met de antischimmelgeneesmiddelen amfotericine B of itraconazol of wanneer de behandeling met deze geneesmiddelen moest worden stopgezet;
- Infecties veroorzaakt door schimmels van de *Fusarium*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met amfotericine B of wanneer de behandeling met amfotericine B moest worden stopgezet;
- Infecties veroorzaakt door schimmels die de aandoeningen bekend als chromoblastomycose en mycetoma veroorzaken, die niet verbeterden tijdens de behandeling met itraconazol of wanneer de behandeling met itraconazol moest worden stopgezet;
- Infecties te wijten aan schimmels die *Coccidioides* worden genoemd, die niet verbeterden tijdens de behandeling met één of meerdere van de geneesmiddelen amfotericine B, itraconazol of fluconazol, of wanneer de behandeling met deze geneesmiddelen moest worden stopgezet;
- Infecties in de mond- of keelstreek (bekend als “spruw”) te wijten aan schimmels die *Candida* worden genoemd, die beginnende infecties zijn.

Posaconazole SP kan gebruikt worden om schimmelinfecties te voorkomen bij patiënten van wie het immuunsysteem verzwakt kan worden door andere geneesmiddelen of ziektes.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U POSACONAZOLE SP INNEEMT

Neem Posaconazole SP niet in

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor posaconazol of voor één van de andere bestanddelen van Posaconazole SP.
- Als u geneesmiddelen neemt die ergotamine-alkaloïden (gebruikt om migraine te behandelen) bevatten. Posaconazol kan de bloedspiegels van deze geneesmiddelen verhogen, wat kan leiden tot ernstige verminderingen van de bloedstroom in sommige delen van het lichaam en weefsels beschadigt.
- Als u één van de volgende geneesmiddelen neemt. Posaconazol kan de bloedspiegels van deze geneesmiddelen verhogen, wat kan leiden tot ernstige verstoringen van het hartritme:
 - terfenadine (gebruikt om allergieën te behandelen)
 - astemizol (gebruikt om allergieën te behandelen)
 - cisapride (gebruikt om maagproblemen te behandelen)
 - pimozide (gebruikt om symptomen van het syndroom van Tourette te behandelen)
 - halofantrine (gebruikt om malaria te behandelen)
 - kinidine (gebruikt om abnormale hartritmestoringen te behandelen).
- Als u simvastatine, lovastatine, atorvastatine en sommige gelijkaardige geneesmiddelen (HMG-CoA reductase-inhibitoren of statines genaamd) neemt die gebruikt worden om hoge cholesterolspiegels in het bloed te behandelen.

Zie rubriek “Gebruik met andere geneesmiddelen” voor meer informatie over andere geneesmiddelen die met Posaconazole SP kunnen interageren.

Wees extra voorzichtig met Posaconazole SP

- Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. Behalve de **geneesmiddelen** die hierboven worden vermeld en niet mogen worden genomen samen met posaconazol omwille van het risico op hartritmestoringen, zijn er nog andere geneesmiddelen die een risico op ritmeproblemen geven dat groter kan worden wanneer ze gelijktijdig met posaconazol worden genomen. Zorg ervoor dat u uw arts inlicht over alle geneesmiddelen die u neemt (met of zonder voorschrift).

Informeer uw arts:

- Als u ooit een allergische reactie heeft gehad op andere geneesmiddelen van de familie van de azolen of triazolen. Deze omvatten ketoconazol, fluconazol, itraconazol en voriconazol.
- Als u leverproblemen heeft of heeft gehad. U zal mogelijk speciale bloedtesten moeten ondergaan terwijl u Posaconazole SP neemt.
- Als u nierproblemen heeft en geneesmiddelen neemt die de nier beschadigen.
- Als u ernstige diarree krijgt of veel moet braken; hierdoor kan de werkzaamheid van Posaconazole SP verminderen.
- Als u ooit werd meegedeeld dat u één van de volgende aandoeningen heeft:
 - Vaststelling van een abnormaal hartritme (ECG) dat wijst op een probleem dat lang QTc-interval wordt genoemd.
 - Een verzwakking van de hartspier of hartfalen
 - Een zeer trage hartslag
 - Enig hartritmestornis
 - Enig probleem met de hoeveelheden kalium, magnesium of calcium in uw bloed.

Houd er rekening mee dat Posaconazole SP enkel wordt gebruikt bij volwassenen (ouder dan 18 jaar).

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zie de lijst hierboven van geneesmiddelen die niet gebruikt mogen worden terwijl u Posaconazole SP gebruikt.

Er zijn andere geneesmiddelen die soms gegeven kunnen worden terwijl u Posaconazole SP neemt, maar extra voorzichtigheid kan nodig zijn.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen de bloedspiegels van posaconazol doen stijgen (en mogelijk het risico op bijwerkingen verhogen) of doen dalen (en mogelijk gebrek aan werkzaamheid veroorzaken).

