

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Posaconazole Accord 100 mg magasýrupolnar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver magasýrupolin tafla inniheldur 100 mg af posaconazoli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýrupolin tafla

Gulhúðuð, hylkislega tafla sem er u.þ.b. 17,5 mm löng og 6,7 mm á breidd, með „100P“ ígreypu á annarri hliðinni og ómerkt á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Posaconazole Accord er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sveppasýkingum hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2 og 5.1):

- Ífarandi aspergillosis

Posaconazole Accord magasýrupolnar töflur eru ætlaðar til meðferðar við eftirfarandi sveppasýkingum hjá börnum frá 2 ára aldri sem vega meira en 40 kg og fullorðnum (sjá kafla 4.2 og 5.1):

- Ífarandi aspergillosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfotericini B eða itraconazoli eða hjá sjúklingum sem þola þessi lyf ekki;
- Fusariosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfotericini B eða hjá sjúklingum sem þola ekki amfotericini B;
- Chromoblastomycosis og mycetoma hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki itraconazoli eða hjá sjúklingum sem þola ekki itraconazol;
- Coccidioidomycosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfotericini B, itraconazoli eða fluconazoli eða hjá sjúklingum sem þola ekki þessi lyf;

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

Posaconazole Accord er einnig ætlað sem fyrirbyggjandi meðferð við ífarandi sveppasýkingum hjá eftirtöldum sjúklingahópi barna frá 2 ára aldri sem vega meira en 40 kg og fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.1):

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

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Posaconazole AHCL mixtúru, dreifu varðandi notkun við hvítsveppasýkingu í munni og koki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Ekki má skipta á milli Posaconazole Accord taflna og posaconazol mixtúru

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

Skammtar

Posaconazol fæst einnig sem 40 mg/ml mixtúra, dreifa og 300 mg innrennslisþykkni, lausn. Posaconazol töflur veita almennt meiri útsetningu fyrir lyfinu í plasma en posaconazol mixtúra dreifa, bæði þegar þær eru teknar með fæðu og á fastandi maga. Þess vegna eru töflurnar ákjósanlegra lyfjaform til að ná kjörplasmabéttni.

Ráðlagður skammtur fyrir börn frá 2 ára aldri sem vega meira en 40 kg og fullorðna er sýndur í töflu 1.

Tafla 1. Ráðlagðir skammtar í samræmi við ábendingu fyrir börn frá 2 ára sem vega meira en 40 kg og fullorðna

Ábending	Skammtur og meðferðarlengd (Sjá kafla 5.2)
Meðferð við ífarandi aspergillosis (aðeins fyrir fullorðna)	300 mg hleðsluskammtur (þrjár 100 mg töflur eða 300 mg af innrennslisþykkni, lausn) tvisvar sinnum á fyrsta degi, síðan 300 mg (þrjár 100 mg töflur eða 300 mg af innrennslisþykkni, lausn) einu sinni á sólarhring eftir það. Sérhvern töfluskammt má taka án tillits til fæðuneyslu. Ráðlagður heildartími meðferðar er 6-12 vikur. Skipti milli meðferðar í bláæð og til inntöku er viðeigandi þegar klínísk ábending er fyrir því.
Þrálátar ífarandi sveppasýkingar (IFI)/Sjúklingar með þrálátar ífarandi sveppasýkingar sem þola ekki fyrsta valkost meðferðar (1st line therapy)	300 mg hleðsluskammtur (þrjár 100 mg töflur) tvisvar sinnum á fyrsta degi, síðan 300 mg (þrjár 100 mg töflur) einu sinni á dag eftir það. Sérhvern skammt má taka án tillits til fæðuneyslu. Meðferðarlengd á að fara eftir alvarleika sjúkdóms, afturbata ónæmisbælingar og klínískri svörun.
Fyrirbyggjandi gegn ífarandi sveppasýkingum	300 mg hleðsluskammtur (þrjár 100 mg töflur) tvisvar sinnum á fyrsta degi, síðan 300 mg (þrjár 100 mg töflur) einu sinni á dag eftir það. Sérhvern skammt má taka án tillits til fæðuneyslu. Meðferðarlengd fer eftir afturbata daufkýrningafæðar eða ónæmisbælingar. Hjá sjúklingum með brátt kýrningahvítblæði eða mergmisproska á að hefja fyrirbyggjandi meðferð með Posaconazole Accord nokkrum dögum áður en búist er við daufkýrningafæð og halda henni áfram í 7 daga eftir að fjöldi daufkýrninga fer yfir 500 frumur/mm ³ .

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun posaconazols hjá börnum yngri en 2 ára. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Posaconazole Accord má taka hvort sem er með eða án fæðu (sjá kafla 5.2). Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni og þær má ekki mylja, tyggja eða brjóta.

4.3 Frábendingar

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

Samhliðagjöf ergotalkalóíða (sjá kafla 4.5).

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

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

Eiturverkun á lifur

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

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

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Meta skal niðurstöður lifrarprófa í upphafi meðferðar og reglulega meðan á meðferð með posaconazoli stendur. Hafa verður reglulegt eftirlit með tilliti til alvarlegri lifrarskaða hjá sjúklingum þar sem niðurstöður lifrarprófa eru óeðlilegar meðan á meðferð með posaconazoli stendur. Eftirlit með sjúklingi á að fela í sér mat á lifrarstarfsemi með hliðsjón af niðurstöðum rannsókna á rannsóknarstofu

(sérstaklega varðandi lifrarpróf og bilibrubin). Íhuga skal að hætta notkun posaconazols ef klínísk einkenni benda til þess að um lifrarsjúkdóm sé að ræða.

QTc lenging

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

- Ættgenga eða áunna lengingu á QTcbili
- Hjartavöðvakvilla, einkum ef hjartabilun er fyrir hendi
- Hægan sínustakt (sinus bradycardia)
- Fyrirliggjandi hjartsláttartruflanir með einkennum
- Samhliða notkun lyfja sem vitað er að lengja QTcbil (önnur en þau sem nefnd eru í kafla 4.3).

Fylgjast skal með og leiðrétta eins og þarf truflanir á saltajafnvægi, sérstaklega þær sem taka til kalíum-, magnesíum- eða kalsíumbéttni, áður en meðferð með posaconazóli hefst og meðan á henni stendur.

Lyfjamilliverkanir

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

Midazolam og önnur benzodiazepín

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

Eiturverkun vincristíns

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

Eiturverkun venetoclax

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

Rifamycin sýklalyf (rifampicin, rifabutin), flúkloxacillín, ákveðin flogaveikilyf (fenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon) og efavirenz

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

Ljósæmisviðbrögð

Posakonazol getur valdið aukinni hættu á ljósæmisviðbrögðum. Ráðleggja á sjúklingum að forðast útsetningu fyrir sólarljósi meðan á meðferð stendur án þess að nota fullnægjandi varnir eins og fatnað og sólarvörn með háum sólarvarnarstuðli.

Plasma útsetning

Plasmaþéttni posaconazols eftir gjöf posaconazol taflna er yfirleitt hærri en sú sem fæst með posaconazol mixtúru, dreifu. Plasmaþéttni posaconazols eftir gjöf posaconazol taflna getur aukist með tímanum hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Meltingartruflanir

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

Hjálparefni

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á posaconazol

Posaconazol umbrotnar með UDP glúkúróníðtengingu (fasa 2 ensím) og er hvarfefni fyrir p-glúkóprótein (P-gp) útflæði in vitro. Því geta hemlar (t.d. verapamil, ciclosporin, quinidin, claritromycin, erytromycin o.s.frv.) eða virkjar (t.d. rifampicin, rifabutin, ákveðin flogaveikilyf o.s.frv.) þessara úthreinsunarleiða hækkað eða lækkað plasmaþéttni posaconazols.

Flúkloxacillín

Flúkloxacillín (CYP450 virkir) getur lækkað plasmaþéttni posakonazóls. Forðast skal samhliða notkun posakonazóls og flúkloxacillíns nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan (sjá kafla 4.4).

Rifabutin

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Phenytoin

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

H₂ viðtakablokkar og prótónpumpuhemlar

Engin klínískt mikilvæg áhrif komu fram þegar posaconazol-töflur voru notaðar samhliða sýrubindandi lyfjum, H₂-viðtakablokkum og prótónpumpuhemlum. Ekki er þörf á að breyta skammti posaconazol-taflna þegar þær eru notaðar samhliða sýrubindandi lyfjum, H₂-viðtakablokkum og prótónpumpuhemlum.

Áhrif posaconazols á önnur lyf

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

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrín og quinidín (CYP3A4 hvarfefni)

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

Ergotalkalóíðar

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

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

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

Vinca alkalóíðar

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

Rifabutin

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

Sirolimus

Eftir endurtekna skammta af posaconazol mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag í 16 daga) varð hækkun á C_{max} og stækkun á AUC fyrir sirolimus (2 mg í einum skammti) að meðaltali 6,7-föld og 8,9-föld (á bilinu 3,1 til 17,5-föld), talið í sömu röð, hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif posaconazols á sirolimus hjá sjúklingum eru óþekkt en gert er ráð fyrir mismunandi áhrifum vegna

Þess hversu útsetning fyrir posaconazoli er mismunandi hjá sjúklingum. Ekki er mælt með að posaconazol sé gefið samhliða sirolimus og það ætti að forðast eins og mögulegt er. Ef álitíð er að óumflýjanlegt sé að gefa lyfin saman er mælt með því að sirolimusskammturinn sé minnkaður umtalsvert í upphafi meðferðar með posaconazoli og að fylgjast reglulega með lágbéttni sirolimus í heilblóði. Þéttni sirolimus ætti að mæla í upphafi, meðan á notkun samhliða stendur og í lok meðferðar með posaconazoli og gera á viðeigandi breytingar á sirolimusskömmum. Hafa skal í huga að tengsl milli lágbéttni sirolimus og AUC breytist þegar posaconazol er gefið samhliða. Þannig getur lágbéttni sirolimus, sem er innan venjulegs meðferðarbils, verið undir meðferðarþéttni. Þess vegna skal stefna að því að lágbéttni sé á efri hluta venjulegs meðferðarbils og fylgjast skal náið með klínískum einkennum, niðurstöðum rannsókna og vefjasýnum.

Ciclosporin

Hjá hjartaþegum á stöðugum skammti af ciclosporini, hækkaði posaconazol, mixtúra, dreifa 200 mg einu sinni á dag þéttni ciclosporins það mikið að minnka þurfti skammt. Í klínískum rannsóknum á verkun var greint frá tilvikum hækkunar á ciclosporinþéttni sem leiddu til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturvekana á nýru og eins banvæns tilviks heilakvilla í hvíta hluta heilavefs (leukoencephalopathy). Við upphaf meðferðar með posaconazoli hjá sjúklingum sem eru á ciclosporinmeðferð á að minnka skammt ciclosporins (t.d. í um það bil þrjá fjórðu af þeim skammti sem notaður er fyrir). Eftir það á að fylgjast vel með blóðþéttni ciclosporins meðan lyfin eru gefin samhliða og þegar posaconazolmeðferð er hætt á að breyta ciclosporin skammtinum eftir þörfum.

Tacrolimus

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

HIV-próteasahemlar

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

Midazolam og önnur benzódíazepín-lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4

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

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

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

Digoxin

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

Súlfonýlúrealyf

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

All-trans retínósýra (ATRA) eða tretínóín

Þar sem ATRA umbrotnar fyrir tilstilli CYP450 lifrarensíma, einkum CYP3A4, getur samhliða gjöf posakonazóls, sem er öflugur hemill CYP3A4, leitt til aukinnar útsetningar fyrir tretínóíni sem veldur auknum eiturverkunum (einkum blóðkalsíumhækkun). Fylgjast skal með kalsíumgildum í sermi og íhuga, ef þörf krefur, viðeigandi aðlögun tretínóín skammts meðan á meðferð með posakonazóli stendur og næstu daga eftir meðferð.

Venetoclax

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

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

Posaconazol hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta sem námu allt að 180 mg/kg (3,4-föld 300 mg tafla á grundvelli plasmabéttni við jafnvægi hjá sjúklingum) eða kvenrotta við skammta sem námu allt að 45 mg/kg (2,6-föld 300 mg tafla á grundvelli plasmabéttni við jafnvægi hjá sjúklingum). Ekki er klínísk reynsla til að hægt sé að meta áhrif posakonazóls á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingar um öryggi eru aðallega fengnar úr rannsóknum á mixtúru, dreifu.

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

Posaconazol töflur

Öryggi posaconazol taflna hefur verið metið hjá 104 heilbrigðum sjálfbóðaliðum og 230 sjúklingum sem tóku þátt í klínískri rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð við sveppasýkingum.

Öryggi posaconazol innrennslisþykknis, lausnar og posaconazol taflna hefur verið metið hjá 288 sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á aspergillois, af þeim fékk 161 sjúklingur innrennslisþykkni, lausn og 127 sjúklingar fengu töfluformið.

Töfluformið var einungis rannsakað hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði og sjúklingum eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma með yfirstandandi eða í hættu á hýsilssótt. Hámarkstími útsetningar fyrir töfluforminu var styttri en með mixtúrunni. Útsetning í plasma við notkun töfluformsins var meiri en kom fram með mixtúrunni.

Öryggi posaconazol-taflna hefur verið metið hjá 230 sjúklingum sem tóku þátt í klínísku lykilrannsókninni. Sjúklingar voru teknir inn í lyfjahvarfa- og öryggisrannsókn án samanburðar þegar þeir voru settir á fyrirbyggjandi meðferð gegn sveppasýkinum. Sjúklingarnir voru með veiklað ónæmiskerfi og undirliggjandi sjúkdóma, þ.m.t. illkynja blóðsjúkdóm, dauðkyrningafæð eftir krabbameinslyfjameðferð, hýsilssótt, og höfðu gengist undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Miðgildi meðferðarlengdar með posaconazoli var 28 dagar. Tuttugu sjúklingar fengu 200 mg skammt á dag og 210 sjúklingar fengu 300 mg skammt á dag (í kjölfar skömmtunar tvisvar sinnum á 1. degi í hvorum hópi fyrir sig).

Öryggi posaconazol taflna og innrennslisþykknis, lausnar var einnig kannað í samanburðarrannsókn á meðferð við ífarandi aspergillois. Hámarks lengd meðferðar við ífarandi aspergillois var svipuð og í rannsókn á mixtúru, dreifu til björgunarmeðferðar (salvage treatment) og var lengri en í fyrirbyggjandi meðferð með töflum eða innrennslisþykkni, lausn.

Tafla yfir aukaverkanir

Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

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

Blóð og eitlar	
Algengar:	dauðkyrningafæð
Sjaldgæfar:	blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, eosíníklafjöld, eitlastækkun, fleygdrep í milta
Mjög sjaldgæfar:	þvageitrunarblóðlýsa (haemolytic uraemic syndrome), segablóðflögufæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), blóðfrumnafæð, storkukvilli, blæðing
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar:	ofnæmisviðbrögð
Mjög sjaldgæfar:	ofnæmi

Innkirtlar	
Mjög sjaldgæfar:	vanstarfsemi nýrnaheittna, lækkun gónadótrópíns í blóði, sýndaraldósterónheilkenni (pseudoaldosteronism)
Efnaskipti og næring	
Algengar:	blóðsaltaójafnvægi, lystarleysi, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun
Sjaldgæfar:	blóðsykurshækkun, blóðsykurslækkun
Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar:	óeðlilegir draumar, ringlun, svefntruflanir
Mjög sjaldgæfar:	geðrofsjúkdómur (psychotic disorder), þunglyndi
Taugakerfi	
Algengar:	náladofi, sundl, svefnþrungi, höfuðverkur, bragðskynstruflun
Sjaldgæfar:	krampar, taugakvilli, minnkað snertiskyn, skjálfti, málstol, svefnleysi
Mjög sjaldgæfar:	heilablóðfall, heilakvilli, úttaugakvilli, yfirlið
Augu	
Sjaldgæfar:	þokusýn, ljósfælni, minnkuð sjónskerpa
Mjög sjaldgæfar:	tvísýni, sjónsviðseyða
Eyru og vöndurhús	
Mjög sjaldgæfar:	heyrnarskerðing
Hjarta	
Sjaldgæfar:	heilkenni lengingar á QT bili [§] , óeðlilegt hjartalínurit [§] , hjartsláttarónot, hægsláttur, aukaslög frá gáttum, hraðsláttur
Mjög sjaldgæfar:	margbreytilegur sleglahraðtaktur (torsade de pointes), skyndidauði, sleglahraðsláttur, hjarta- og öndunarstopp, hjartabilun, hjartadrep
Æðar	
Algengar:	háþrýstingur
Sjaldgæfar:	lágþrýstingur, æðabólga
Mjög sjaldgæfar:	lungnasegarek, segamyndun í djúplægum bláæðum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	hósti, blóðnasir, hiksti, nefstífla, takverkur (pleuritic pain), hraðöndun
Mjög sjaldgæfar:	lungnaháþrýstingur, millivefslungnabólga, lungnabólga
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	ógleði
Algengar:	uppköst, kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir, munnþurrkur, vindgangur, hægðatregða, óþægindi í endaparmsopi
Sjaldgæfar:	brislbólga, þaninn kviður, garnabólga, óþægindi í efri hluta kviðar, ropi, vélindabakflæðissjúkdómur, bjúgur í munni
Mjög sjaldgæfar:	blæðing í meltingarfærum, garnastífla
Lifur og gall	
Algengar:	hækkuð gildi lifrarprófa (ALAT hækkun, ASAT hækkun, bilirúbínhækkun, hækkun alkalísks fosfatasa, GGT hækkun)
Sjaldgæfar:	skemmdir á lifrarfrumum, lifrabólga, gula, lifrarstækkun, gallteppa, eiturvekanir á lifur, óeðlileg lifrarstarfsemi
Mjög sjaldgæfar:	lifrabílin, lifrabólga vegna gallteppu, lifrar- og miltisstækkun, lifrareymsli, blakskjálfti (asterixis)
Húð og undirhúð	
Algengar:	útbrot, kláði
Sjaldgæfar:	sáramyndun í munni, skallli, húðbólga, húðroði, depilblæðingar

Mjög sjaldgæfar:	Stevens Johnson heilkenni, vessablöðruútbrot
Tíðni ekki þekkt:	ljósnæmisviðbrögð [§]
Stoðkerfi og bandvefur	
Sjaldgæfar:	bakverkir, hálsrígur, stoðkerfisverkur, verkur í útlim
Nýru og þvagfæri	
Sjaldgæfar:	bráð nýrnabilun, nýrnabilun, hækkun kreatíníns í blóði
Mjög sjaldgæfar:	nýrnapiþlæðing, millivefsbólga í nýrum
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar:	truflanir á tíðablæðingum
Mjög sjaldgæfar:	verkur í brjóstum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar:	hiti, þróttleysi, þreyta
Sjaldgæfar:	bjúgur, verkir, hrollur, slappleiki, óþægindi fyrir brjósti, óþol fyrir lyfjum, taugaspenna, slímhúðarbólga
Mjög sjaldgæfar:	bjúgur í tungu, bjúgur í andliti
Rannsóknaniðurstöður	
Sjaldgæfar:	breytingar á þéttni lyfja, lækkun á þéttni fosfórs í blóði, óeðlileg röntgenmynd af brjóstakassa

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

[§]Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Lífur og gall

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af ofskömmun posaconazol-taflna.

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

Örverufræði

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að posaconazol er virkt gegn eftirtöldum örverum: *Aspergillus* tegundum (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* tegundum (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* og *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus* tegundum. Niðurstöður varðandi örverur benda til að posaconazol sé virkt gegn *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; klínískar niðurstöður eru samt sem áður enn of takmarkaðar til að meta áhrif posaconazols gegn þessum tegundum.

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

Ónæmi

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

Gildi fyrir *Aspergillus* spp. byggð á faraldsfræðilegum viðmiðum (Epidemiological Cut-off (ECOFF))
ECOFF gildi (hæstu gildi lágmarksheftistyrks) fyrir posaconazol sem greinir sveppi af villigerð frá einangruðum sveppum með áunnið ónæmi hafa verið ákvörðuð með aðferðafræði EUCAST.

EUCAST ECOFF gildi:

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

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

Næmismörk

Brotpunktar fyrir næmisprófanir

MIC (lágmarks hamlandi styrkur) túlkandi viðmiðanir fyrir næmisprófanir hafa verið settar af Evrópunefnd um næmisprófanir (EUCAST) fyrir posaconazol og eru taldar upp hér:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Samsetning með öðrum sveppalyfjum

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

Klínísk reynsla

Samantekt rannsóknar á posaconazol innrennslisþykkni, lausn og töflum við ífarandi aspergillois

Öryggi og verkun posaconazols til meðferðar hjá sjúklingum með ífarandi aspergillois var metin í tvíblindri samanburðarannsókn (rannsókn 69) hjá 575 sjúklingum með staðfesta, líklega eða hugsanlega ífarandi sveppasýkingu samkvæmt EORTC/MSG skilmerkjum.

Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir með posaconazoli (n=288) innrennslisþykkni, lausn eða töflum í skammtinum 300 mg einu sinni á sólarhring (tvisvar sinnum á 1. degi). Sjúklingar á samanburðarlyfinu fengu meðferð með vorikónazóli (n=287) og var gefinn 6 mg/kg skammtur í bláæð tvisvar sinnum á 1. degi og eftir það 4 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring eða 300 mg skammtur til inntöku tvisvar sinnum á 1. degi og eftir það 200 mg tvisvar sinnum á dag. Miðgildi meðferðarlengdar var 67 dagar (posaconazol) og 64 dagar (vorikónazól).

Af þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT, intent-to-treat-population) (allir þátttakendur sem fengu a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfinu) fengu 288 sjúklingar posaconazol og 287 sjúklingar vorikónazól. Heildarþýðið samanstendur af undirhópi allra þátttakenda innan þýðisins sem ætlunin var að meðhöndla sem samkvæmt óháðu mati voru með staðfesta eða líklega ífarandi aspergillois: 163 þátttakendur með posaconazoli og 171 þátttakandi með vorikónazóli. Yfirlit yfir dauðsföll af hvaða orsök sem er og klíníska heildarsvörun hjá þessum tveimur hópum má finna annars vegar töflu 3 og hins vegar í töflu 4.

Tafla 3. Rannsókn 1 á meðferð með posaconazoli við ífarandi aspergillois: Dauðsföll af hvaða orsök á degi 42 og degi 84 hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) og heildarþýðinu

	Posaconazol		Vorikónazól		
Þýði	N	N (%)	N	N (%)	Mismunur* (95% CI)
Dauðsföll hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla á degi 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6; 1,0)
Dauðsföll hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla á degi 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Dauðsföll hjá heildarþýðinu á degi 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Dauðsföll hjá heildarþýðinu á degi 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)

* Aðlagður meðferðarmunur á grundvelli aðferðar Miettinen og Nurminen, lagskipt eftir slembiröðunarþáttum (hættu á dauðsfalli/slæmri útkomu, vengið Cochran-Mantel-Haenszel próf var notað.

Tafla 4. Rannsókn 1 á meðferð með posaconazoli við ífarandi aspergillosis: Klínísk heildarsvörin í viku 6 og viku 12 hjá heildarþýðinu

Þýði	Posaconazol		Vorikónazól		Mismunur* (95 % CI)
	N	Árangursrík (%)	N	Árangursrík (%)	
Klínísk heildarsvörin hjá heildarþýðinu eftir 6 vikur	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Klínísk heildarsvörin hjá heildarþýðinu eftir 12 vikur	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9; 7,1)
* Árangursrík klínísk heildarsvörin var skilgreind sem lifun með svörin að hluta til eða fullkominni svörin Aðlagður meðferðarmunur á grundvelli aðferðar Miettinen og Nurminen og lagskipt eftir slembiröðunarpáttum (hættu á dauðsfalli/slæmri útkomu, vegið Cochran-Mantel-Haenszel próf var notað.					

Samantekt um brúandi rannsókn (bridging study) á posaconazol-töflum

Rannsókn 5615 var fjölsetra rannsókn án samanburðar sem gerð var til að meta lyfjahvörf, öryggi og þolanleika meðferðar með posaconazol-töflum. Rannsókn 5615 var gerð á svipuðu sjúklingaþýði og hafði áður tekið þátt í klínísku lykilrannsóknarferlinu á posaconazol-mixtúru, dreifu. Upplýsingar um lyfjahvörf og öryggi úr rannsókn 5615 voru færðar yfir í fyrirbyggjandi gögn (þ.m.t. upplýsingar um verkun) um mixtúruna.

Þátttakendur í rannsókninni voru: 1) sjúklingar með brátt kyrningahvítblæði eða mergmisþroska sem höfðu nýlega fengið krabbameinslyfjameðferð og voru með eða búist var við að þeir fengju verulega daufkyrningafæð, og 2) sjúklingar sem höfðu gengist undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma og voru á ónæmisbælandi meðferð til þess að fyrirbyggja eða við hýsilssótt. Tveir meðferðarhópar sem var skammtað lyfið á mismunandi hátt voru metnir: 200 mg tvisvar sinnum á 1. degi og eftir það 200 mg fjórum sinnum á dag (hluti 1A) og 300 mg tvisvar sinnum á 1. degi og eftir það 300 mg fjórum sinnum á dag (hluti 1B og hluti 2).

