

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole SP 40 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml oral suspension innehåller 40 mg posakonazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

Vit suspension

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

Posaconazole SP är också indicerat som profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande patienter:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Rekommenderad dos visas i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderad dos beroende på indikation

Indikation	Dos och behandlingstid
Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/Intoleranta patienter med IFI	400 mg (10 ml) två gånger dagligen. Till patienter som inte tål föda eller näringstillskott skall Posaconazole SP ges i en dos om 200 mg (5 ml) fyra gånger dagligen. Behandlingens längd skall grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.
Orofaryngeal candidiasis	En startdos på 200 mg (5 ml) en gång dagligen den första dagen, därefter 100 mg (2,5 ml) en gång dagligen i 13 dagar. Varje dos Posaconazole SP skall ges samtidigt med en måltid eller med ett näringstillskott hos patienter som inte tål föda för att öka det orala upptaget och säkerställa adekvat exponering.
Profylax vid invasiva svampinfektioner	200 mg (5 ml) tre gånger dagligen. Varje dos Posaconazole SP skall ges samtidigt med en måltid eller med ett näringstillskott hos patienter som inte tål föda för att öka det orala upptaget och säkerställa adekvat exponering. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myelogen leukemi eller myelodysplastiska syndrom skall profylax med Posaconazole SP påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm ³ .

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

Den oral suspensionen måste skakas kraftigt före användning.

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

Användning vid nedsatt leverfunktion: Farmakokinetiska data hos patienter med nedsatt leverfunktion är begränsade, någon dosjustering kan därför inte rekommenderas. I det begränsade antal personer med nedsatt leverfunktion som studerats, sågs en ökad exponering och halveringstid med minskad leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Användning hos barn: Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts. Därför rekommenderas inte posakonazol till behandling av patienter under 18 år (se avsnitten 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt 4.5).

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Hypersensitivitet: Information saknas avseende korsensitivitet mellan posakonazol och andra azolsvampmedel. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av Posaconazole SP till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

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

Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen. Hos dessa patienter kan den förlängda eliminationshalveringstiden leda till ökad exponering.

Monitorering av leverfunktionen: Patienter som utvecklar onormala leverfunktionstester under behandlingen med Posaconazole SP skall följas rutinmässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten skall omfatta laboratorieutvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin). Utsättande av Posaconazole SP skall övervägas om kliniska tecken och symptom överstämmer med utvecklande av leversjukdom.

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

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi
- Existerande symptomatisk arytmi
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt 4.3).

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

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

Rifabutin: Samtidig användning med posakonazol bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), vissa antikonvulsiva (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz och cimetidin: Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför skall samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller cirka 1,75 g glukos per 5 ml suspension. Patienter med glukosgalaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på posakonazol:

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

Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade C_{\max} (maximal plasmakoncentration) och AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för posakonazol till 57 % respektive 51 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin och liknande inducerare (t ex rifampicin) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Se även nedan angående effekten av posakonazol på plasmanivåerna av rifabutin.

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

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

H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare: Plasmakoncentrationerna av posakonazol (C_{\max} och AUC) minskades med 39 % när posakonazol gavs samtidigt med cimetidin (400 mg två gånger dagligen) beroende på minskad absorption möjligen sekundärt till en minskning av magsyreproduktionen. Samtidig användning av posakonazol och cimetidin bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Effekten av andra H₂-receptorantagonister (t ex famotidin, ranitidin) och protonpumpshämmare (t ex omeprazol) som kan hämma magsyran i flera timmar, på plasmanivåerna av posakonazol har inte studerats men en minskning av biotillgängligheten kan förekomma. Samtidig administrering bör därför undvikas om möjligt.

Effekter av posakonazol på andra läkemedel:

Posakonazol är en kraftfull hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol med CYP3A4-substrat kan resultera i kraftigt ökad exponering för CYP3A4-substrat vilket exemplifieras av effekterna av takrolimus, sirolimus, atazanavir och midazolam här nedan. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med posakonazol och CYP3A4 substrat som administreras intravenöst och dosen av CYP3A4-substratet kan behöva minskas. Om posakonazol används samtidigt med CYP3A4-substrat som ges oralt och för vilka ökade plasmakoncentrationer kan förknippas med oacceptabla biverkningar skall plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substratet och/eller biverkningarna övervakas noggrant och dosen justeras efter behov. Flera av interaktionsstudierna genomfördes hos friska frivilliga vilka utsätts för en högre exponering för posakonazol jämfört med patienter som ges samma dos. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrat hos patienter kan vara något lägre än den som ses hos friska frivilliga och förväntas variera mellan patienter på grund av den varierande exponeringen för posakonazol hos patienter. Effekten av samtidig administrering med posakonazol på plasmanivåerna av CYP3A4-substrat kan också variera hos samma patient, såvida posakonazol inte ges på ett strängt standardiserat sätt tillsammans med föda, eftersom föda har stor inverkan på exponeringen för posakonazol (se avsnitt 5.2).

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

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

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

HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex simvastatin, lovastatin och atorvastatin): Posakonazol kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4. Behandling med dessa HMG-CoA reductashämmare skall avbrytas under behandling med posakonazol, eftersom ökade nivåer har förknippats med rabdomyolys (se avsnitt 4.3).

Vincaalkaloider: Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider (t ex vinkristin och vinblastin), vilket kan leda till neurotoxicitet. Därför bör samtidig behandling av posakonazol och vincaalkaloider undvikas om inte nytta för patienten överväger riskerna. Vid samtidig behandling rekommenderas att dosjustering av vincaalkaloiderna övervägs.

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

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

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

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

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

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

Kalciumkanalblockerare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin): Tät monitorering av biverkningar och toxicitet relaterad till kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig administrering av posakonazol. Dosjustering av kalciumkanalblockerarna kan krävas.

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

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

4.6 Graviditet och amning

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekten av posakonazol på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Tabell 2. Behandlingsrelaterade biverkningar per organsystem och frekvens <i>Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</i>	
Blodet och lymfsystemet Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	neutropeni trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinfil, lymfadenopati hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenipurpura, pancytopeni, koagulopati, blödning
Immunsystemet Mindre vanliga: Sällsynta:	allergisk reaktion överkänslighetsreaktion
Endokrina system Rare:	binjureinsufficiens, minskade nivåer av gonadotropin i blodet
Metabolism och nutrition Vanliga: Mindre vanliga:	elektrolytrubbningar, anorexi hyperglykaemi
Psykiska störningar Rare:	psykotiska tillstånd, depression
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Ögon Mindre vanliga: Sällsynta:	dimsyn diplopi, skotom
Öron och balansorgan Sällsynta:	hörselnedsättning
Hjärtat Mindre vanliga: Sällsynta:	långt QT-syndrom [§] , onormalt EKG [§] , palpitationer torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
Blodkärl Mindre vanliga: Sällsynta:	hypertension, hypotension lungemboli, djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Sällsynta:	pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneumonit
Magtarmkanalen Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	kräkningar, illamående, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens pankreatit gastrointestinalblödning, ileus
Lever och gallvägar Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkalisk fosfatase, ökat GGT) hepatocellulär skada*, hepatit, gulsot, leverförstoring leversvikt, kolestatisk hepatit, kolestas, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis
Hud och subkutan vävnad Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	utslag munsår, alopeci Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga:	ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet
Sällsynta:	acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	menstruationsrubbingar
Sällsynta:	smärta i bröstet
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället	
Vanliga:	
Mindre vanliga:	pyrexia (feber), asteni, trötthet
Sällsynta:	ödem, smärta, frossa, olustkänsla tungödem, ansiktsödem
Undersökningar	
Mindre vanliga:	ändrade nivåer av läkemedel i blodet

§ Se avsnitt 4.4

* Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföring har allvarlig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt 4.4)

4.9 Överdoser

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

Posakonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02A C04.

Verkningsmekanism

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

Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* 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* och species av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande begränsade för att man skall kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

Resistens

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

Kombinationer med andra antimykotika

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

Farmakokinetiskt / farmakodynamiskt samband:

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

Klinisk erfarenhet

Invasiv aspergillos

Posakonazol i dosen 800 mg/dag givet i delade doser utvärderades avseende invasiv aspergillos i en öppen icke-jämförande studie hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B (inklusive liposomala beredningar) eller itraconazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel. De kliniska resultaten jämfördes med de hos en extern kontrollgrupp, som erhöles genom en retrospektiv genomgång av journalanteckningar. I den externa kontrollgruppen ingick 86 patienter behandlade med tillgänglig behandling (såsom ovan) huvudsakligen samtidigt och vid samma studiekliniker som de posakonazolbehandlade patienterna. De flesta fallen av aspergillos ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %).

Som framgår av tabell 3 sågs ett lyckat svar (fullständig eller partiell resolution) vid slutet av behandlingen hos 42 % av de posakonazolbehandlade patienterna jämfört med 26 % i den externa gruppen. Detta var emellertid inte en prospektiv, randomiserad och jämförande studie och alla jämförelser med den externa kontrollgruppen skall därför betraktas med försiktighet.

Tabell 3. Totaleffekt av posakonazol vid slutet av behandlingen för invasiv aspergillos i jämförelse med en extern kontrollgrupp

	Posakonazol	Extern kontrollgrupp
Totaleffekt	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Resultat per species		
Alla mykologiskt bekräftade <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 av 24 patienter med konstaterad eller trolig fusarios behandlades med gott resultat med posakonazol 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 124 dagar och upp till 212 dagar. Av arton patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itraconazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

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

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

Behandling av azol-känslig orofaryngeal candidiasis

¹ Inkluderar andra mindre vanliga species eller okända species

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

De kliniska svarsfrekvenserna i ovannämnda studie visas i tabell 4 nedan. Posakonazol visade sig inte vara sämre än flukonazol avseende den kliniska svarsfrekvensen dag 14 liksom 4 veckor efter avslutad behandling.

Tabell 4. Kliniska svarsfrekvenser vid orofaryngeal candidiasis

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

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

Profylax mot invasiva svampinfektioner (Studierna 316 och 1899)

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

Studie 316 var en randomiserad, dubbel-blind prövning med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) vs flukonazol kapslar (400 mg en gång dagligen) hos allogena mottagare av hematopoietiskt stamcellstransplant (HSCT) med "graft versus host disease". Den primära effektvariabeln var förekomst av påvisade/sannolika IFI 16 veckor efter randomisering fastställt av en oberoende, blindad extern expertgrupp. En viktig sekundär endpoint var förekomst av påvisade/sannolika IFI under pågående behandling (första dos till sista dos studieläkemedel + 7 dagar). Majoriteten (377/600, [63 %]) av de inkluderade patienterna hade akutstadium 2 eller 3 eller kronisk omfattande (195/600, [32,5 %]) GVHD vid studiens början. Behandlingen varade i genomsnitt 80 dagar för posakonazol och 77 dagar för flukonazol.

Studie 1899 var en randomiserad, öppen-blindad studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) vs flukonazol suspension (400 mg en gång dagligen) eller itraconazol oral lösning (200 mg två gånger dagligen) hos neutropena patienter som erhöill cytostatikabehandling för akut myelogen leukemi eller myelodysplastiska syndrom. Den primära effektvariabeln var förekomst av påvisade/sannolika IFI såsom fastställdes av en oberoende, blindad extern expertgrupp under behandlingsperioden. En viktig sekundär endpoint var förekomsten av påvisade/sannolika IFI at 100 dagar efter randomisering. Ny diagnos av AML var den vanligaste underliggande sjukdomen (435/602, [72 %]). Den genomsnittliga behandlingens längd var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itraconazol.

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

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

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

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

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

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

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

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

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

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

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

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

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

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

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

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

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

Användning hos barn

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

Därutöver erhöll tolv patienter i åldern 13-17 år 600 mg/dag som profylax mot invasiva svampinfektioner (Studierna 316 och 1899). Säkerhetsprofilen hos dessa patienter < 18 år tycks

jämförbar med säkerhetsprofilen hos vuxna. Baserat på farmakokinetiska data hos 10 av dessa barn tycks den farmakokinetiska profilen var jämförbar med den hos patienter ≥ 18 år.

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

Utvärdering av elektrokardiogram

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Posakonazol absorberas med ett medianvärde av t_{max} på 3 timmar (patienterna hade intagit föda). Posakonazols farmakokinetik är linjär efter enkel och flerdosadministrering av upp till 800 mg taget i samband med en fettrik måltid. Inga andra ökning i exponering sågs när doser över 800 mg dagligen gavs till patienter eller friska frivilliga. I fastande tillstånd ökade AUC proportionellt mindre vid doser över 200 mg. Hos friska frivilliga i fastande tillstånd, då den totala dagliga dosen (800 mg) delades till 200 mg fyra gånger dagligen jämfört med 400 mg två gånger dagligen, ökade posakonazolexponeringen med 58 % över 48 timmar.

Effekt av föda på oral absorption hos friska frivilliga

AUC av posakonazol är cirka 2,6 gånger större när det gavs med ett fettfritt mål eller näringstillskott (14 gram fett) och 4 gånger större när det gavs med en fettrik måltid (~50 gram fett) jämfört med fastande tillstånd. Posakonazol bör ges tillsammans med föda eller näringstillskott (se avsnitt 4.2).

Distribution

Posakonazol absorberas och utsöndras långsamt med en stor skenbar distributionsvolym (1774 liter) och är proteinbundet i hög grad (> 98 %), främst till serumalbumin.

Metabolism

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

Utsöndring

Posakonazol utsöndras långsamt med en genomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 35 timmar (variationsvidd 20 till 66 timmar). Efter administrering av ^{14}C -posakonazol, återfanns radioaktiviteten huvudsakligen i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med modersubstans som den huvudsakliga delen (66 % av den radioaktivt märkta dosen). Renalt clearance är en mindre utsöndringsväg, med 14 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndrad i urin ($< 0,2$ % av den radioaktivt märkta dosen är modersubstansen). Steady-state uppnås efter 7 till 10 dagar vid upprepad dosering.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Barn (< 18 år)

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

Kön

Posakonazols farmakokinetik är jämförbar hos män och kvinnor.

Äldre (≥ 65 år)

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

Ras

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

I en studie med ett begränsat antal patienter ($n=12$) med nedsatt leverfunktion ökade exponeringen i samband med en förlängning av halveringstiden hos patienter med nedsatt leverfunktion (26,6; 35,3 och 46,1 timmar för de respektive grupperna med mild, måttlig och svår nedsättning jämfört med 22,1 timmar hos personer med normal leverfunktion). En cirka 2-faldig ökning av AUC vid steady-state uppskattas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. På grund av begränsade farmakokinetiska data hos patienter med nedsatt leverfunktion, bör posakonazol användas med försiktighet hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eftersom den förlängda halveringstiden kan leda till ökad exponering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Inga effekter på elektrokardiogram, inklusive QT- och QTc-intervaller, sågs i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till apa vid systemiska exponeringar 4,6-faldigt högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Ekokardiografi avslöjade inga tecken på hjärtekomensation i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till rått vid systemisk exponering 1,4-faldigt högre än den som uppnås terapeutiskt. Ökat systoliskt och arteriellt blodtryck (upp till 29 mm Hg) sågs hos rått och apa vid systemiska exponeringar 1,4-faldigt respektive 4,6-faldigt högre än de som uppnås vid terapeutiska doser.

Reproduktionsstudier och peri- och postnatale utvecklingsstudier utfördes på rått. Vid exponeringar lägre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa orsakade posakonazol förändringar och

missbildningar i skelettet, dystoki, ökad dräktighetstid, minskad medelkullstorlek och postnatal livsduglighet. Posakonazol var embryotoxiskt hos kanin vid exponeringar högre än de som uppnås vid terapeutiska doser. Såsom observerats med andra azolsvampmedel ansågs dessa effekter på reproduktionen bero på en behandlingsrelaterad effekt på steroidgenesen.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Simetikon
Natriumbensoat (E211)
Natriumcitrat dihydrat
Citronsyramonohydrat
Glycerol
Xantangummi
Flytande glukos
Titandioxid (E171)
Artificiell körsbärsmak som innehåller bensylalkohol och propylenglykol
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad behållare: 2 år

Efter första öppnandet av behållaren: 4 veckor

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

105 ml oral suspension i en 123 ml flaska (barnstensärgat glas typ IV) försluten med ett barnsäkert plastlock (polypropen) och en doseringssked (polystyren) med två måttangivelser: 2,5 ml och 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/321/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25 oktober 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FLASKA (Ytterkartong)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole SP 40 mg/ml oral suspension
posakonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml oral suspension innehåller 40 mg posakonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också flytande glukos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTÖRLEK

En flaska med 105 ml oral suspension
Doseringsked

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Omskakas väl före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLE FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat
Läkemedel som finns kvar fyra veckor efter att flaskan har öppnats ska kasseras.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles, Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/321/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Posaconazole SP

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKA (Flasketikett)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole SP 40 mg/ml oral suspension
posakonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml oral suspension innehåller 40 mg posakonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också flytande glukos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En flaska med 105 ml oral suspension
Doseringsked

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Omskakas väl före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Läkemedel som finns kvar fyra veckor efter att flaskan har öppnats ska kasseras.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles, Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/321/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Posaconazole SP 40 mg/ml oral suspension posakonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Posaconazole SP är och vad det används för
2. Innan du tar Posaconazole SP
3. Hur du tar Posaconazole SP
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Posaconazole SP ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD POSACONAZOLE SP ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Posaconazole SP tillhör en grupp läkemedel som kallas triazol-svampmedel. Dessa läkemedel används för att förebygga och behandla en rad olika svampinfektioner. Posaconazole SP verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av vissa typer av svampar som kan orsaka infektioner hos människor.

Posaconazole SP kan användas för att behandla följande typer av svampinfektioner hos vuxna:

- Infektioner orsakade av svamp ur familjen *Aspergillus* som inte har förbättrats vid behandling med antisvampläkemedlen amfotericin B eller itrakonazol eller när man varit tvungen att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- Infektioner orsakade av svamp ur familjen *Fusarium* som inte har förbättrats vid behandling med amfotericin B eller när behandlingen med amfotericin B har måst avbrytas.
- Infektioner orsakade av svamp som orsakar tillstånden kända som kromoblastomykos och mycetom som inte har förbättrats vid behandling med itrakonazol eller när man varit tvungen att avbryta behandlingen med itrakonazol.
- Infektioner orsakade av svamp som kallas *Coccidioides* som inte har förbättrats vid behandling med en eller flera av läkemedlena amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller när man varit tvungen att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- Infektioner i munnen eller halsregionen (känt som "torsk") förorsakade av svampar som heter *Candida*.

Posaconazole SP kan användas för att förebygga svampinfektioner hos patienter vars immunsystem kan vara försvagat på grund av andra läkemedel eller sjukdomar.

2. INNAN DU TAR POSACONAZOLE SP

Ta inte Posaconazole SP

- Om du är allergisk (överkänslig) mot posakonazol eller mot något av övriga innehållsämnen i Posaconazole SP.
- Om du tar läkemedel som innehåller ergotalkaloider (används för att behandla migrän). Posakonazol kan öka blodnivåerna av dessa läkemedel vilket kan leda till allvarlig minskning av blodflödet till vissa kroppsdelar och skada vävnader.
- Om du tar några av följande läkemedel. Posakonazol kan öka blodnivåerna av dessa läkemedel vilket kan leda till mycket allvarliga störningar av hjärtrytmen:

- Terfenadin (används för att behandla allergier).
- Astemizol (används för att behandla allergier).
- Cisaprid (används för att behandla magbesvär).
- Pimozid (används för att behandla symptom vid Tourettes syndrom).
- Halofantrin (används för att behandla malaria).
- Kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm).
- Om du tar simvastatin, lovastatin, atorvastatin och vissa liknande läkemedel (som kallas HMG-CoA reduktashämmare eller statiner) som används för att behandla höga kolesterolvärden i blodet.

Se avsnittet ”Användning av andra läkemedel” för information om andra läkemedel som kan påverka Posaconazole SP.

Var särskilt försiktig med Posaconazole SP

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. Förutom de läkemedel som nämns ovan och som inte får tas med posakonazol på grund av risken för hjärtrytmförändringar finns det andra läkemedel som medför en risk för rytmproblem som kan bli större när de tas med posakonazol. Berätta för din läkare om alla läkemedel du tar (receptbelagda eller receptfria).

Berätta för din läkare:

- Om du någonsin har haft en allergisk reaktion på andra läkemedel inom gruppen azoler eller triazoler. Dessa omfattar ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol.
- Om du har eller har haft leverbesvär. Du kan behöva få speciella blodprover utförda medan du tar Posaconazole SP.
- Om du har njurbesvär och använder läkemedel som påverkar njurarna.
- Om du utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar, eftersom dessa tillstånd kan begränsa effekten av Posaconazole SP.
- Om du någonsin fått höra att du har någon av följande tillstånd:
 - En onormal hjärtrytmregistrering (EKG) som visar på ett besvär som kallas långt QTc intervall.
 - Svaghet i hjärtmuskeln eller hjärtsvikt.
 - Mycket långsamma hjärtslag.
 - Någon form av störning av hjärtrytmen.
 - Någon form av problem med halter av kalium, magnesium eller kalcium i blodet.

Observera att Posaconazole SP endast ska användas av vuxna (äldre än 18 år).

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Se listan ovan på läkemedel som inte får användas medan du använder Posaconazole SP.

Det finns andra läkemedel som ibland kan ges, men med särskild försiktighet medan du använder Posaconazole SP.

Vissa läkemedel kan öka (sannolikt ökar risken för biverkningar) eller minska (sannolikt orsakas brist på effekt) blodnivån av posakonazol.

Läkemedel som kan minska blodnivåerna av posakonazol omfattar:

- Rifabutin och rifampicin (används för att behandla vissa infektioner). Om du redan behandlas med rifabutin måste dina blodvärden och vissa sannolika biverkningar av rifabutin övervakas under behandlingstiden.
- Vissa läkemedel som används för att behandla eller förebygga epileptiska anfall, såsom fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och primidon.
- Efavirenz som används för att behandla hiv-infektion.
- Läkemedel som används för att minska magsyra såsom cimetidin och ranitidin eller omeprazol och liknande läkemedel som kallas protonpumpshämmare.

Posaconazole SP kan öka (och sannolikt öka risken för biverkningar) blodnivån av vissa andra läkemedel. Dessa omfattar:

- Vinkristin, vinblastin och andra vincaalkaloider (används för att behandla cancer)
- Ciklosporin (används inom transplantationskirurgin)
- Takrolimus och sirolimus (används inom transplantationskirurgin)
- Rifabutin (används för att behandla vissa infektioner)
- Läkemedel mot hiv som kallas proteashämmare (däribland lopinavir och atazanavir som ges med ritonavir) och icke-nukleosida omvända transkriptashämmare
- Midazolam, triazolam, alprazolam och några liknande läkemedel som kallas benzodiazepiner (används som lugnande medel eller muskelavslappande medel)
- Diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin och några andra läkemedel som kallas kalciumantagonister (används för att behandla högt blodtryck)
- Digoxin (används för att behandla hjärtsvikt)
- Sulfonylurea såsom glipizid (används för att behandla högt blodsocker).

Användning av Posaconazole SP med mat och dryck

Varje dos Posaconazole SP ska tas tillsammans med föda eller ett närings tillskott om du inte tål föda för att öka upptaget. Se avsnitt 3 i den här bipacksedeln för mer information om hur suspensionen ska tas.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är eller om du tror att du är gravid innan du börjar använda Posaconazole SP. Använd inte Posaconazole SP under graviditeten om inte din läkare säger till dig att göra det. Du ska använda effektiva preventivmedel medan du använder Posaconazole SP om du är kvinna och kan bli gravid. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid under behandlingen med Posaconazole SP.

Amma inte medan du behandlas med Posaconazole SP.

Körförmåga och användning av maskiner

Det finns ingen information om effekten av Posaconazole SP på förmågan att köra eller använda maskiner. Informera din läkare om du upplever några effekter som kan orsaka problem för dig med att köra eller använda maskiner, såsom sömnhet eller dimsyn.

Viktig information om något innehållsämne i Posaconazole SP

Posaconazole SP innehåller ca 1,75 g glukos per 5 ml suspension. Du ska inte använda detta läkemedel om du har ett tillstånd som kallas glukos-galaktosmalabsorption och du ska beakta denna glukosmängd om du av någon anledning måste kontrollera ditt sockerintag.

3. HUR DU TAR POSACONAZOLE SP

Ta alltid Posaconazole SP enligt läkarens anvisningar. Din läkare kommer att följa effekten och ditt tillstånd och avgöra hur länge Posaconazole SP måste ges och om några ändringar av din dagliga dos krävs.

Indikation	Dos
Behandling av motståndskraftiga svampinfektioner	Ta 400 mg (två 5 ml skedar) av suspensionen två gånger dagligen tillsammans med föda eller näringstillskott om du inte tål föda. Om du inte kan inta föda eller näringstillskott kommer din läkare säga åt dig att ta 200 mg (en 5 ml sked) fyra gånger dagligen.
Inledande behandling av torsk	Första behandlingsdagen ska du ta 200 mg (en 5 ml sked) en gång. Efter första dagen ska du ta 100 mg (2,5 ml) en gång dagligen tillsammans med föda eller näringstillskott om du inte tål föda.
Förebyggande av allvarliga svampinfektioner	Ta 200 mg (en 5 ml sked) tre gånger dagligen tillsammans med föda eller näringstillskott om du inte tål föda.

Om du har tagit för stor mängd av Posaconazole SP

Om du undrar över om du kan ha använt för mycket kontakta din läkare eller sjukvårdspersonalen omedelbart.

Om du har glömt att ta Posaconazole SP

Om du har missat en dos, ta den så fort du kommer ihåg och fortsätt därefter som tidigare. Om det däremot nästan är tid för nästa dos, ska du ta din dos när det är dags. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Posaconazole SP orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga biverkningar (inträffar hos fler än 1 av 100 patienter) är:

Huvudvärk, yrsel, domning eller pirrande känsla
 Sömnighet
 Illamående (eventuellt med kräkningar), aptitlöshet, buksmärta, diarré, orolig mage, kräkningar, gaser, muntorrhet
 Onormala leverfunktionstester
 Utslag
 Svaghet, trötthet
 Minskning av vita blodkroppar (som kan öka risken för infektioner)
 Feber
 Onormala saltnivåer i blodet.

Mindre vanliga biverkningar (inträffar hos fler än 1 av 1 000 patienter) är:

Blodbrist, lågt antal celler som kallas blodplättar vilka hjälper blodet att koagulera, lågt antal av vissa typer av vita blodkroppar, förstörade lymfkörtlar
 Allergisk reaktion
 Höga halter glukos
 Störningar i känsel eller rörelser, darrningar, anfall
 Problem med hjärtrytmen inklusive mycket snabba hjärtslag, onormala fynd vid hjärttester (såsom EKG som visar hjärtrytmen)
 Högt eller lågt blodtryck
 Inflammation av bukspottkörteln
 Leverinflammation, leverskada, gulsot (guldfärgning av hud eller ögon)
 Problem med njurfunktionen, njursvikt
 Menstruationsrubbingar
 Dimsyn
 Håravfall, klåda
 Sår i munnen

Rysningar, en allmän sjukdoms- eller svaghetskänsla
Spridd smärta i kroppen som omfattar muskler och leder, ryggont
Vätskeansamling, förändrade läkemedelsnivåer i blodet.

Sällsynta biverkningar (inträffar hos fler än 1 av 10 000 patienter) är:

Lunginflammation och andra lungskador
Lågt antal av alla blodkroppar, koagulationssjukdomar, blödning
Svåra allergiska reaktioner inklusive utspridda blåsutslag och hudfjällning
Dålig binjurefunktion
Förändrad hjärnfunktion, svimning
Plötsliga beteendeförändringar, problem med att tänka och tala
Smärta, svaghet, domningar eller stickningar i armar eller ben
Depression
Dubbelseende, en blind eller mörk fläck i synfältet
Hörselproblem
Hjärtsvikt eller hjärtattack, förändringar i hjärtrytmen
Slaganfall, blodproppar i hjärnan, extremiteterna eller lungorna
Tarmblödningar
Leverinflammation eller leversvikt, som i sällsynta fall leder till döden
Förstoring av både lever och mjälte, ömhet i levern
Utslag med blåsbildning, stora purpurfärgade missfärgningar av huden förorsakade av blödningar under huden
Inflammation i njurarna
Smärta i bröstet
Svullet ansikte eller tunga.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR POSACONAZOLE SP SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Får ej frysas.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Om du har läkemedel kvar i flaskan mer än fyra veckor efter att den först öppnades ska du inte använda detta läkemedel. Lämna tillbaka flaskan med eventuellt kvarvarande suspension till apoteket.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Posaconazole SP oral suspension är posakonazol. En milliliter oral suspension innehåller 40 milligram posakonazol.
- Övriga innehållsämnen i suspensionen är polysorbat 80, simetikon, natriumbensoat (E211), natriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, glycerol, xantangummi, flytande glukos, titandioxid (E171), artificiell körsbärsmak som innehåller bensylalkohol och propylenglykol, och renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Posaconazole SP är en vit, oral suspension med körsbärssmak på 105 ml förpackad i en bärnstensfärgad glasflaska. En doseringssked medföljer varje flaska för att mäta upp 2,5 och 5 ml doser av den orala suspensionen.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles
Belgien

Tillverkare:

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/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

Ийст Парк Трейд Център
Бул. „Н.Й.Вапцаров” 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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Polska

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
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 Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

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,
Băneasa 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

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