Geneesmiddelen die de bloedspiegels van posaconazol kunnen doen dalen, zijn:

- Rifabutine en rifampicine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen). Als u reeds behandeld wordt met rifabutine, moeten uw bloedcelltellingen en eventuele bijwerkingen van rifabutine opgevolgd worden.
- Sommige geneesmiddelen gebruikt om stuipen te behandelen of te voorkomen, zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, primidon.
- Efavirenz, dat gebruikt wordt om HIV-infectie te behandelen.
- Geneesmiddelen gebruikt om maagzuur te doen afnemen zoals cimetidine en ranitidine of omeprazol en gelijkaardige geneesmiddelen die protonpompremmers worden genoemd.

Posaconazole SP kan de bloedspiegels van sommige andere geneesmiddelen verhogen (en mogelijk het risico op bijwerkingen verhogen). Deze omvatten:

- Vincristine, vinblastine en andere vinca-alkaloïden (gebruikt om kanker te behandelen)
- Ciclosporine (gebruikt bij transplantaties)
- Tacrolimus en sirolimus (gebruikt bij transplantaties)
- Rifabutine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen)
- Geneesmiddelen gebruikt om HIV te behandelen, die protease-remmers worden genoemd (waaronder lopinavir en atazanavir, die worden gegeven met ritonavir) en non-nucleoside reverse transcriptase-inhibitoren (NNRTI's)
- Midazolam, triazolam, alprazolam en sommige gelijkaardige geneesmiddelen die benzodiazepines worden genoemd (gebruikt als kalmerend middel of spierontspannend middel)
- Diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine en sommige van de andere geneesmiddelen die calciumkanaalblokkers worden genoemd (gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen)
- Digoxine (gebruikt om hartfalen te behandelen)
- Sulfonylurea zoals glipizide (gebruikt om een hoge bloedglucosespiegel te behandelen).

Gebruik van Posaconazole SP met voedsel en drank

Elke Posaconazole SP dosis moet toegediend worden tijdens de maaltijd, of met een voedingssupplement als u geen voedsel verdraagt, om de orale resorptie te verhogen. Zie rubriek 3 van deze bijsluiter voor meer informatie over hoe u de suspensie moet innemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Informeer uw arts als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn voordat u Posaconazole SP begint te nemen. Gebruik Posaconazole SP niet tijdens de zwangerschap tenzij op advies van uw arts. U dient doeltreffende contraceptie te gebruiken wanneer u Posaconazole SP neemt als u een vrouw bent die zwanger kan worden. Contacteer uw arts onmiddellijk als u zwanger bent geworden terwijl u wordt behandeld met Posaconazole SP.

Geef geen borstvoeding wanneer u met Posaconazole SP wordt behandeld.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen informatie over het effect van Posaconazole SP op de rijvaardigheid en de bediening van machines. Informeer uw arts als u een effect ervaart dat ervoor zorgt dat u problemen ondervindt bij het rijden of het bedienen van machines, zoals slaperigheid of troebel zicht.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Posaconazole SP

Posaconazole SP bevat ongeveer 1,75 g glucose per 5 ml suspensie. U mag dit geneesmiddel niet nemen als u een aandoening heeft die glucose-galactose malabsorptie wordt genoemd en u dient rekening te houden met deze hoeveelheid glucose als u om eender welke reden moet letten op uw suikerinname.

3. HOE WORDT POSACONAZOLE SP INGENOMEN

Posaconazole SP mag enkel gebruikt worden zoals voorgeschreven door uw arts. Uw arts zal uw respons en conditie controleren om te bepalen hoe lang Posaconazole SP moet gegeven worden en of een verandering van uw dagelijkse dosis nodig is.

Indicatie	Dosis
Behandeling van moeilijk te genezen schimmelinfecties	Neem 400 mg (twee lepels van 5 ml) van de suspensie tweemaal daags met voedsel of met een voedingssupplement. Als u niet in staat bent voedsel of voedingssupplementen te nemen, zal uw arts u vragen 200 mg (één lepel van 5 ml) te nemen viermaal daags.
Beginbehandeling van spruw	Neem 200 mg (één lepel van 5 ml) op de eerste dag van de behandeling. Neem 100 mg (2,5 ml) na de eerste dag eenmaal daags met voedsel of met een voedingssupplement als u geen voedsel verdraagt.
Voorkomen van ernstige schimmelinfecties	Neem 200 mg (één lepel van 5 ml) driemaal daags met voedsel of met een voedingssupplement als u geen voedsel verdraagt.

