

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Posaconazole Accord 100 mg maagsapresistente tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke maagsapresistente tablet bevat 100 mg posaconazol.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Maagsapresistente tablet

Gele omhulde, capsulevormige tablet met een lengte van ongeveer 17,5 mm en een breedte van 6,7 mm, met de opdruk "100P" aan één zijde en geen opdruk aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Posaconazole Accord is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 5.1):

- invasieve aspergillose;

Posaconazole Accord maagsapresistente tabletten zijn geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij pediatrie patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar en met een gewicht van meer dan 40 kg en bij volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 5.1):

- invasieve aspergillose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen;
- fusariose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B of bij patiënten die amfotericine B niet verdragen;
- chromoblastomycose en mycetoom bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor itraconazol of bij patiënten die itraconazol niet verdragen;
- coccidioïdomycose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol of fluconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen.

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

Posaconazole Accord is ook geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende pediatrie patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar en met een gewicht van meer dan 40 kg en bij volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 5.1):

- patiënten die remissie-inductiechemotherapie krijgen voor acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastische syndromen (MDS) waarvan verwacht wordt dat ze leiden tot aanhoudende neutropenie en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties;
- patiënten die hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) ontvangen hebben en die een hooggedoseerde immunosuppressieve therapie ondergaan voor graft-versus-host-ziekte (GVHD) en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties.

Raadpleeg voor gebruik bij orofarygeale candidiasis de samenvatting van de productkenmerken van Posaconazole AHCL suspensie voor oraal gebruik.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

### **Niet-uitwisselbaarheid tussen Posaconazole Accord tabletten en posaconazol suspensie voor oraal gebruik**

De tabletten mogen niet door elkaar worden gebruikt met de suspensie voor oraal gebruik wegens de verschillen tussen deze twee formuleringen in frequentie van dosering, toediening met voedsel en bereikte plasmaconcentratie van het geneesmiddel. Daarom moeten de specifieke dosisaanbevelingen voor elke formulering opgevolgd worden.

#### Dosering

Posaconazol is ook beschikbaar als een 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik en 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie. Posaconazol tabletten bieden over het algemeen een hogere blootstelling aan het geneesmiddel in het plasma dan de posaconazol suspensie voor oraal gebruik in zowel niet-nuchtere als nuchtere toestand. Daarom hebben de tabletten de voorkeur boven de suspensie voor oraal gebruik om de plasmaconcentraties te optimaliseren.

De aanbevolen dosering bij pediatrische patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar en met een gewicht van meer dan 40 kg en bij volwassenen wordt getoond in tabel 1.

**Tabel 1.** Aanbevolen dosering bij pediatrische patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar en met een gewicht van meer dan 40 kg en bij volwassenen volgens indicatie

<b>Indicatie</b>	<b>Dosis en behandelingsduur</b> (Zie rubriek 5.2)
Behandeling van invasieve aspergillose (alleen voor volwassenen)	Oplaaddosis van 300 mg (drie tabletten van 100 mg of 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie) tweemaal daags op de eerste dag en daarna 300 mg (drie tabletten van 100 mg of 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie) eenmaal daags. Elke tablettdosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De aanbevolen totale behandelingsduur is 6-12 weken. Er mag worden gewisseld tussen intraveneuze en orale toediening als dat klinisch geïndiceerd is.
Ongevoelige, invasieve schimmelinfecties/patiënten met invasieve schimmelinfecties intolerant voor eerstelijnsbehandeling	Oplaaddosis van 300 mg (drie tabletten van 100 mg) tweemaal daags op de eerste dag en daarna 300 mg (drie tabletten van 100 mg) eenmaal daags. Elke dosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op de ernst van de onderliggende ziekte, het herstel van immunosuppressie en de klinische respons.
Profylaxe van invasieve schimmelinfecties	Oplaaddosis van 300 mg (drie tabletten van 100 mg) tweemaal daags op de eerste dag, en daarna 300 mg (drie tabletten van 100 mg) eenmaal daags. Elke dosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op het herstel van neutropenie of immunosuppressie. Voor patiënten met acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen moet profylaxe met posaconazol gestart worden enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en voortgezet worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling boven 500 cellen per mm <sup>3</sup> stijgt.

#### Bijzondere populaties

##### *Nierfunctiestoornis*

Een effect van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol wordt niet verwacht en een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

### *Leverfunctiestoornis*

Bepaalde gegevens over het effect van een leverfunctiestoornis (waaronder de Child-Pugh C-klasse van chronische leverziekte) op de farmacokinetiek van posaconazol tonen een verhoging van de plasmablootstelling aan in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie, maar suggereren niet dat een dosisaanpassing noodzakelijk is (zie rubriek 4.4 en 5.2). Het wordt aanbevolen om voorzichtigheid te betrachten in verband met de mogelijkheid op een hogere plasmablootstelling.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van posaconazol bij kinderen tot 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Posaconazole Accord kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt met water en mogen niet worden verpulverd, gekauwd of gebroken.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Gelijktijdige toediening met ergotalkaloïden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met de CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine, aangezien dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen resulterend in verlenging van het QTc-interval en tot het in zeldzame gevallen optreden van *torsade de pointes* (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met de HMG-CoA-reductaseremmers simvastatine, lovastatine en atorvastatine (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening tijdens de start- en dosistitratiefase van venetoclax bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Overgevoeligheid

Er is geen informatie betreffende kruisgevoeligheid tussen posaconazol en andere antifungale middelen uit de groep van de azolen. Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van posaconazol aan patiënten met een overgevoeligheid voor andere azolen.

### Levertoxiciteit

Leverreacties (bijv. lichte tot matige verhoging van ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, totaal bilirubine en/of klinische hepatitis) zijn gemeld tijdens de behandeling met posaconazol. Verhoogde waarden bij leverfunctietesten waren meestal reversibel bij stopzetting van de behandeling en in sommige gevallen normaliseerden deze waarden zonder onderbreking van de behandeling. Zelden zijn ernstigere leverreacties met fatale afloop gemeld. Posaconazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis in verband met beperkte klinische ervaring en de mogelijkheid van verhoogde plasmaspiegels van posaconazol bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

### Controle van de leverfunctie

Bij de start en tijdens de behandeling met posaconazol moeten de leverfunctietesten worden geëvalueerd. Patiënten die abnormale waarden vertonen bij leverfunctietesten gedurende een

behandeling met posaconazol moeten regelmatig gecontroleerd worden op het ontwikkelen van een ernstigere leverbeschadiging. Het therapeutische beleid van de patiënt moet een laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie (in het bijzonder leverfunctietesten en bilirubine) omvatten. Stopzetting van posaconazol moet overwogen worden indien klinische tekenen en symptomen ontstaan die overeenkomen met de ontwikkeling van een leveraandoening.

#### Verlenging van het QTc-interval

Sommige azolen zijn in verband gebracht met een verlenging van het QTc-interval. Posaconazol mag niet worden toegediend met geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP3A4 en waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.3 en 4.5). Posaconazol dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met pro-aritmische aandoeningen zoals:

- congenitale of verworven verlenging van het QTc-interval;
- cardiomyopathie, vooral in aanwezigheid van hartfalen;
- sinusbradycardie;
- bestaande symptomatische aritmieën;
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (andere dan die vermeld in rubriek 4.3).

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

#### Geneesmiddelinteracties

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

#### Midazolam en andere benzodiazepines

In verband met het risico op een verlengde sedatie en mogelijke respiratoire depressie dient gelijktijdige toediening van posaconazol met een benzodiazepine die door CYP3A4 gemetaboliseerd wordt (bijv. midazolam, triazolam, alprazolam) alleen te worden overwogen wanneer dit strikt noodzakelijk is. Aanpassing van de dosis benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, moet worden overwogen (zie rubriek 4.5).

#### Vincristinetoxiciteit

Gelijktijdige toediening van azool-antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, met vincristine is in verband gebracht met neurotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen, waaronder convulsies, perifere neuropathie, anti-diuretisch hormoon-secretiedeficiëntiesyndroom en paralytische ileus. Reserveer azool-antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, voor patiënten die een vinca-alkaloïd ontvangen, waaronder vincristine, die geen andere mogelijkheden hebben voor behandeling met antischimmelmiddelen (zie rubriek 4.5).

#### Venetoclaxtoxiciteit

Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers, waaronder posaconazol, met het CYP3A4-substraat venetoclax kan venetoclaxtoxiciteiten verhogen, waaronder het risico op tumorlysisyndroom (TLS) en neutropenie (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Lees de SmPC van venetoclax voor meer informatie.

#### Rifamycine-antimicrobiële middelen (rifampicine, rifabutine), flucloxacilline, sommige anticonvulsiva (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, primidon) efavirenz en cimetidine

Posaconazolconcentraties kunnen bij combinatie significant verlaagd worden; gelijktijdig gebruik met posaconazol moet daarom worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

#### Lichtgevoeligheidsreactie

Posaconazol kan het risico op een lichtgevoeligheidsreactie verhogen. Adviseer patiënten om zichzelf tijdens de behandeling te beschermen tegen de zon, zoals het dragen van uv-werende kleding en het gebruiken van zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (SPF).

### Plasmablootstelling

Na toediening van posaconazol tabletten zijn de plasmaconcentraties van posaconazol over het algemeen hoger dan die verkregen met posaconazol suspensie voor oraal gebruik. Na toediening van posaconazol tabletten kunnen de plasmaconcentraties in de loop der tijd hoger worden bij sommige patiënten (zie rubriek 5.2).

### Gastro-intestinale stoornis

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige gastro-intestinale stoornissen (zoals hevige diarree). Patiënten die hevige diarree hebben of braken, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op schimmel-doorbraakinfecties.

### Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effecten van andere geneesmiddelen op posaconazol

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

#### *Flucloxacilline*

Flucloxacilline (een CYP450-inductor) kan de plasmaconcentraties van posaconazol verlagen. Vermijd gelijktijdig gebruik van posaconazol en flucloxacilline, tenzij het voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico (zie rubriek 4.4).

#### *Rifabutine*

Rifabutine (300 mg eenmaal daags) deed de  $C_{max}$  (maximale plasmaconcentratie) en AUC (oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdscurve) van posaconazol dalen tot respectievelijk 57 % en 51 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en rifabutine en soortgelijke inductoren (bijv. rifampicine) dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico. Zie ook hieronder betreffende het effect van posaconazol op de plasmaspiegels van rifabutine.

#### *Efavirenz*

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

#### *Fosamprenavir*

De combinatie van fosamprenavir met posaconazol kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van posaconazol. Indien gelijktijdige toediening noodzakelijk is, wordt aanbevolen om zorgvuldig te controleren op schimmel-doorbraakinfecties. Herhaalde toediening van fosamprenavir (700 mg tweemaal daags x 10 dagen) leidde tot een vermindering met respectievelijk 21 % en 23 % van de  $C_{max}$  en AUC van posaconazol voor oraal gebruik (200 mg eenmaal daags op de eerste dag, 200 mg tweemaal daags op de tweede dag, en daarna 400 mg tweemaal daags x 8 dagen). Het effect van posaconazol op de fosamprenavirspiegels wanneer fosamprenavir toegediend wordt in combinatie met ritonavir, is niet bekend.

#### *Fenytoïne*

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

### *H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers*

Er werden geen klinische effecten waargenomen wanneer posaconazol-tabletten gelijktijdig gebruikt werden met antacida, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers. Er is geen dosisaanpassing van posaconazol-tabletten nodig wanneer posaconazol-tabletten gelijktijdig gebruikt worden met antacida, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers.

### Effecten van posaconazol op andere geneesmiddelen

Posaconazol is een krachtige CYP3A4-remmer. Gelijktijdige toediening van posaconazol en CYP3A4-substraten kan leiden tot aanzienlijke verhogingen in blootstelling aan CYP3A4-substraten zoals hieronder wordt geïllustreerd aan de hand van de effecten op tacrolimus, sirolimus, atazanavir en midazolam. Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van posaconazol en intraveneus toegediende CYP3A4-substraten en de dosis van het CYP3A4-substraat moet mogelijk worden verlaagd. Als posaconazol gelijktijdig wordt gebruikt met CYP3A4-substraten die oraal worden toegediend, en waarbij een verhoging in de plasmaconcentraties gepaard kan gaan met onaanvaardbare bijwerkingen, moeten de plasmaconcentraties van het CYP3A4-substraat en/of de bijwerkingen zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de dosis worden aangepast zoveel als nodig. Verscheidene van de interactieonderzoeken werden uitgevoerd onder gezonde vrijwilligers die een hogere blootstelling aan posaconazol vertoonden in vergelijking met patiënten die dezelfde dosis kregen toegediend. Het effect van posaconazol op CYP3A4-substraten bij patiënten kan mogelijk wat kleiner zijn dan het effect dat bij gezonde vrijwilligers wordt waargenomen en varieert naar verwachting tussen patiënten onderling vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Het effect van gelijktijdige toediening van posaconazol op plasmaspiegels van CYP3A4-substraten kan ook variabel zijn bij één en dezelfde patiënt.

### *Terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine en kinidine (CYP3A4-substraten)*

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

### *Ergotalkaloïden*

Posaconazol kan de plasmaconcentratie van ergotalkaloïden (ergotamine en dihydro-ergotamine) doen stijgen, wat tot ergotisme kan leiden. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en ergotalkaloïden is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### *HMG-CoA-reductaseremmers die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. simvastatine, lovastatine en atorvastatine)*

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

### *Vinca-alkaloïden*

De meeste vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) zijn substraten van CYP3A4. Gelijktijdige toediening van azool-antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, met vincristine is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Posaconazol kan de plasmaconcentraties van vinca-alkaloïden verhogen, wat kan leiden tot neurotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen. Daarom moet men azool-antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, reserveren voor patiënten die een vinca-alkaloïd ontvangen, waaronder vincristine, die geen andere mogelijkheden hebben voor behandeling met antischimmelmiddelen.

### *Rifabutine*

Posaconazol deed de C<sub>max</sub> en AUC van rifabutine stijgen met respectievelijk 31 % en 72 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en rifabutine dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico (zie ook hierboven betreffende het effect van rifabutine op de plasmaspiegels van posaconazol). Als deze geneesmiddelen gelijktijdig worden

toegediend, wordt een zorgvuldige controle van het volledige bloedbeeld en van bijwerkingen in samenhang met verhoogde rifabutinespiegels (bijv. uveïtis) aanbevolen.

### *Sirolimus*

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

### *Ciclosporine*

Bij harttransplantatiepatiënten die stabiele doses ciclosporine kregen, deed posaconazol suspensie voor oraal gebruik 200 mg eenmaal daags de ciclosporineconcentraties stijgen, waardoor dosisreducties vereist waren. Gevallen van verhoogde ciclosporinespiegels resulterend in ernstige bijwerkingen, waaronder nefrotoxiciteit en één fataal geval van leuko-encefalopathie, werden gemeld tijdens klinische onderzoeken naar de werkzaamheid. Bij het opstarten van een behandeling met posaconazol bij patiënten die al ciclosporine toegediend krijgen, moet de dosis ciclosporine worden verlaagd (bijv. tot ongeveer driekwart van de actuele dosis). Daarna moeten de bloedspiegels van ciclosporine zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens gelijktijdige toediening en bij het stopzetten van de behandeling met posaconazol, en de dosis ciclosporine dient te worden aangepast zoveel als nodig.

### *Tacrolimus*

Posaconazol deed de  $C_{\max}$  en AUC van tacrolimus (0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmalige dosis) stijgen met respectievelijk 121 % en 358 %. Klinisch significante interacties, met hospitalisatie en/of stopzetting van posaconazol als gevolg, werden gemeld tijdens klinische onderzoeken naar de werkzaamheid. Bij het opstarten van een behandeling met posaconazol bij patiënten die al tacrolimus toegediend krijgen, moet de dosis tacrolimus worden verlaagd (bijv. tot ongeveer één derde van de actuele dosis). Daarna moeten de bloedspiegels van tacrolimus zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens gelijktijdige toediening, en bij het stopzetten van posaconazol, en de dosis tacrolimus dient te worden aangepast zoveel als nodig.

### *Hiv-proteaseremmers*

Aangezien hiv-proteaseremmers CYP3A4-substraten zijn, wordt verwacht dat posaconazol de plasmaspiegels van deze antiretrovirale stoffen zal doen stijgen. Gelijktijdige toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags) en atazanavir (300 mg eenmaal daags) gedurende 7 dagen aan gezonde personen deed de  $C_{\max}$  en AUC van atazanavir gemiddeld respectievelijk 2,6-voudig en 3,7-voudig (interval tussen 1,2- en 26-voudig) toenemen. Gelijktijdige toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags) en atazanavir plus ritonavir (300/100 mg eenmaal daags) gedurende 7 dagen aan gezonde personen deed de  $C_{\max}$  en AUC van atazanavir gemiddeld respectievelijk 1,5-voudig en 2,5-voudig (interval tussen 0,9- en 4,1-voudig) toenemen. De toevoeging van posaconazol aan de therapie met atazanavir of atazanavir plus ritonavir ging gepaard met verhogingen van de plasmaspiegels van bilirubine. Frequentie controle op bijwerkingen en



toxiciteit gerelateerd aan antiretrovirale middelen die CYP3A4-substraten zijn, wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening van posaconazol.

#### *Midazolam en andere benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden*

Tijdens een onderzoek onder gezonde vrijwilligers deed posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen) de blootstelling (AUC) aan intraveneus midazolam (0,05 mg/kg) stijgen met 83 %. Tijdens een ander onderzoek onder gezonde vrijwilligers deed de toediening van herhaalde doses posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen) de  $C_{max}$  en AUC van intraveneus midazolam (0,4 mg enkelvoudige dosis) gemiddeld respectievelijk 1,3-voudig en 4,6-voudig (interval tussen 1,7- en 6,4-voudig) toenemen; de toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik 400 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen deed de  $C_{max}$  en AUC van intraveneus midazolam respectievelijk 1,6-voudig en 6,2-voudig (interval tussen 1,6- en 7,6-voudig) stijgen. Beide doses posaconazol deden de  $C_{max}$  en AUC van oraal midazolam (2 mg enkelvoudige orale dosis) respectievelijk 2,2-voudig en 4,5-voudig toenemen. Bovendien verlengde posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg of 400 mg) de gemiddelde terminale halfwaardetijd van midazolam van ongeveer 3-4 uur naar 8-10 uur tijdens gelijktijdige toediening.

Vanwege het risico op verlengde sedatie wordt aanbevolen dosisaanpassingen te overwegen wanneer posaconazol gelijktijdig wordt toegediend met benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (o.a. midazolam, triazolam, alprazolam) (zie rubriek 4.4).

#### *Calciumantagonisten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine)*

Frequente controle op bijwerkingen en toxiciteit in samenhang met calciumantagonisten wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening met posaconazol. Dosisaanpassing van calciumantagonisten kan vereist zijn.

#### *Digoxine*

Toediening van andere azolen is in verband gebracht met verhogingen van digoxinespiegels. Posaconazol kan daarom de plasmaconcentratie van digoxine verhogen en de digoxinespiegels dienen te worden gecontroleerd bij het opstarten of stopzetten van de behandeling met posaconazol.

#### *Sulfonylureumderivaten*

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

#### *All-trans-retinoïnezuur (ATRA) of tretinoïne*

Aangezien ATRA wordt gemetaboliseerd door de CYP450-leverenzymen, met name CYP3A4, kan gelijktijdige toediening met posaconazol (een sterke remmer van CYP3A4) leiden tot een verhoogde blootstelling aan tretinoïne. Dit resulteert in een verhoogde toxiciteit (met name hypercalciëmie). De serumcalciumspiegels moeten worden gecontroleerd en indien nodig moeten passende dosisaanpassingen van tretinoïne worden overwogen tijdens de behandeling met posaconazol en tijdens de eerstvolgende dagen na de behandeling.

#### *Venetoclax*

Vergeleken met het toedienen van alleen 400 mg venetoclax leidde gelijktijdige toediening van 300 mg posaconazol, een krachtige CYP3A-remmer, samen met 50 mg en 100 mg venetoclax gedurende 7 dagen bij 12 patiënten tot een verhoging van de  $C_{max}$  van venetoclax met respectievelijk een factor 1,6 en een factor 1,9 en een verhoging van de AUC met respectievelijk een factor 1,9 en een factor 2,4 (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Zie de SmPC van venetoclax.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling. Posaconazol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

Posaconazol had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjesratten bij doses tot 180 mg/kg (3,4 maal de tablet van 300 mg gebaseerd op steady-state-plasmaconcentraties bij gezonde vrijwilligers) of vrouwtjesratten bij een dosering tot 45 mg/kg (2,6 maal de tablet van 300 mg gebaseerd op steady-state-plasmaconcentraties bij patiënten). Er is geen klinische ervaring die het effect van posaconazol op de vruchtbaarheid bij de mens vaststelt.

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

Omdat bepaalde bijwerkingen die de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden (bijv. duizeligheid, slaperigheid, etc.) zijn gemeld na gebruik van posaconazol, dient voorzichtigheid te worden betracht.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Veiligheidsgegevens komen hoofdzakelijk uit onderzoeken met de suspensie voor oraal gebruik. De veiligheid van de posaconazol suspensie voor oraal gebruik is onderzocht bij > 2400 patiënten en gezonde vrijwilligers die deelnamen aan klinische onderzoeken en uit postmarketingervaring. De meest frequent gemelde ernstige, aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen zijn onder meer misselijkheid, braken, diarree, pyrexie en verhoogde bilirubinewaarden.

### Posaconazol-tabletten

De veiligheid van posaconazol-tabletten is onderzocht bij 104 gezonde vrijwilligers en 230 patiënten die meededen aan een klinisch onderzoek naar de profylaxe van schimmelinfecties.

De veiligheid van posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie en -tabletten is onderzocht bij 288 patiënten die meededen aan een klinisch onderzoek naar de behandeling van invasieve aspergillose. Hierbij kregen 161 patiënten het concentraat voor oplossing voor infusie en 127 patiënten kregen de tabletten.

De tabletformulering werd alleen onderzocht bij patiënten met AML en MDS en bij patiënten na HSCT met graft-versus-host-ziekte (GVHD) of een risico op GVHD. De maximale blootstellingsduur aan de tabletformulering was korter dan die aan de suspensie voor oraal gebruik. De plasmablootstelling met de tabletformulering was hoger dan die werd waargenomen met de suspensie voor oraal gebruik.

De veiligheid van posaconazol tabletten is beoordeeld bij 230 patiënten die meededen aan het klinische kernonderzoek. De patiënten werden ingeschreven in een niet-vergelijkend farmacokinetisch en veiligheidsonderzoek naar posaconazol tabletten, toegediend als antifungale profylaxe. De patiënten waren immuungecompromiteerd met onderliggende aandoeningen zoals hematologische maligniteit, neutropenie na chemotherapie, GVHD, en na HSCT. De mediane duur van de behandeling met posaconazol was 28 dagen. Twintig patiënten kregen een

dagelijkse dosis van 200 mg en 210 patiënten kregen een dagelijkse dosis van 300 mg (na toediening tweemaal daags op dag 1 in elk cohort).

De veiligheid van posaconazol-tabletten en -concentraat voor oplossing voor infusie is ook onderzocht in een gecontroleerd onderzoek naar de behandeling van invasieve aspergillose. De maximale behandelingsduur van invasieve aspergillose was vergelijkbaar met die werd onderzocht met de orale suspensie als salvagebehandeling, en was langer dan die met de tabletten of concentraat voor oplossing voor infusie bij profylaxe.

#### Tabel met bijwerkingen

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 2.** Bijwerkingen per lichaamssysteem en frequentie gemeld in klinische onderzoeken en/of bij postmarketinggebruik\*

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak:	neutropenie
Soms:	trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopathie, miltinfarct
Zelden:	hemolytisch-uremisch syndroom, trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, coagulopathie, hemorragie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms:	allergische reactie
Zelden:	overgevoeligheidsreactie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Zelden:	bijnierinsufficiëntie, verlaagde gonadotropineconcentratie in het bloed, pseudoaldosteronisme
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak:	verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie
Soms:	hyperglykemie, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms:	abnormale dromen, verwarde toestand, slaapproornis
Zelden:	psychotische stoornis, depressie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	paresthesie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie
Soms:	convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, tremor, afasie, slapeloosheid
Zelden:	cerebrovasculair accident, encefalopathie, perifere neuropathie, syncope
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms:	wazig zien, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte
Zelden:	diplopie, scotoom
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Zelden:	beschadigd gehoor
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms:	lange-QT-syndroom <sup>§</sup> , abnormaal electrocardiogram <sup>§</sup> , palpitaties, bradycardie, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie
Zelden:	torsade de pointes, plotselinge dood, ventriculaire tachycardie, hart- en ademhalingsstilstand, hartfalen, myocardinfarct

<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak:	hypertensie
Soms:	hypotensie, vasculitis
Zelden:	longembolie, diepe veneuze trombose
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms:	hoesten, bloedneus, de hik, verstopte neus, pijnlijke pleuritis, tachypneu
Zelden:	pulmonale hypertensie, interstitiële pneumonie, pneumonitis
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	misselijkheid
Vaak:	braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, droge mond, flatulentie, constipatie, anorectaal ongemak
Soms:	pancreatitis, abdominale distensie, enteritis, epigastrisch ongemak, oprisping, gastro-oesofageale refluxziekte, mondoedeem
Zelden:	gastro-intestinale bloeding, ileus
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak:	verhoogde leverfunctietestwaarden (verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, verhoogde bilirubine, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde GGT)
Soms:	hepatocellulaire schade, hepatitis, geelzucht, hepatomegalie, cholestase, levertoxiciteit, abnormale leverfunctie
Zelden:	leverfalen, cholestatische hepatitis, hepatosplenomegalie, levergevoeligheid, asterixis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak:	huiduitslag, pruritus
Soms:	mondulceratie, alopecia, dermatitis, erytheem, petechiën
Zelden:	Stevens-Johnson-syndroom, vesiculaire rash
Niet bekend	Lichtgevoelighedsreactie <sup>§</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Soms:	rugpijn, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Soms:	acuut nierfalen, nierfalen, verhoogde bloedcreatinine
Zelden:	renale tubulaire acidose, interstitiële nefritis
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Soms:	menstruatiestoornis
Zelden:	borstpijn
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak:	pyrexie (koorts), asthenie, vermoeidheid
Soms:	oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, pijn op de borst, geneesmiddelenintolerantie, zich zenuwachtig voelen, slijmvliesontsteking
Zelden:	tongoeedeem, gezichtsoedeem
<b>Onderzoeken</b>	
Soms:	veranderde geneesmiddelspiegels, bloedfosfor verlaagd, afwijkende röntgenfoto van de borst

\* Gebaseerd op bijwerkingen waargenomen met de suspensie voor oraal gebruik, de maagsapresistente tabletten, het concentraat voor oplossing voor infusie en de maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik.

<sup>§</sup> Zie rubriek 4.4.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen *Lever- en galaandoeningen*

Tijdens postmarketingsurveillance van posaconazol suspensie voor oraal gebruik is ernstige leverbeschadiging met fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

Er is geen ervaring met overdosering van posaconazol tabletten.

Tijdens klinische onderzoeken ondervonden patiënten die posaconazol suspensie voor oraal gebruik kregen toegediend in doses tot 1600 mg/dag, geen bijwerkingen die verschillend waren van die gemeld bij patiënten bij lagere doses. Accidentele overdosering werd waargenomen bij één patiënt die posaconazol suspensie voor oraal gebruik 1200 mg tweemaal per dag nam gedurende 3 dagen. Er werden geen bijwerkingen vastgesteld door de onderzoeker.

Posaconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse. Er is geen speciale behandeling beschikbaar in het geval van overdosering met posaconazol. Ondersteunende zorg kan worden overwogen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaten, ATC-code: J02AC04.

#### Werkingsmechanisme

Posaconazol remt het enzym lanosterol-14 $\alpha$ -demethylase (CYP51), dat een essentiële stap in de biosynthese van ergosterol katalyseert.

#### Microbiologie

Met posaconazol werd *in vitro* werkzaamheid waargenomen tegen de volgende micro-organismen: *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* species (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, en species van *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* en *Rhizopus*. De microbiologische gegevens suggereren dat posaconazol werkzaam is tegen *Rhizomucor*, *Mucor* en *Rhizopus*; de klinische gegevens zijn echter tot op heden te beperkt om de werkzaamheid van posaconazol tegen deze ziekteverwekkers aan te tonen.

De volgende in-vitrogegevens zijn beschikbaar, maar de klinische significantie hiervan is onbekend. In een surveillanceonderzoek naar > 3000 klinische schimmelisolaten van 2010-2018, vertoonde 90 % van non-*Aspergillus*-schimmels de volgende minimale remmende concentratie (MIC) in vitro: *Mucorales* spp (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l en *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

#### Resistentie

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

Epidemiologische cut-offwaarden (ECOFF) van *Aspergillus* spp.

De ECOFF-waarden van posaconazol, die de wildtypepopulatie onderscheiden van isolaten met verkregen resistentie, zijn vastgesteld door EUCAST-methodologie.

EUCAST ECOFF-waarden:

- *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

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om de klinische breekpunten voor *Aspergillus* spp. vast te leggen. ECOFF-waarden komen niet overeen met klinische breekpunten.

## Breekpunten

### Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor posaconazol interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

<[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)>

### Combinatie met andere antischimmelmiddelen

Het gecombineerd gebruik van antifungale behandelingen zal normaal gezien de werkzaamheid niet verminderen, noch van posaconazol noch van de andere behandelingen; er zijn momenteel echter geen klinische aanwijzingen dat een combinatietherapie een bijkomend voordeel zal opleveren.

### Klinische ervaring

#### *Samenvatting van het onderzoek met posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie en -tabletten bij invasieve aspergillose*

De veiligheid en werkzaamheid van posaconazol voor de behandeling van patiënten met invasieve aspergillose werd onderzocht in een dubbelblind gecontroleerd onderzoek (studie 69) bij 575 patiënten met bewezen, waarschijnlijke of mogelijke invasieve schimmelinfecties volgens EORTC/MSG-criteria.

Patiënten werden behandeld met posaconazol (n=288), concentraat voor oplossing voor infusie of tabletten, in een dosering van 300 mg eenmaal daags (tweemaal daags op dag 1). Patiënten in de *comparator*-groep werden behandeld met voriconazol (n=287). Zij kregen een intraveneuze dosering van 6 mg/kg tweemaal daags op dag 1 gevolgd door 4 mg/kg tweemaal daags, of een orale dosering van 300 mg tweemaal daags op dag 1 gevolgd door 200 mg tweemaal daags. De mediane behandelingsduur was 67 dagen (posaconazol) en 64 dagen (voriconazol).

In de *intent-to-treat*-populatie (ITT-populatie, alle patiënten die minimaal één dosis van het studiegeneesmiddel kregen) kregen 288 patiënten posaconazol en 287 patiënten voriconazol. De volledige analysesetpopulatie (FAS) is de subgroep van alle proefpersonen binnen de ITT-populatie met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose die door onafhankelijke beoordeling werden geïdentificeerd: 163 proefpersonen voor posaconazol en 171 proefpersonen voor voriconazol. Overlijden door alle oorzaken en de algemene klinische respons in deze twee populaties zijn respectievelijk weergegeven in tabel 3 en 4.

**Tabel 3.** Posaconazol-behandelingsonderzoek 1 bij invasieve aspergillose: overlijden door welke oorzaak dan ook bij dag 42 en dag 84, in de ITT- en FAS-populaties

Populatie	Posaconazol		Voriconazol		Verskil* (95%-BI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Overlijden in ITT bij dag 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Overlijden in ITT bij dag 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Overlijden in FAS bij dag 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
Overlijden in FAS bij dag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)

\* Aangepast behandelingsverschil op basis van de methode van Miettinen en Nurminen, gestratificeerd naar randomisatiefactor (risico op overlijden/slechte uitkomst), met behulp van het Cochran-Mantel-Haenszel-wegingsschema.

**Tabel 4.** Posaconazol-behandelingsonderzoek 1 bij invasieve aspergillose: algehele klinische respons bij week 6 en week 12 in de FAS-populatie

Populatie	Posaconazol		Voriconazol		Verskil* (95%-BI)
	N	Succes (%)	N	Succes (%)	
Algehele klinische respons in de FAS bij week 6	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2, 10,1)
Algehele klinische respons in de FAS bij week 12	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9, 7,1)

\* Succesvolle algehele klinische respons werd gedefinieerd als overleving met een gedeeltelijke of volledige respons. Aangepast behandelingsverschil op basis van de methode van Miettinen en Nurminen, gestratificeerd naar randomisatiefactor (risico op overlijden/slechte uitkomst), met behulp van het Cochran-Mantel-Haenszel-wegingsschema.

#### Samenvatting van de overbruggingsstudie met posaconazol tabletten

Studie 5615 was een niet-vergelijkende multicenter studie ter evaluatie van de farmacokinetische eigenschappen, de veiligheid en verdraagbaarheid van posaconazol tabletten. Studie 5615 werd uitgevoerd bij een vergelijkbare patiëntenpopulatie als die eerder werd bestudeerd in het klinische kernprogramma met posaconazol suspensie voor oraal gebruik. De farmacokinetische en veiligheidsgegevens uit Studie 5615 werden overgebracht naar de bestaande gegevens (inclusief werkzaamheidsgegevens) over de suspensie voor oraal gebruik.

De onderzoekspopulatie bestond uit: 1) patiënten met AML of MDS die recentelijk chemotherapie hadden gekregen en een aanzienlijke neutropenie hadden ontwikkeld of vermoedelijk zouden ontwikkelen, of 2) patiënten die een HSCT hadden ondergaan en immunosuppressieve behandeling kregen ter preventie of behandeling van GVHD. Er werden twee verschillende doseringsgroepen geëvalueerd: 200 mg tweemaal daags op dag 1, gevolgd door 200 mg eenmaal daags (Deel IA) en 300 mg tweemaal daags op dag 1, gevolgd door 300 mg eenmaal daags (Deel 1B en Deel 2).

Er werden seriële PK-monsters afgenomen op dag 1 en in steady-state op dag 8 bij alle proefpersonen in Deel 1 en bij een deel van de proefpersonen in Deel 2. Verder werden PK-monsters via schaarse bemonstering bij een grotere proefpersonenpopulatie afgenomen op verschillende dagen tijdens de steady-state vóór de volgende dosis ( $C_{min}$ ). Op basis van gemiddelde  $C_{min}$ -concentraties kon een voorspelde gemiddelde concentratie ( $C_{gem}$ ) worden berekend voor 186 proefpersonen die de dosis van 300 mg hadden gekregen. De FK-analyse bij patiënten van  $C_{gem}$  liet zien dat 81 % van de proefpersonen die met de dosis van 300 mg eenmaal daags waren behandeld, een voorspelde steady-state  $C_{gem}$  tussen 500-2500 ng/ml bereikte. Eén proefpersoon (< 1 %) had een voorspelde  $C_{gem}$  lager dan 500 ng/ml en 19 % van de proefpersonen had een voorspelde  $C_{gem}$  hoger dan 2500 ng/ml. In steady-state bereikten de proefpersonen een gemiddelde voorspelde  $C_{gem}$  van 1970 ng/ml.

Tabel 5 toont een vergelijking van de blootstelling ( $C_{gem}$ ) na toediening van posaconazol tabletten en posaconazol suspensie voor oraal gebruik in therapeutische doses aan patiënten, weergegeven als kwartielanalyse. Blootstellingen na toediening van tabletten waren over het algemeen hoger dan, maar overlappend met, blootstellingen na toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik.

**Tabel 5.**  $C_{gem}$  kwartielanalyse van kernonderzoeken met patiënten met posaconazol tabletten en suspensie voor oraal gebruik

	<b>Posaconazol tabletten</b>	<b>Posaconazol suspensie voor oraal gebruik</b>		
	<b>Profylaxe bij AML en HSCT Studie 5615</b>	<b>Profylaxe bij GVHD Studie 316</b>	<b>Profylaxe bij neutropenie Studie 1899</b>	<b>Behandeling - invasieve aspergillose Studie 0041</b>
	<b>300 mg eenmaal daags (dag 1 300 mg tweemaal daags)*</b>	<b>200 mg driemaal daags</b>	<b>200 mg driemaal daags</b>	<b>200 mg viermaal daags (gehospitaliseerd) daarna 400 mg tweemaal daags</b>
<b>Kwartiel</b>	<b><math>pC_{gem}</math>-spreiding (ng/ml)</b>	<b><math>C_{gem}</math>-spreiding (ng/ml)</b>	<b><math>C_{gem}</math>-spreiding (ng/ml)</b>	<b><math>C_{gem}</math>-spreiding (ng/ml)</b>
<b>K1</b>	442 – 1223	22 - 557	90 - 322	55 - 277
<b>K2</b>	1240 – 1710	557 - 915	322 - 490	290 - 544
<b>K3</b>	1719 – 2291	915 - 1563	490 - 734	550 - 861
<b>K4</b>	2304 – 9523	1563 - 3650	734 - 2200	877 - 2010
<p><math>pC_{gem}</math>: voorspelde <math>C_{gem}</math>  <math>C_{gem}</math> = de gemiddelde concentratie gemeten in steady-state            *20 patiënten kregen 200 mg eenmaal daags (200 mg tweemaal daags op dag 1)</p>				

Samenvatting van studies met posaconazol suspensie voor oraal gebruik

*Invasieve aspergillose*

Posaconazol suspensie voor oraal gebruik 800 mg/dag in verdeelde doses werd geëvalueerd voor de behandeling van invasieve aspergillose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B (inclusief liposomale formuleringen) of itraconazol, of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdroegen in een niet-vergelijkend ‘bridging study’ (Studie 0041). Klinische resultaten werden vergeleken met die van een externe controlegroep afgeleid van een retrospectieve beoordeling van medische verslagen. De externe controlegroep bestond uit 86 patiënten die behandeld werden met een beschikbare therapie (zoals hierboven) meestal op hetzelfde tijdstip en op dezelfde plaatsen als de patiënten die met posaconazol behandeld werden. De meeste gevallen van aspergillose werden beschouwd als ongevoelig voor voorafgaande therapie bij zowel de posaconazolgroep (88 %) als de externe controlegroep (79 %).

Zoals getoond in Tabel 6, werd een succesvolle respons (volledige of gedeeltelijke verdwijning) aan het einde van de behandeling vastgesteld bij 42 % van de met posaconazol behandelde patiënten versus 26 % van de patiënten uit de externe groep. Dit was echter geen prospectief, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en dus moeten alle vergelijkingen met de externe controlegroep met voorzichtigheid worden beschouwd.



**Tabel 6.** Algehele werkzaamheid van posaconazol suspensie voor oraal gebruik aan het einde van de behandeling voor invasieve aspergillose in vergelijking met een externe controlegroep

	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik	Externe controlegroep
Totale respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Succes per species</b>		
Alle door mycologisch onderzoek bevestigde <i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>	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 %)

<sup>2</sup> Omvat andere minder voorkomende of onbekende species.

#### *Fusarium* spp.

11 van 24 patiënten die bewezen of waarschijnlijke fusariose hadden, werden succesvol behandeld met posaconazol suspensie voor oraal gebruik 800 mg/dag in verdeelde doses, met een mediane behandelingsduur van 124 dagen en van maximaal 212 dagen. Van de achttien patiënten die intolerant waren of infecties hadden die ongevoelig waren voor amfotericine B of itraconazol, werden zeven patiënten aangemerkt als responders.

#### *Chromoblastomycose/mycetoom*

9 van 11 patiënten werden succesvol behandeld met posaconazol suspensie voor oraal gebruik 800 mg/dag in verdeelde doses, met een mediane behandelingsduur van 268 dagen en tot 377 dagen. Vijf van deze patiënten hadden chromoblastomycose veroorzaakt door *Fonsecaea pedrosoi* en 4 hadden mycetoom, voornamelijk veroorzaakt door *Madurella* species.

#### *Coccidioïdomycose*

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

#### *Profylaxe van invasieve schimmelinfecties (Studies 316 en 1899)*

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

Studie 316 was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg driemaal daags) versus fluconazolcapsules (400 mg eenmaal daags) bij allogene HSCT-ontvangers met graft-versus-host-ziekte (GVHD). Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de incidentie van bewezen/vermoedelijke invasieve schimmelinfecties op 16 weken na randomisatie, zoals bepaald door een onafhankelijk, geblindeerd extern panel van deskundigen. Een belangrijk secundair eindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties gedurende de *on-treatment* periode (eerste dosis tot laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel + 7 dagen). De meerderheid (377/600, [63 %]) van de patiënten die geïncludeerd waren, had acute graad 2 of 3 of chronische uitgebreide GVHD (195/600, [32,5 %]) bij de start van het onderzoek. De gemiddelde behandelingsduur was 80 dagen voor posaconazol en 77 dagen voor fluconazol.

Studie 1899 was een gerandomiseerd, voor de beoordelaar geblindeerd onderzoek naar posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg driemaal daags) versus fluconazol suspensie (400 mg eenmaal daags) of itraconazol drank (200 mg tweemaal daags) bij neutropenische patiënten die cytotoxische chemotherapie kregen voor acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties zoals bepaald door een onafhankelijk, geblindeerd extern panel van deskundigen tijdens de *on-treatment* periode. Een belangrijk secundair eindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties 100 dagen na randomisatie. Nieuw gediagnosticeerde AML was de meest voorkomende

onderliggende aandoening (435/602, [72 %]). De gemiddelde behandelingsduur was 29 dagen voor posaconazol en 25 dagen voor fluconazol/itraconazol.

In beide profylaxe-onderzoeken was aspergillose de meest voorkomende doorbraakinfectie. Zie Tabel 7 en 8 voor de resultaten van beide onderzoeken. Er werden minder *Aspergillus*-doorbraakinfecties vastgesteld bij patiënten die posaconazolprofylaxe kregen, in vergelijking met controlepatiënten.

**Tabel 7.** Resultaten van klinische onderzoeken naar profylaxe van invasieve schimmelinfecties

Studie	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik	Controlegroep <sup>a</sup>	P-waarde
<b>Percentage (%) patiënten met bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties</b>			
<b>On-treatment periode<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Fixed-time periode<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
- b: In Studie 1899 was dit de periode van randomisatie tot de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen; in Studie 316 was dit de periode van eerste dosis tot laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen.
- c: In Studie 1899 was dit de periode van randomisatie tot 100 dagen post-randomisatie; in Studie 316 was dit de periode van de baseline-dag tot 111 dagen post-baseline.
- d: Allen gerandomiseerd
- e: Allen behandeld

**Tabel 8.** Resultaten van klinische onderzoeken bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties

Studie	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik	Controlegroep <sup>a</sup>
<b>Percentage (%) patiënten met bewezen/waarschijnlijke aspergillose</b>		
<b>On-treatment periode<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Fixed-time periode<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
- b: In Studie 1899 was dit de periode van randomisatie tot de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen; in Studie 316 was dit de periode van eerste dosis tot laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen.
- c: In Studie 1899 was dit de periode van randomisatie tot 100 dagen post-randomisatie; in Studie 316 was dit de periode van de baseline-dag tot 111 dagen post-baseline.
- d: Allen gerandomiseerd
- e: Allen behandeld

In Studie 1899 werd een significante daling van de mortaliteit door alle oorzaken waargenomen in het voordeel van posaconazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p = 0,048]. Op basis van Kaplan-Meierschattingen was de kans op overleving tot dag 100 na randomisatie significant hoger voor proefpersonen die posaconazol kregen; dit voordeel in overleving werd aangetoond wanneer de analyse zowel alle doodsoorzaken (P = 0,0354) als aan invasieve schimmelinfecties gerelateerde sterfgevallen (P = 0,0209) in aanmerking nam.

In Studie 316 was de algehele mortaliteit vergelijkbaar (POS, 25 %; FLU, 28 %); het percentage aan invasieve schimmelinfecties gerelateerde sterfgevallen was echter significant lager in de POS-groep (4/301) in vergelijking met de FLU-groep (12/299; P = 0,0413).

## Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met posaconazol tabletten bij pediatrische patiënten.

Drie patiënten van 14-17 jaar werden behandeld met posaconazol, concentraat voor oplossing voor infusie en tabletten, 300 mg/dag (tweemaal daags op dag 1, daarna eenmaal daags), in het onderzoek naar de behandeling van invasieve aspergillose.

De veiligheid en werkzaamheid van posaconazol (Posaconazole maagsapresistent poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik; Posaconazole concentraat voor oplossing voor infusie) zijn vastgesteld bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot minder dan 18 jaar. Het gebruik van posaconazol in deze leeftijdsgroepen wordt onderbouwd door bewijs uit adequate en goed gecontroleerde studies naar posaconazol bij volwassenen en door farmacokinetische gegevens en veiligheidsgegevens uit pediatriche studies (zie rubriek 5.2). In de pediatriche studies werden geen nieuwe veiligheidssignalen in verband met het gebruik van posaconazol bij pediatriche patiënten vastgesteld (zie rubriek 4.8).

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatriche patiënten jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Beoordeling elektrocardiogram

Ecg's, meermaals en op dezelfde tijdstippen genomen over een periode van 12 uur, werden uitgevoerd vóór en tijdens de toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags met vetrijke maaltijden) bij 173 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers van 18 tot 85 jaar. Er werden geen klinisch relevante veranderingen waargenomen in het gemiddelde QTc (Fridericia)-interval ten opzichte van baseline.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Er werd een correlatie waargenomen tussen totale blootstelling aan het geneesmiddel gedeeld door MIC (AUC/MIC) en de klinische uitkomst. De kritische verhouding voor proefpersonen met *Aspergillus*-infecties was ~200. Het is in het bijzonder belangrijk om te proberen ervoor te zorgen dat maximale plasmaconcentraties worden bereikt bij patiënten geïnfecteerd met *Aspergillus* (zie rubriek 4.2 en 5.2 wat betreft de aanbevolen doseringsschema's).

### Absorptie

Posaconazol tabletten worden geabsorbeerd met een mediane  $T_{max}$  van 4 tot 5 uur en vertonen dosisproportionele farmacokinetiek na toediening van enkelvoudige en meervoudige doses tot 300 mg.

Na een enkelvoudige toediening van 300 mg posaconazol tabletten aan gezonde vrijwilligers na een vetrijke maaltijd waren de  $AUC_{0-72 \text{ uur}}$  en  $C_{max}$  hoger in vergelijking met toediening in nuchtere toestand (respectievelijk 51 % en 16 % voor  $AUC_{0-72 \text{ uur}}$  en  $C_{max}$ ). Gebaseerd op een populatiefarmacokinetisch model, neemt de  $C_{gem}$  van posaconazol met 20 % toe als het gegeven wordt met een maaltijd in vergelijking met nuchtere toestand.

Na toediening van posaconazol tabletten kunnen de plasmaconcentraties van posaconazol in de loop der tijd hoger worden bij sommige patiënten. De reden voor deze tijdsafhankelijkheid is niet volledig bekend.

### Distributie

Na toediening van de tablet heeft posaconazol een gemiddeld schijnbaar verdelingsvolume van 394 l (42 %), met een spreiding van 294-583 l in de onderzoeken met gezonde vrijwilligers.

Posaconazol is sterk gebonden aan eiwitten (> 98 %), voornamelijk aan serumalbumine.

#### Biotransformatie

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

#### Eliminatie

Na toediening van de tabletten wordt posaconazol langzaam geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van 29 uur (26 tot 31 uur) en een gemiddelde schijnbare klaring tussen 7,5 en 11 l/uur. Na toediening van  $^{14}$ C-posaconazol werd de radioactiviteit voornamelijk teruggevonden in de feces (77 % van de radioactief gemerkte dosis) waarvan de belangrijkste component de ouderverbinding was (66 % van de radioactief gemerkte dosis). Renale klaring is een minder belangrijke eliminatieroute, met 14 % van de radioactief gemerkte dosis uitgescheiden in de urine (< 0,2 % van de radioactief gemerkte dosis is de ouderverbinding). Bij een dosis van 300 mg (eenmaal daags na een oplaaddosis van tweemaal daags op dag 1) worden steady-state plasmaconcentraties bereikt op dag 6.

#### Farmacokinetiek bij speciale populaties

Gebaseerd op een populatiefarmacokinetisch model dat de farmacokinetiek van posaconazol evalueert, werden *steady-state*-plasmaconcentraties voorspeld bij patiënten die posaconazol kregen toegediend, concentraat voor oplossing voor infusie of tabletten, 300 mg eenmaal daags, na een tweemaal daagse dosering op dag 1 voor de behandeling van invasieve aspergillose en de profylaxe van invasieve schimmelinfecties.

**Tabel 9.** Voorspelde populatie-mediane (10<sup>e</sup> percentiel, 90<sup>e</sup> percentiel) plasmaconcentraties van posaconazol in *steady state* bij patiënten na toediening van posaconazol, concentraat voor oplossing voor infusie of tabletten, 300 mg eenmaal daags (tweemaal daags op dag 1)

<b>Regime</b>	<b>Populatie</b>	<b>C<sub>gem</sub> (ng/ml)</b>	<b>C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>
<b>Tablet (nuchter)</b>	<u>Profylaxe</u>	<u>1550</u> (874; 2690)	<u>1330</u> (667; 2400)
	<u>Behandeling van invasieve aspergillose</u>	<u>1780</u> (879; 3540)	<u>1490</u> (663; 3230)
<b>Concentraat voor oplossing voor infusie</b>	<u>Profylaxe</u>	<u>1890</u> (1100; 3150)	<u>1500</u> (745; 2660)
	<u>Behandeling van invasieve aspergillose</u>	<u>2240</u> (1230; 4160)	<u>1780</u> (874; 3620)

De populatiefarmacokinetische analyse van posaconazol bij patiënten wijst uit dat ras, geslacht, nierfunctiestoornis en ziekte (profylaxe of behandeling) geen klinisch betekenisvol effect hebben op de farmacokinetiek van posaconazol.

#### *Kinderen (< 18 jaar)*

Er is beperkte (n=3) ervaring met posaconazol tabletten bij pediatrie patiënten. De farmacokinetiek van de posaconazol suspensie voor oraal gebruik is geëvalueerd bij pediatrie patiënten. Na toediening van 800 mg posaconazol suspensie voor oraal gebruik per dag als een verdeelde dosis voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties waren de gemiddelde dalplasmaconcentraties van 12 patiënten van 8-17 jaar (776 ng/ml) vergelijkbaar met de concentraties van 194 patiënten van 18-64 jaar (817 ng/ml). Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van pediatrie patiënten jonger dan 8 jaar. Evenzo was in de profylaxe-onderzoeken de gemiddelde posaconazolconcentratie (C<sub>gem</sub>) bij steady-state bij tien

adolescenten (13-17 jaar) vergelijkbaar met de  $C_{gem}$  die verkregen werd bij volwassenen ( $\geq 18$  jaar).

#### *Geslacht*

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

#### *Ouderen*

Er werden in het algemeen geen verschillen in veiligheid waargenomen tussen de geriatrische en jongere patiënten.

Het populatiefarmacokinetische model van posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie en -tabletten geeft aan dat de klaring van posaconazol gerelateerd is aan de leeftijd. De  $C_{gem}$  van posaconazol is over het algemeen vergelijkbaar tussen jonge en oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar). De  $C_{gem}$  stijgt echter met 11 % bij zeer oude personen ( $\geq 80$  jaar). Daarom wordt voorgesteld om zeer oude patiënten ( $\geq 80$  jaar) nauwlettend te controleren op bijwerkingen.

De farmacokinetiek van posaconazol-tabletten is vergelijkbaar bij jonge en oudere ( $\geq 65$  jaar) proefpersonen.

Farmacokinetische verschillen op basis van leeftijd worden niet als klinisch relevant beschouwd. Daarom is geen dosisaanpassing vereist.

#### *Ras*

Er zijn onvoldoende gegevens over posaconazol tabletten bij verschillende rassen.

Er was een lichte daling (16 %) in de AUC en  $C_{max}$  van posaconazol suspensie voor oraal gebruik bij zwarte patiënten in vergelijking met witte patiënten. Het veiligheidsprofiel van posaconazol bij zwarte en witte patiënten was echter vergelijkbaar.

#### *Gewicht*

Het populatiefarmacokinetische model van posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie en -tabletten geeft aan dat de klaring van posaconazol gerelateerd is aan het gewicht. Bij patiënten  $> 120$  kg is de  $C_{gem}$  met 25 % verlaagd en bij patiënten  $< 50$  kg is de  $C_{gem}$  met 19 % verhoogd.

Daarom wordt nauw toezicht op schimmel-doorbraakinfecties aanbevolen bij patiënten die meer wegen dan 120 kg.

#### *Nierfunctiestoornis*

Na toediening van een enkelvoudige dosis posaconazol suspensie voor oraal gebruik was er geen effect van een lichte en matige nierfunctiestoornis ( $n = 18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol; dosisaanpassing is bijgevolg niet vereist. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ( $n = 6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) had de AUC van posaconazol een hoge variabiliteit [ $> 96$  % CV (variatiecoëfficiënt)] in vergelijking met andere renale groepen [ $< 40$  % CV]. Aangezien posaconazol echter niet significant geëlimineerd wordt in de nieren, wordt een effect van een ernstige nierfunctiestoornis op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol niet verwacht en wordt een dosisaanpassing niet aanbevolen. Posaconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse.

Vergelijkbare aanbevelingen gelden voor posaconazol tabletten; er werd echter geen specifiek onderzoek verricht met posaconazol tabletten.

#### *Leverfunctiestoornis*

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 400 mg posaconazol suspensie voor oraal gebruik aan patiënten met een lichte (Child-Pugh klasse A), matig ernstige (Child-Pugh klasse B) of ernstige (Child-Pugh klasse C) leverfunctiestoornis (zes per groep), was de gemiddelde AUC 1,3 tot 1,6 keer hoger in vergelijking met overeenstemmende controlepersonen met een normale leverfunctie. Ongebonden concentraties werden niet bepaald en het kan niet worden uitgesloten dat er een grotere toename is van blootstelling aan ongebonden posaconazol dan de

waargenomen toename van 60 % van de totale AUC. De eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) was toegenomen van ongeveer 27 uur tot ~43 uur in de respectievelijke groepen. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte tot ernstige leverfunctiestoornis, maar voorzichtigheid moet worden betracht in verband met de mogelijk hogere plasmablootstelling.

Vergelijkbare aanbevelingen gelden voor posaconazol tabletten; er werd echter geen specifiek onderzoek verricht met posaconazol tabletten.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zoals waargenomen met andere antischimmelmiddelen uit de groep van de azolen, werden effecten met betrekking tot de remming van de synthese van steroïdhormonen waargenomen in onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van posaconazol. Bijnieronderdrukkende effecten werden waargenomen bij toxiciteitsstudies met ratten en honden bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met of groter zijn dan die bereikt bij de mens met therapeutische doses.

Neuronale fosfolipidose kwam voor bij honden die  $\geq 3$  maanden behandeld werden bij lagere systemische blootstellingen dan die bij de mens bereikte blootstelling met therapeutische doses. Deze bevinding werd niet waargenomen bij apen die gedurende één jaar behandeld werden. In neurotoxiciteitsonderzoeken van 12 maanden met honden en apen werden geen functionele effecten waargenomen op het centrale of perifere zenuwstelsel bij systemische blootstellingen groter dan de blootstellingen die therapeutisch bereikt werden.

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

Er werden geen effecten op electrocardiogrammen waargenomen, waaronder QT- en QTc-intervallen, in een onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie bij herhaalde dosering bij apen bij systemische blootstellingen die 4,6 maal hoger waren dan de concentraties die bij de mens werden bereikt met therapeutische doses. Echocardiografie wees niet op cardiale decompensatie in een onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie bij herhaalde dosering bij ratten bij een systemische blootstelling die 1,4 maal groter was dan de blootstelling die therapeutisch verkregen werd. Verhoogde systolische en arteriële bloeddruk (tot 29 mm Hg) werden waargenomen bij ratten en apen bij systemische blootstellingen die respectievelijk 1,4 en 4,6 maal groter waren dan die bereikt met therapeutische doses bij de mens.

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

Posaconazol was niet genotoxisch in onderzoeken in-vitro- en in-vivo. Carcinogeniteitsonderzoeken brachten geen speciaal risico voor de mens aan het licht.

In een niet-klinische studie met gebruik van intraveneuze toediening van posaconazol bij zeer jonge honden (gedoseerd vanaf de leeftijd van 2-8 weken) werd een toename van de incidentie van hersenventrikelvergroting bij behandelde dieren in vergelijking met gelijktijdige controledieren waargenomen. Na de daarop volgende behandelingsvrije periode van 5 maanden werd er geen verschil in de incidentie van hersenventrikelvergroting tussen controledieren en behandelde dieren waargenomen. Deze bevinding ging niet gepaard met afwijkingen in neurologie, gedrag of ontwikkeling bij de honden, en een soortgelijke hersenbevinding werd niet gezien bij orale toediening van posaconazol aan juveniele honden (leeftijd van 4 dagen tot 9 maanden) of intraveneuze toediening van posaconazol aan juveniele honden (leeftijd van 10 weken tot 23 weken). De klinische betekenis van deze bevinding is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)  
Tri-ethylcitraat (E1505)  
Xylitol (E967)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Propylgallaat (E310)  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Natriumcroscarmellose  
Natriumstearyl fumaraat

#### Tabletomhulling

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol  
Talk (E553b)  
Geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Triplex (PVC/PE/PVdC) witte, opake aluminium blister of geperforeerde eenheidsdosisblister in doosjes met 24 of 96 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

EU/1/19/1379/001-004

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juli 2019

Datum van laatste verlenging: 09 april 2024

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

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

## **C ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Posaconazole Accord 100 mg maagsapresistente tabletten  
posaconazol

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk maagsapresistente tablet bevat 100 mg posaconazol.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

24 maagsapresistente tabletten  
96 maagsapresistente tabletten

24x1 maagsapresistente tabletten  
96x1 maagsapresistente tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Posaconazol suspensie voor oraal gebruik en tabletten zijn onderling NIET uitwisselbaar.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

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

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Posaconazole Accord 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Posaconazole Accord 100 mg maagsapresistente tabletten  
posaconazol

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**GEPERFOREERDE EENHEIDSDOSISBLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Posaconazole Accord 100 mg maagsapresistente tabletten

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Posaconazole Accord 100 mg maagsapresistente tabletten** posaconazol

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Posaconazole Accord en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Posaconazole Accord en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Posaconazole Accord bevat het geneesmiddel posaconazol. Dit geneesmiddel behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘antischimmelmiddelen’ worden genoemd. Het wordt gebruikt om een groot aantal verschillende schimmelinfecties te voorkómen en te behandelen.

Dit middel werkt door sommige soorten schimmels die infecties kunnen veroorzaken, te doden of de groei ervan te stoppen.

Posaconazole Accord kan worden gebruikt bij volwassenen om schimmelinfecties te behandelen die veroorzaakt zijn door schimmels van de *Aspergillus*-familie.

Posaconazole Accord kan worden gebruikt bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar oud die meer dan 40 kg wegen om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen:

- infecties veroorzaakt door schimmels van de *Aspergillus*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met de antischimmelgeneesmiddelen amfotericine B of itraconazol of wanneer de behandeling met deze geneesmiddelen moest worden stopgezet;
- infecties veroorzaakt door schimmels van de *Fusarium*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met amfotericine B of wanneer de behandeling met amfotericine B moest worden stopgezet;
- infecties veroorzaakt door schimmels die de aandoeningen bekend als chromoblastomycose en mycetoom veroorzaken, die niet verbeterden tijdens de behandeling met itraconazol of wanneer de behandeling met itraconazol moest worden stopgezet;
- infecties veroorzaakt door een schimmel die *Coccidioides* wordt genoemd, die niet verbeterden tijdens de behandeling met een of meerdere van de geneesmiddelen amfotericine B, itraconazol of fluconazol, of wanneer de behandeling met deze geneesmiddelen moest worden stopgezet.

Dit middel kan ook worden gebruikt om schimmelinfecties te voorkomen bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar oud die meer dan 40 kg wegen die een hoog risico lopen op een schimmelinfectie, zoals:

- patiënten met een zwakke afweer door chemotherapie die zij krijgen voor ‘acute myeloïde leukemie’ (AML) of ‘myelodysplastische syndromen’ (MDS);

- patiënten die hoge doses afweënderdrukkende middelen krijgen na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt: terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine, kinidine of geneesmiddelen die ‘ergotalkaloïden’ bevatten zoals ergotamine of dihydro-ergotamine, of een ‘statine’ zoals simvastatine, atorvastatine of lovastatine.
- U bent net begonnen met venetoclax of uw dosis venetoclax wordt langzaam verhoogd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL).

Gebruik Posaconazole Accord niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Posaconazole Accord gebruikt.

Zie de rubriek ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’ voor meer informatie over andere geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op de werking van Posaconazole Accord.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als u:

- een allergische reactie heeft gehad op een ander antischimmeligeneesmiddel zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol of voriconazol;
- leverproblemen heeft of ooit heeft gehad. U zult mogelijk bloedonderzoeken moeten ondergaan terwijl u dit middel gebruikt;
- ernstige diarree krijgt of veel moet braken; hierdoor kan de werkzaamheid van dit middel verminderen;
- een abnormaal hartfilmpje (ecg) heeft dat wijst op een probleem dat lang QTc-interval wordt genoemd;
- een verzwakking van de hartspier of hartfalen heeft;
- een zeer trage hartslag heeft;
- een hartritmestoornis heeft;
- een probleem heeft met de hoeveelheden kalium, magnesium of calcium in uw bloed;
- vincristine, vinblastine en andere ‘vinca-alkaloïden’ gebruikt (geneesmiddelen die bij de behandeling van kanker worden gebruikt).
- venetoclax gebruikt (een geneesmiddel dat bij de behandeling van kanker wordt gebruikt).

Als een of meer van de bovengenoemde punten op u van toepassing zijn (of als u daar niet zeker over bent), bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Als u last heeft van hevige diarree of braken tijdens het gebruik van Posaconazole Accord, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige, want dit kan verhinderen dat het middel op de juiste manier werkt. Zie rubriek 4 voor meer informatie.

Bescherm uzelf tegen de zon als u posaconazol gebruikt. Draag uv-werende kleding als u naar buiten gaat en smeer u in met een zonnebrandcrème met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF). Uw huid kan namelijk gevoeliger zijn voor de uv-stralen van de zon.

### **Kinderen**

Posaconazole Accord mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren (17 jaar en jonger).

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Posaconazole Accord nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

**Neem Posaconazole Accord niet in als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:**

- terfenadine (gebruikt om allergieën te behandelen);
- astemizol (gebruikt om allergieën te behandelen);
- cisapride (gebruikt om maagklachten te behandelen);
- pimozide (gebruikt om de verschijnselen van tourettesyndroom en psychische aandoeningen te behandelen);
- halofantrine (gebruikt om malaria te behandelen);
- kinidine (gebruikt om abnormale hartritmes te behandelen).

Posaconazole Accord kan de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed verhogen, wat tot zeer ernstige veranderingen in uw hartritme kan leiden.

- alle geneesmiddelen die ‘ergotalkaloïden’ bevatten zoals ergotamine of dihydro-ergotamine die worden gebruikt voor de behandeling van migraine. Posaconazole Accord kan de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed verhogen, wat tot een ernstige daling van de bloedtoevoer naar uw vingers of tenen kan leiden en deze kan beschadigen;
- een ‘statine’ zoals simvastatine, atorvastatine of lovastatine die worden gebruikt voor de behandeling van verhoogd cholesterol.
- venetoclax, als dit aan het begin van de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL), een vorm van kanker, wordt gebruikt.

Gebruik Posaconazole Accord niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Andere geneesmiddelen

Zie de lijst van geneesmiddelen hierboven die niet gebruikt mogen worden terwijl u Posaconazole Accord gebruikt. Behalve de geneesmiddelen die hierboven worden genoemd, zijn er nog andere geneesmiddelen die een risico op hartritme problemen geven dat hoger kan worden wanneer ze gelijktijdig met Posaconazole Accord worden gebruikt. Zorg ervoor dat u uw arts op de hoogte stelt van alle geneesmiddelen die u gebruikt (al dan niet op recept).

Bepaalde geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen van Posaconazole Accord verhogen doordat ze de hoeveelheid Posaconazole Accord in het bloed verhogen.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Posaconazole Accord verlagen doordat ze de hoeveelheid Posaconazole Accord in het bloed verlagen:

- rifabutine en rifampicine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen). Als u al rifabutine gebruikt, moet u een bloedonderzoek ondergaan en op bepaalde eventuele bijwerkingen van rifabutine letten;
- - fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of primidon (gebruikt om stuipen te behandelen of te voorkomen);
- efavirenz en fosamprenavir, gebruikt om een hiv-infectie te behandelen.
- flucloxacilline (een geneesmiddel tegen ontstekingen door een bacterie)

Posaconazole Accord kan mogelijk het risico op bijwerkingen van sommige andere geneesmiddelen verhogen door het verhogen van de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed. Deze geneesmiddelen zijn onder meer:

- vincristine, vinblastine en andere ‘vinca-alkaloïden’ (gebruikt om kanker te behandelen);
- venetoclax (gebruikt om kanker te behandelen);
- ciclosporine (gebruikt tijdens of na transplantaties);
- tacrolimus en sirolimus (gebruikt tijdens of na transplantaties);
- rifabutine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen);
- geneesmiddelen gebruikt om hiv te behandelen die proteaseremmers worden genoemd (waaronder lopinavir en atazanavir, die worden gegeven met ritonavir);

- midazolam, triazolam, alprazolam of andere ‘benzodiazepines’ (gebruikt als kalmerend middel of spierontspannend middel);
- diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine of andere ‘calciumantagonisten’ (gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen);
- digoxine (gebruikt om hartfalen te behandelen);
- glipizide of andere ‘sulfonylureumderivaten’ (gebruikt om een hoge bloedsuikerspiegel te behandelen).
- all-trans-retinoïnezuur (ATRA). Dit heet ook wel tretinoïne. Het wordt gebruikt om bepaalde bloedkankers te behandelen.

Als u een van de bovenstaande middelen gebruikt (of als u daar niet zeker van bent), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Posaconazole Accord inneemt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Posaconazole Accord niet tijdens de zwangerschap tenzij op advies van uw arts. U dient doeltreffende anticonceptie te gebruiken wanneer u dit geneesmiddel gebruikt als u zwanger kunt worden. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent geworden terwijl u Posaconazole Accord gebruikt.

Geef geen borstvoeding wanneer u Posaconazole Accord gebruikt, omdat kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht kunnen komen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt zich duizelig of slaperig voelen of last hebben van wazig zien als u Posaconazole Accord gebruikt, wat mogelijk het besturen van een voertuig of het gebruik van gereedschap of machines kan beïnvloeden. In dit geval mag u geen voertuig besturen of geen gereedschap of machines gebruiken en moet u contact opnemen met uw arts.

### **Posaconazole Accord bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Wissel niet tussen Posaconazole Accord tabletten en Posaconazole Accord suspensie voor oraal gebruik zonder overleg met uw arts of apotheker omdat hierdoor de werkzaamheid kan verminderen of het risico op bijwerkingen hoger kan zijn.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel moet u innemen?**

De aanbevolen dosering is 300 mg (drie tabletten van 100 mg) tweemaal daags op de eerste dag, daarna 300 mg (drie tabletten van 100 mg) eenmaal daags.

De duur van de behandeling kan afhangen van het type infectie dat u heeft en kan per persoon door de arts worden aangepast. Pas uw dosering en behandelingschema niet zelf aan zonder overleg met uw arts.

### **Hoe neemt u dit middel in?**

- Slik de tablet in zijn geheel in met wat water.
- De tablet niet fijnmalen, kauwen, breken of oplossen.
- De tabletten mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u bezorgd bent dat u mogelijk te veel Posaconazole Accord heeft ingenomen, neem dan direct contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar het ziekenhuis.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis bent vergeten, neem die dan in zodra u eraan denkt. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over en ga verder met uw normale schema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen**

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – het kan zijn dat u spoedeisende medische hulp nodig heeft:**

- misselijkheid of braken, diarree;
- verschijnselen van leverproblemen, waaronder geel worden van de huid of het wit van de ogen, ongewoon donkere urine of lichtgekleurde ontlasting, misselijkheid zonder reden, maagklachten, verminderde eetlust of ongewone vermoeidheid of zwakte, stijging van de leverenzymen bij bloedonderzoeken;
- allergische reactie.

### **Andere bijwerkingen**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

#### Vaak: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- een verandering in het zoutgehalte van uw bloed die blijkt uit bloedonderzoeken–verschijnselen hiervan zijn onder andere een verward of zwak gevoel
- abnormale gewaarwordingen op de huid, zoals een doof, tintelend, jeukend, kriebelend, stekend of branderig gevoel
- hoofdpijn
- lage kaliumspiegels – te zien in de resultaten van bloedonderzoeken
- lage magnesiumspiegels – te zien in de resultaten van bloedonderzoeken
- hoge bloeddruk
- verminderde eetlust, maagpijn of maagklachten, winderigheid, droge mond, smaakverandering
- brandend maagzuur (een branderig gevoel in de borst dat opstijgt tot in de keel)
- lage aantallen ‘neutrofielen’, een type witte bloedcel (neutropenie) – dit kan u vatbaarder maken voor infecties en wordt aangetoond met bloedonderzoeken
- koorts
- zwak, duizelig, vermoeid of slaperig gevoel
- huiduitslag
- jeuk
- verstopping
- rectaal ongemak

#### Soms: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- bloedarmoede – verschijnselen zijn onder meer hoofdpijn, zich vermoeid of duizelig voelen, kortademig zijn of bleek zien, en een laag hemoglobinegehalte zoals blijkt uit de resultaten van bloedonderzoeken
- laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) aangetoond met bloedonderzoeken – dit kan tot bloedingen leiden
- laag aantal ‘leukocyten’, een type witte bloedcel (leukopenie) aangetoond met bloedonderzoeken – dit kan u vatbaarder maken voor infecties
- hoog aantal ‘eosinofielen’, een type witte bloedcel (eosinofilie) – dit kan gebeuren als u een ontsteking heeft
- ontsteking van de bloedvaten
- hartritme problemen
- epileptische aanvallen (convulsies)
- zenuwschade (neuropathie)
- abnormaal hartritme – aangetoond met een hartfilmpje (ecg), hartkloppingen, trage of snelle hartslag, hoge of lage bloeddruk
- lage bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) – dit kan hevige maagpijn veroorzaken
- de zuurstoftoevoer naar de milt is onderbroken (miltinfarct) – dit kan hevige maagpijn veroorzaken
- ernstige nierproblemen – verschijnselen zijn onder meer minder of meer plassen, met urine die een andere kleur heeft dan normaal
- hoge creatininegehalten in het bloed – aangetoond met bloedonderzoeken
- hoest, de hik
- bloedneuzen
- ernstige scherpe pijn op de borst bij het inademen (pijnlijke pleuritis)
- zwelling van de lymfeklieren (lymfadenopathie)
- minder gevoel of gevoeligheid, in het bijzonder op de huid
- beven/trillen
- hoge of lage bloedsuikerspiegels
- wazig zien, gevoeligheid voor licht
- haaruitval (alopecia)
- mondzweertjes
- rillen, een algemeen gevoel van onwel zijn
- pijn, rugpijn of nekpijn, pijn in de armen of benen
- vochtophoping (oedeem)
- menstruatieproblemen (abnormale vaginale bloeding)
- niet kunnen slapen (slapeloosheid)
- geheel of gedeeltelijk niet in staat om te praten
- zwelling van de mond
- abnormale dromen of slaapproblemen
- problemen met de coördinatie of het evenwicht
- slijmvliesontsteking
- verstopte neus
- ademhalingsproblemen
- pijn op de borst
- opgeblazen gevoel
- lichte tot ernstige misselijkheid, braken, krampen en diarree, doorgaans veroorzaakt door een virus, maagpijn
- oprispingen (boeren)
- opgejaagd gevoel

Zelden: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- longontsteking – verschijnselen zijn onder meer kortademigheid en opbrengen van gekleurd slijm
- hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen (pulmonale hypertensie) waardoor uw hart en longen ernstig beschadigd kunnen worden
- bloedproblemen zoals ongewone bloedstolling of langdurig bloeden
- ernstige allergische reacties, waaronder wijdverspreide huiduitslag met blaren en huidschilfering
- geestelijke problemen zoals stemmen horen of dingen zien die er niet zijn
- flauwvallen
- problemen met denken of praten, schokkerige bewegingen maken, vooral met de handen, die u niet onder controle kunt houden
- beroerte – verschijnselen zijn onder meer pijn, zwakte, doof of tintelend gevoel in de ledematen
- een blinde of donkere vlek in het gezichtsveld
- hartfalen of hartaanval, wat kan leiden tot het stoppen van de hartslag en de dood, hartritme problemen, met plotselinge dood
- bloedstolsels in de benen (diepe veneuze trombose) – verschijnselen zijn onder meer erge pijn of zwelling in de benen
- bloedstolsels in de longen (longembolie) – verschijnselen zijn onder meer kortademigheid of pijn bij het ademen
- bloeding in uw maag of darmen – verschijnselen zijn onder meer bloed braken of bloed in uw ontlasting
- darmblokkade (intestinale obstructie) met name in de kronkeldarm ('ileum', het laatste deel van de dunne darm). Door de blokkade kan de darminhoud niet naar het onderste deel van de darm opschuiven – verschijnselen zijn onder meer een opgeblazen gevoel, braken, ernstige verstopping, verminderde eetlust en krampen
- 'hemolytisch-uremisch syndroom', wanneer rode bloedcellen worden afgebroken (hemolyse) wat al dan niet gepaard kan gaan met nierfalen
- 'pancytopenie', lage aantallen van alle soorten bloedcellen (rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes), aangetoond met bloedonderzoeken
- grote paarse verkleuringen op de huid (trombotische trombocytopenische purpura)
- zwelling van het gezicht of de tong
- depressie
- dubbel zien
- pijnlijke borsten
- nieren werken niet goed – dit kan zwakte, vermoeidheid, verminderde eetlust of huidverkleuring veroorzaken
- hypofyse werkt niet goed – dit kan lage bloedwaarden van bepaalde hormonen veroorzaken die het functioneren van de mannelijke of vrouwelijke geslachtsorganen beïnvloeden
- gehoorproblemen
- pseudoaldosteronisme. U krijgt een hoge bloeddruk met een lage hoeveelheid kalium in uw bloed (bloedonderzoek laat dit zien)

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- sommige patiënten hebben ook een verward gevoel gemeld na gebruik van Posaconazole Accord
- rode huid

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige bij het optreden bij een van de hierboven vermelde bijwerkingen.



## **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking of het doosje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is posaconazol. Elke tablet bevat 100 milligram posaconazol.
- De andere stoffen in dit middel zijn methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1), tri-ethylcitraat (E1505), xylitol (E967), hydroxypropylcellulose (E463), propylgallaat (E310), microkristallijne cellulose (E460), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, natriumcroscarmellose, natriumstearylfumaraat, polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd, titaandioxide (E171), macrogol, talk (E553b), geel ijzeroxide (E172).

### **Hoe ziet Posaconazole Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Posaconazole Accord maagsapresistente tabletten zijn geel omhulde, capsulevormige tabletten met een lengte van ongeveer 17,5 mm en een breedte van 6,7 mm, met de opdruk "100P" aan één zijde en geen opdruk aan de andere zijde, verpakt in een blister of een geperforeerde eenheidsdosisblister in doosjes met 24 of 96 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### Fabrikant

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

Laboratori Fundacio Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040, Spanje

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

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

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

Voor alle informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

#### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.