Röð blóðsýna voru tekin til að meta lyfjahvörf á 1. degi og við jafnvægi á 8. degi hjá öllum þátttakendum í 1. hluta og undirhópi sjúklinga í 2. hluta. Hjá stærri hópi þátttakenda voru auk þess tekin strjál sýni til rannsókna á lyfjahvörfum í nokkra daga við jafnvægi fyrir næsta skammt (C_{min}). Á grundvelli meðal C_{min} , var hægt að reikna út áætlaða meðalþéttu (C_{av}) hjá 186 þátttakendum sem fengu 300 mg skammt. Greining á lyfjahvörfum til að meta meðalþéttu sýndi að 81% þátttakendanna sem fengu meðferð með 300 mg skammti fjórum sinnum á dag náðu áætlaðri meðalþéttu við jafnvægi, á milli 500-2.500 ng/ml. Hjá einum þátttakanda (< 1%) var áætluð meðalþéttu undir 500 ng/ml og hjá 19% þátttakendanna var áætluð meðalþéttu yfir 2.500 ng/ml. Þátttakendurnir náðu áætlaðri meðalþéttu við jafnvægi sem nam 1.970 ng/ml.

Í töflu 5 er sýndur samanburður á útsetningu (C_{av}) eftir gjöf posaconazol-taflna og posaconazol mixtúru, dreifu í meðferðarskömmum hjá sjúklingum samkvæmt greiningu fjórðungsmarks (quartile analysis). Útsetning eftir gjöf töflu er almennt meiri en útsetning eftir gjöf posaconazol-mixtúru, dreifu en þó verður skörun.

Tafla 5. Greining fjórðungsmarks meðalþéttu í lykilrannsóknum á sjúklingum með posaconazol-töflum og mixtúru, dreifu

	Posaconazol tafla	Posaconazol mixtúra, dreifa		
	Fyrirbyggjandi við bráðu kyrningahvítblæði og ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna Rannsókn 5615	Fyrirbyggjandi við hýsilssótt Rannsókn 316	Fyrirbyggjandi við daufkyrningafæð Rannsókn 1899	Meðferð við ífarandi aspergillosis Rannsókn 0041

	300 mg einu sinni á dag (1. dagur 300 mg tvisvar á dag)*	200 mg þrisvar á dag	200 mg þrisvar á dag	200 mg fjórum sinnum á dag (inniliggjandi á sjúkrahúsi) síðan 400 mg tvisvar sinnum á dag
Fjórðungsmark	pCav bil (ng/ml)	Cav bil (ng/ml)	Cav bil (ng/ml)	Cav bil (ng/ml)
Q1	442-1.223	22-557	90-322	55-277
Q2	1.240-1.710	557-915	322-490	290-544
Q3	1.719-2.291	915-1.563	490-734	550-861
Q4	2.304-9.523	1.563-3.650	734-2.200	877-2.010
pCav: Áætluð meðalþéttni Cav = Meðalþéttni mæld við jafnvægi *20 sjúklingar fengu 200 mg einu sinni á dag (1. degi 200 mg tvisvar sinnum)				

Samantekt á rannsóknum á posaconazol mixtúru, dreifu

Ífarandi aspergillosis

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

Eins og sýnt er í töflu 6, sást árangursrík svörun (algjör eða nokkur hjöðnun) við lok meðferðar hjá 42% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með posaconazoli samanborið við 26% hjá ytri hópi. Engu að síður var þetta ekki áreiðanleg, slembiröðuð samanburðarrannsókn og verður því að skoða með varúð allan samanburð við ytri viðmiðunarhópinn.

Tafla 6. Heildarvirkni posaconazol mixtúru, dreifu við lok meðferðar á ífarandi aspergillosis samanborið við ytri viðmiðunarhóp

	Posaconazol mixtúra, dreifa	Ytri viðmiðunarhópur
Heildarsvörun	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Árangur eftir tegundum		
Allar sveppafræðilega staðfestar <i>Aspergillus</i> spp. ²	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%)

² Aðrar minna algengar tegundir eða óþekktar tegundir meðtalda

Fusarium tegundir

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

Chromoblastomycosis/Mycetoma

9 af 11 sjúklingum voru meðhöndlaðir með góðum árangri með posaconazol mixtúru, dreifu 800 mg/dag, deilt í skammta, í að miðgildi 268 daga og í allt að 377 daga. Fimm þessara sjúklinga

voru með chromoblastomycosis vegna *Fonsecaea pedrosoi* og 4 voru með mycetoma, aðallega vegna *Madurella* tegunda.

Coccidioidomycosis

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

Fyrirbyggjandi meðferð við ífarandi sveppasýkingum (Rannsóknir 316 og 1899)

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

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

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

Í báðum rannsóknunum á fyrirbyggjandi meðferð var aspergillosis algengasta gegnumbrotssýkingin. Niðurstöður úr báðum rannsóknunum eru í töflum 7 og 8. Tíðni gegnumbrots *Aspergillus* sýkingar var lægri hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með posaconazoli miðað við samanburðarhópinn.

Tafla 7. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingum

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

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

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

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

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

- d: Allir valdir með slembivali
e: Allir meðhöndlaðir

Tafla 8. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingum

Rannsókn	Posaconazol mixtúra, dreifa	Samanburðarlyf ^a
Hlutfall (%) sjúklinga með staðfesta/líklega ífarandi <i>Apergillosis</i>		
Meðferðartímabil ^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Ákveðið tímabil ^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
b: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum; í rannsókn 316 náði tímabilið frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum.
c: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til 100 daga eftir slembival; í rannsókn 316 náði tímabilið frá upphafsdegi rannsóknarinnar til 111 daga eftir upphaf hennar.
d: Allir valdir með slembivali
e: Allir meðhöndlaðir

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

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

Börn

Takmörkuð reynsla er af notkun posaconazol-taflna hjá börnum.

Þrír sjúklingar á aldrinum 14-17 ára voru meðhöndlaðir með posaconazol innrennslisþykki, lausn og töflum 300 mg/dag (tvisvar sinnum 1. daginn og eftir það einu sinni á sólarhring) í rannsókn á meðferð við ífarandi aspergillosis.

Öryggi og verkun posaconazols (Posaconazole magasýrupolið mixtúrduft og leysir, dreifa; Posaconazole innrennslisþykki, lausn) hefur verið staðfest hjá börnum á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára. Notkun posaconazols hjá þessum aldurshópi er studd gögnum úr fullnægjandi og vel stýrðum rannsóknum á posaconazoli hjá fullorðnum og upplýsingum um lyfjahvörf og öryggi úr rannsóknum hjá börnum (sjá kafla 5.2). Engin ný ræsimerki sem tengdust notkun posaconazols komu upp hjá börnum í rannsóknum sem gerðar voru hjá börnum (sjá kafla 4.8).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 2 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Mat á hjartalínuriti

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

5.2 Lyfjahvörf

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Fylgni sást á milli heildarútsetningar fyrir lyfinu deilt með lágmarksheftistyrk (AUC/MIC) og klínískrar útkomu. Höfnunargildi (critical ratio) fyrir sjúklinga með *Aspergillus*-sýkingu var ~200. Sérstaklega mikilvægt er að tryggja að hámarksplasmaþéttni náist hjá sjúklingum sem eru sýktir af *Aspergillus* (sjá kafla 4.2 og 5.2 varðandi ráðlagða skömmtunaráætlun).

Frásog

Posaconazol töflur frásogast með að meðaltali T_{max} 4-5 klst. og eru lyfjahvörf í hlutfalli við skammt eftir einn og marga skammta upp í allt að 300 mg.

Eftir gjöf staks skammts af 300 mg posaconazol-töflum í kjölfar mjög fituríkrar máltíðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var $AUC_{0-72 \text{ klst.}}$ stærra og C_{max} hærri samanborið við gjöf á fastandi maga (51% og 16% fyrir $AUC_{0-72 \text{ klst.}}$ og C_{max} , talið í sömu röð). Byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis hækkar meðalþéttni (C_{av}) posaconazols um 20% þegar það er tekið ásamt fæðu samanborið við þegar það er tekið á fastandi maga.

Plasmaþéttni posaconazols eftir gjöf posaconazol taflna getur aukist með tímanum hjá sumum sjúklingum. Ástæðan fyrir því að þetta er tímaháð er ekki fyllilega ljós.

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál posaconazols eftir gjöf þess á töfluformi er 394 l (42%), á milli 294-583 l í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Posaconazol er mikið próteinbundið (> 98%), aðallega við albúmín í sermi.

Umbrot

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

Brotthvarf

Brotthvarf posaconazols eftir gjöf þess á töfluformi er hægt, með 29 klst. (á bilinu 26 til 31 klst.) meðalhelmingunartíma ($t_{1/2}$) og meðalúthreinsun á bilinu 7,5 til 11 l/klst. Eftir gjöf ^{14}C -posaconazols, fannst geislavirkni aðallega í hægðum (77% af geislamerktum skammti) þar sem meirihlutinn var móðurefnið (66% af geislamerktum skammti). Nýrnaúthreinsun er minni háttar brotthvarfsleið, 14% af geislamerktum skammti skilst út með þvagi (< 0,2% af geislamerktum skammti er móðurefnið). Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir 6 daga með 300 mg skammti (einu sinni á dag eftir hleðsluskammt tvisvar sinnum á 1. degi).

Lyfjahlvörf hjá sérstökum hópum

Byggt á lyfjahlvarfalíkani þýðis til að meta lyfjahlvörf posaconazols var áætluð plasmabéttni við jafnvægi hjá sjúklingum sem fengu 300 mg af posaconazol innrennslisþykknis, lausn eða töflum einu sinni á sólarhring í kjölfar skammts tvisvar sinnum á 1. degi meðferðar við ífarandi aspergillosis og fyrirbyggjandi meðferðar við ífarandi sveppasýkingum.

Tafla 9. Áætlað miðgildi (10. hundraðshlutmark, 90. hundraðshlutamark) plasmabéttni posaconazols hjá þýði sjúklinga eftir gjöf 300 mg posaconazol innrennslisþykknis, lausnar eða taflna einu sinni á sólarhring (tvisvar sinnum 1. daginn)

Meðferð	Þýði	C _{av} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Tafla (fastandi)	Fyrirbyggjandi meðferð	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Meðferð við ífarandi aspergillosis	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Innrennslisþykknis, lausn	Fyrirbyggjandi meðferð	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Meðferð við ífarandi aspergillosis	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum posaconazols hjá sjúklingum bendir til þess að kynþáttur, kyn, skert nýrnastarfsemi og sjúkdómur (fyrirbyggjandi eða meðferð) hafi ekki þýðingarmikil klínísk áhrif á lyfjahlvörf posaconazols.

Börn (< 18 ára)

Takmörkuð reynsla (n=3) er af notkun posaconazol taflna hjá börnum.

Lyfjahlvörf posaconazol mixtúru, dreifu hafa verið metin hjá börnum. Eftir gjöf 800 mg af posaconazol mixtúru, dreifu daglega, deilt í skammta, til meðferðar við ífarandi sveppasýkingum var meðallágþéttni í plasma hjá 12 sjúklingum á aldrinum 8-17 ára (776 ng/ml) svipuð þéttni hjá 194 sjúklingum á aldrinum 18-64 ára (817 ng/ml). Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf hjá börnum yngri en 8 ára. Svipað kom í ljós í rannsóknunum á fyrirbyggjandi meðferð, þar var meðalþéttni posaconazols (C_{av}) við jafnvægi hjá 10 unglingum (13-17 ára) sambærileg við meðalþéttni sem náðist hjá fullorðnum (≥ 18 ára).

Kyn

Lyfjahlvörf posaconazol taflna eru sambærileg hjá körlum og konum.

Aldraðir

Enginn heildarmunur var á öryggi hjá öldruðum sjúklingum og yngri sjúklingum.

Lyfjahlvarfalíkan fyrir posaconazol innrennslisþykknis, lausn og töflur bendir til að úthreinsun posaconazols sé aldurstengd. Meðalþéttni (C_{av}) posaconazols er venjulega sambærileg hjá yngri og öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára), þó er meðalþéttni 11% hærri hjá háöldruðum (≥ 80 ára). Þess vegna er ráðlagt að fylgjast náið með háöldruðum sjúklingum með tilliti til aukaverkana.

Lyfjahlvörf posaconazol taflna eru sambærileg hjá ungum og öldruðum einstaklingum (≥ 65 ára).

Munur á lyfjahlvörfum á grundvelli aldurs er ekki talinn klínískt mikilvægur, þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun.

Kynþáttur

Upplýsingar um notkun posaconazol taflna hjá mismunandi kynþáttum eru ófullnægjandi.

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

Þyngd

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Svipaðar ráðleggingar eiga við um posaconazol töflur. Hins vegar hefur engin sértæk rannsókn verið gerð með posaconazol töflum.

Skert lifrarstarfsemi

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

Svipaðar ráðleggingar eiga við um posaconazol töflur. Hins vegar hefur engin sértæk rannsókn verið gerð með posaconazol töflum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

Engin áhrif á hjartlínurit, þ.m.t. QT- og QTc bil, sáust í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá öpum við hámarksplasmaþéttni sem var 8,5-falt meiri en þéttni sem næst við meðferðarskammta hjá mönnum. Hjartaómmmynd sýndi engar vísbendingar um vantemprun á hjartastarfsemi í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá rottum við altæka útsetningu sem var 2,1-falt meiri en næst við meðferð. Hækkun á slagbilsþrýstingi og slagæðablóðþrýstingi (allt að 29 mm Hg) sást hjá rottum og öpum við altæka útsetningu sem var 2,1-falt og 8,5-falt hærri, talið í sömu röð, en næst við meðferðarskammta hjá mönnum.

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

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

Í forklínískri rannsókn með gjöf posaconazols í bláæð hjá mjög ungum hundum (gefið frá 2-8 vikna) kom fram aukin tíðni stækkunar á heilahólfi hjá meðhöndluðum dýrum miðað við samanburðarhóp. Eftir 5 mánaða meðferðarhlé var enginn munur á tíðni stækkunar á heilahólfi hjá samanburðarhópi miðað við meðhöndluð dýr. Enginn afbrigðileiki varðandi taugakerfi, hegðun eða þroska hjá hundunum kom fram tengt þessari niðurstöðu og svipaðar niðurstöður varðandi heila sáust hvorki við gjöf posaconazols til inntöku hjá ungum hundum (4 daga til 9 mánaða) né gjöf posaconazols í bláæð hjá ungum hundum (10 vikna til 23 vikna). Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Metakrýlsýru-etýl akrýlat samfjölliða (1:1)
Tríetýlsítrat (E1505)
Xylitol (E967)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Própýlgallat (E310)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumkroskarmellósi
Natíumstearýlfúmarat

Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta
Títaníumtvíoxíð (E171)
Makrógól
Talkúm (E553b)
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þrílagskipt (PVC/PE/PVdC) hvít ógegnsæ álþynna eða rifgötuð stakskammtþynna í öskjum með 24 eða 96 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1379/001-004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júlí 2019
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. apríl 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
KÝPUR

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
HOLLAND

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

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

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Posaconazole Accord 100 mg magasýrupolnar töflur
posaconazol

2. VIRK(T) EFNI

Hver magasýrupolin tafla inniheldur 100 mg af posaconazoli.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

24 magasýrupolnar töflur
96 magasýrupolnar töflur

24x1 magasýrupolnar töflur
96x1 magasýrupolnar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

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

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1379/001
EU/1/19/1379/002
EU/1/19/1379/003
EU/1/19/1379/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Posaconazole Accord 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Posaconazole Accord 100 mg magasýrupolnar töflur
posaconazol

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM RIFGATAÐAR STAKSKAMMTAÐYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Posaconazole Accord 100 mg magasýrupólur töflur

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Posaconazole Accord 100 mg magasýrupolnar töflur posaconazol

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

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

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

Posaconazole Accord má nota hjá fullorðnum við sveppasýkingum af völdum svepps af *Aspergillus* ætt.

Posaconazole Accord má nota hjá fullorðnum og börnum frá 2 ára aldri sem vega meira en 40 kg við eftirfarandi sveppasýkingum:

- sýkingar af völdum svepps af *Aspergillus* ætt; sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfjunum amfotericini B eða itraconazoli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með þessum lyfjum;
- sýkingar af völdum svepps af *Fusarium* ætt sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfinu amfotericini B eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með amfotericini B;
- sýkingar af völdum svepps sem veldur einkennum eins og „chromoblastomycosis“ og sveppahnútum (mycetoma) sem hafa ekki batnað með meðferð með itraconazoli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með itraconazoli;
- sýkingar af völdum svepps sem kallast *Coccidioides* sem hafa ekki batnað við meðferð með einu eða fleiri af amfotericini B, itraconazoli eða fluconazoli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með þessum lyfjum;

Lyfið má einnig nota til að fyrirbyggja sveppasýkingar hjá fullorðnum og börnum frá 2 ára aldri sem vega meira en 40 kg og eru í mikilli hættu á að fá sveppasýkingu, t.d.:

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

2. Áður en byrjað er að nota Posaconazole Accord

Ekki má nota Posaconazole Accord:

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

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

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Posaconazole Accord er notað:

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

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

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

Þú skalt forðast útsetningu fyrir sólarljósi meðan á meðferð stendur. Mikilvægt er að hylja líkamssvæði sem sól skín á með fatnaði og nota sólarvörn með háum sólarvarnarstuðli þar sem húðin getur orðið næmari fyrir útfjólubláum geislum sólar.

Börn

Ekki má gefa Posaconazole Accord börnum sem eru yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Posaconazole Accord

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

Taktu ekki Posaconazole Accord ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

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

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

- Öll lyf sem innihalda ergotalkaloíða eins og ergotamin eða díhýdróergotamin sem notað er við mígreni. Posaconazole Accord getur aukið magn þessara lyfja í blóðinu sem getur leitt til alvarlegrar minnkunar á blóðflæði til fingra eða taa og gæti skaðað þær.
- Statín eins og simvastatín, atorvastatín eða lovastatín sem notuð eru við háu kólesteróli.
- Venetoclax þegar það er notað í upphafi meðferðar við ákveðinni tegund krabbameins, langvinnu eitilfrumuhvítblæði.

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

Önnur lyf

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

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

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

- rifabutin og rifampicin (notuð til meðferðar á ákveðnum sýkingum). Ef þú ert á meðferð með rifabutini þarf að taka blóðsýni til rannsóknar og þú þarft að vera á verði fyrir sumum aukaverkunum sem rifabutin getur hugsanlega valdið.
- fenytoin, carbamazepin, fenobarbital eða primidon (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir flog).
- efavirenz og fosamprenavir, sem eru notuð til meðferðar við HIV-sýkingu.
- flúkloxacillín (sýklalyf notað gegn bakteríusýkingum).

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

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

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

Meðganga og brjóstgjöf

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

Posaconazole Accord má ekki nota á meðgöngu nema lækinn hafi gefið fyrirmæli um það.

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

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

Akstur og notkun véla

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

Posaconazole Accord inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Posaconazole Accord

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

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Venjulegur skammtur er 300 mg (þrjár 100 mg töflur) tvisvar á 1. degi, eftir það 300 mg (þrjár 100 mg töflur) einu sinni á dag.

Meðferðarlengd fer eftir tegund sýkingarinnar og hugsanlegt er að lækinn aðlagi hana einstaklingsbundið eftir þínum þörfum. Þú mátt hvorki breyta skömmtum né meðferðaráætlun án þess að ræða fyrst við lækinn.

Taka lyfsins

- Töfluna á að gleypa í heilu lagi með vatni.
- Töfluna má ekki mylja, tyggja, brjóta eða leysa upp.
- Töflurnar má taka með eða án fæðu.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú heldur að þú hafir tekið of stóran skammt af Posaconazole Accord skaltu hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús tafarlaust.

Ef gleymist að taka Posaconazole Accord

- Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því.
- Ef hins vegar er næstum því komið að þeim tíma sem þú áttir að taka næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram töku lyfsins samkvæmt venjulegri áætlun.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Alvarlegar aukaverkanir

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú færð einhverja eftirtalinna alvarlegra aukaverkana – þú gætir þurft á bráðri læknsmeðferð að halda:

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

Aðrar aukaverkanir

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

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

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

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

- blóðleysi – einkennin eru m.a. höfuðverkur, þreytutilfinning eða sundl, mæði eða fölvi og lágt blóðrauðagildi sést í blóðrannsókn
- lágt gildi blóðflagna (blóðflagnafæð) sést í blóðrannsókn – þetta gæti leitt til blæðingar
- lágt gildi hvítfrumna, ákveðin tegund hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð), sést í blóðrannsókn – þetta getur aukið líkur á sýkingum
- hátt gildi eósínífla, ákveðin tegund hvítra blóðkorna (eósíníflafjöld) – þetta getur komið fram ef þú ert með bólgu
- æðabólga
- hjartsláttartruflanir
- krampaköst (flog)
- taugaskemmd (taugakvilli)
- óeðlilegur hjartsláttartaktur – kemur fram á hjartalínuriti, hjartsláttarónot, hægur eða hraður hjartsláttur, hár eða lágur blóðþrýstingur
- lágur blóðþrýstingur
- bólga í briskirtli (briskbólga) – þetta getur valdið slæmum kviðverk
- truflað súrefnisflæði til milta (fleygdrep í milta) – þetta getur valdið verulegum kviðverk
- verulegir nýrnakvillar – einkennin geta verið meira eða minna þvagmagn sem er öðruvísi á litinn en venjulega
- hátt gildi kreatíníns í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- hósti, hiksti
- blóðnasir
- slæmur nístandi verkur í brjósti við öndun (takverkur)
- bólga í eitlum (eitlastækkun)
- breyting á næmi, sérstaklega í húð

- skjálfti
- há eða lág blóðsykursgildi
- þokusýn, viðkvæmni fyrir ljósi
- hárlos (skalli)
- sár í munni
- skjálfti, almenn vanlíðunartilfinning
- verkur, bakverkur eða hálsrígur, verkur í hand- eða fótleggjum
- vökvasöfnun (bjúgur)
- tíðatruflanir (óeðlilegar blæðingar frá leggöngum)
- vangeta til að sofa (svefnleysi)
- algjör vangeta til að tala eða truflun á máli að einhverju leyti
- þroti í munni
- óeðlilegir draumar eða erfiðleikar með svefn
- vandamál með samhæfingu eða jafnvægi
- slímhúðarbólga
- nefstífla
- erfiðleikar við öndun
- óþægindi fyrir brjósti
- uppbembutilfinning
- væg eða mikil ógleði, uppköst, magakrampi og niðurgangur yfirleitt af völdum veiru, magaverkur
- ropi
- taugaspena.

Mjög sjaldgæfar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- lungnabólga – einkennin eru m.a. mæði og mislitur slímuppgangur
- hár blóðþrýstingur í æðum í lungunum (lungnaháþrýstingur). Þetta getur valdið alvarlegum skemmdum á lungum og hjarta
- kvillar í blóði eins og óeðlileg storknun blóðs eða lengdur blæðingartími
- alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbreidd útbrot með blóðrum og flögnun húðar
- gegðræn vandamál eins og að heyra raddir eða sjá hluti sem ekki eru til staðar
- yfirlið
- erfiðleikar með að hugsa eða tala, rykkjóttar hreyfingar, einkum í höndum, sem ekki er hægt að hafa stjórn á
- heillaslag – einkennin eru m.a. verkur, máttleysi, dofi eða fiðringur í útlimum
- blindur eða dökkur blettur í sjónsviði
- hjartabilun eða hjartaáfall sem gæti leitt til hjartastopps og dauða, hjartsláttartuflanir ásamt skyndidauða
- blóðtappar í fótleggjum (blóðtappamyndun í djúplægri bláæð) – einkennin eru m.a. mikill verkur eða þroti á fótleggjum
- blóðtappar í lungum (lungnasegarek) – einkennin eru m.a. mæði eða verkur við öndun
- blæðing í maga eða þörmum – einkennin eru m.a. blóðuppköst eða blóð í hægðum
- teppa í þörmum, einkum í dausgörn. Teppan kemur í veg fyrir að þarmainnihaldið berist niður í neðsta hluta þarmanna. Einkennin eru m.a. uppbembutilfinning, uppköst, slæm hægðatregða, lystarleysi og krampar
- þvageitrunarblóðlýsa, þá brotna rauðu blóðkornin niður (blóðlýsa) en þetta getur átt sér stað hvort sem um nýrnabilun er að ræða eða ekki
- blóðfrumnafeð, þá sjást lág gildi allra blóðfrumna (rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðflagna) í blóðrannsókn
- stór purpuralituð svæði á húð (blóðflagnafæðarpurpuri)
- þroti í andliti eða tungu
- þunglyndi
- tvísýni
- verkur í brjósti
- truflun á starfsemi nýrnahefna – þetta getur valdið slappleika, þreytu, lystarleysi, breytingu á húðlit

- truflun á starfsemi heiladinguls – þetta getur valdið lágum gildum sumra hormóna í blóðinu sem hafa áhrif á kynfæri karla og kvenna
- heyrnarskerðing
- sýndaraldósterónheilkenni, sem veldur háum blóðþrýstingi ásamt lágu kalíumgildi (kemur fram í blóðrannsókn).

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

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

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Posaconazole Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Posaconazole Accord inniheldur

Virka innihaldsefnið er posaconazol. Hver tafla inniheldur 100 mg af posaconazoli.

Önnur innihaldsefni eru: Metakrýlsýru-etýl akrýlat samfjölliða (1:1), trítýlsítrat (E1505), xylytöl (E967), hýdroxýprópýlsellulósi (E463), própýlgallat (E310), örkristallaður sellulósi (E460), vatnsfrí kísilkvoða, natríumkroskarmellósi, natíumstearýlfúmarat, pólývínýlalkóhól, títaníumtvíoxíð (E171), makrógól, talkúm (E553b), gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Posaconazole Accord og pakkningastærðir

Posaconazole Accord magasýrupolnar töflur eru gulhúðaðar, hylkislega töflur u.þ.b. 17,5 mm langar og 6,7 mm á breidd, með „100P“ ígreypu á annarri hliðinni og ómerktar á hinn hliðinni, pakkaðar í þynnur eða rifgataðar stakskammtaþynnur í öskjum með 24 eða 96 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
Kýpur

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

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

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

Fyrir allar upplýsingar um þetta lyf, vinsamlegast hafið samband við staðbundinn fulltrúa markaðsleyfishafa:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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