Wat u moet doen als u meer van Posaconazole SP heeft gebruikt dan u zou mogen

Als u bezorgd bent dat u mogelijk te veel hebt genomen, contacteer dan onmiddellijk uw arts of verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Posaconazole SP te gebruiken

Als u een dosis hebt overgeslagen, neem die dan in zodra u eraan denkt en ga door zoals voorheen. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan uw dosis op het normale tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Posaconazole SP bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bijwerkingen die vaak voorkomen (bij ten minste 1 op 100 patiënten) zijn:

Hoofdpijn, duizeligheid, gevoelloosheid of tinteling

Slapeloosheid

Nausea (zich misselijk voelen of ziek zijn), verlies van eetlust, maagpijn, diarree, lichte maagstoornis, braken, winderigheid, droge mond

Abnormale leverfunctietesten

Huiduitslag

Zwakheid, vermoeidheid

Een daling van de witte bloedcellen (die het risico op infecties kan verhogen)

Koorts

Abnormale zoutspiegels in het bloed.

Bijwerkingen die soms voorkomen (bij ten minste 1 op 1.000 patiënten) zijn:

Bloedarmoede, laag aantal cellen, bloedplaatjes genaamd, die het bloed helpen stollen, laag aantal van sommige soorten witte bloedcellen, vergroting van de lymfklieren

Allergische reactie
Hoge concentraties in het bloed van glucose
Verstoring van het voelen of bewegen, trillingen, stuipen
Problemen met het hartritme waaronder zeer snelle hartslag (palpaties), abnormale resultaten bij harttesten (zoals elektrocardiogrammen die het hartritme tonen)
Hoge of lage bloeddruk
Ontsteking van de alvleesklier
Ontsteking of falen van de lever, leverschade, geelzucht (gele kleur van de huid of de ogen)
Problemen met de nierfunctie, nierfalen
Menstruatiestoornissen
Troebel zicht
Haarverlies, jeuk
Zweertjes in de mond
Huiveren, zich doorgaans onwel of zwak voelen
Pijn verspreid over het hele lichaam, zoals in de spieren en gewrichten, rugpijn
Het ophouden van vocht, verandering van geneesmiddelenconcentraties.

Bijwerkingen die zelden voorkomen (bij ten minste 1 op 10.000 patiënten) zijn:

Longontsteking en andere longschade
Laag aantal van alle bloedcellen, bloedstollingsstoornis, bloeding
Ernstige allergische reacties, waaronder wijdverspreide huiduitslag met blaren en huidschilfering
Slechte werking van de bijnier
Veranderde functie van de hersenen, flauwvallen
Plotselinge gedragsveranderingen, problemen met denken of spraak
Pijn, zwakheid, gevoelloosheid, tintelend gevoel in armen of benen
Depressie
Dubbel zicht, een blinde of donkere vlek in het gezichtsveld
Gehoörproblemen
Hartfalen of hartaanval, hartritmestoornissen
Beroerte, bloedklonters in de hersenen, ledematen of longen
Darmbloedingen
Ontsteking of falen van de lever, zelden met de dood tot gevolg
Vergroting van zowel de lever als milt, gevoeligheid van de lever
Huiduitslag met blaren, brede purperen verkleuringen op de huid veroorzaakt door bloeding onder de huid
Ontsteking van de nieren
Pijn in de borst
Opzwellen van het gezicht of de tong.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U POSACONAZOLE SP

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik Posaconazole SP niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Als u nog wat van de suspensie overhoudt in een fles na meer dan vier weken na de eerste opening, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken. Breng de fles met de resterende suspensie naar uw apotheker.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Posaconazole SP

- Het werkzame bestanddeel in Posaconazole SP suspensie voor oraal gebruik is posaconazol. Elke milliliter suspensie voor oraal gebruik bevat 40 milligram posaconazol.
- De andere bestanddelen in de suspensie zijn polysorbaat 80, simeticon, natriumbenzoaat (E211), natriumcitraat dihydraat, citroenzuur monohydraat, glycerol, xanthaangom, vloeibare glucose, titaniumdioxide (E171), kersensmaakstof die benzylalcohol en propyleenglycol bevat, en gezuiverd water.

Hoe ziet Posaconazole SP er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Posaconazole SP is een witte, 105 ml suspensie voor oraal gebruik met kersensmaak, verpakt in amberkleurige glazen flessen. Bij elke fles zit een maatlepeltje waarmee men een dosis van 2,5 en 5 ml van de suspensie voor oraal gebruik kan afmeten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

Fabrikant:

SP S.A.
2, rue Louis Pasteur
F-14200 Hérouville St Clair
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

Ийт Парк Трейд Център
Бул. „Н.И.Ванпаров” 53А, ет. 2
BG-София 1407
Тел.: +359 2 806 3030

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Bonomini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Am Euro Platz 2
A-1120 Wien
Tel: + 43-(0) 1 813 12 31

Polska

Ul. Taśmowa 7
PL-02-677 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băncasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 86/PB 86
FIN-02151 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd