

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg posaconazol.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 1,75 g glucose per 5 ml suspensie.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 5,2 mg propyleenglycol (E1520) per 5 ml suspensie.

Dit geneesmiddel bevat 11,4 mg natriumbenzoaat (E211) in elke 5 ml suspensie.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,114 mg benzoëzuur (E210) in elke 5 ml suspensie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik

Witte tot vaalwitte vrij stromende suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- invasieve aspergillose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen;
- fusariose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B of bij patiënten die amfotericine B niet verdragen;
- chromoblastomycose en 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;
- orofaryngeale candidiasis: als eerstelijnsbehandeling bij patiënten die een ernstige ziekte hebben of die immuungecompromitteerd zijn, bij wie verwacht wordt dat de respons op topische therapie zwak zal zijn.

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 AHCL suspensie voor oraal gebruik is eveneens geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende patiënten:

- 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 een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) hebben ondergaan en die een immunosuppressieve therapie met hoge dosering ondergaan voor graft-versus-host-

ziekte (GVHD) en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Niet-uitwisselbaarheid tussen Posaconazole AHCL suspensie voor oraal gebruik en posaconazol tabletten of posaconazol maagsapresistent poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik.

Posaconazol suspensie voor oraal gebruik is uitsluitend geïndiceerd voor volwassenen (≥ 18 jaar).

De suspensie voor oraal gebruik mag niet door elkaar worden gebruikt met de tablet of het maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik, wegens de verschillen in frequentie van dosering, toediening met voedsel en bereikte plasmaconcentratie van het geneesmiddel. Daarom moeten de specifieke dosisaanbevelingen voor elke formulering opgevolgd worden.

Dosering

Posaconazole is ook beschikbaar als een 100 mg maagsapresistente tablet, 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie en 300 mg maagsapresistent poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik. Posaconazol tabletten bieden over het algemeen een hogere blootstelling aan het geneesmiddel in het plasma dan posaconazol suspensie voor oraal gebruik onder zowel niet-nuchtere als nuchtere omstandigheden. Daarom verdienen de tabletten de voorkeur boven de suspensie voor oraal gebruik om de plasmaconcentraties te optimaliseren.

De aanbevolen dosering wordt getoond in Tabel 1.

Tabel 1. Aanbevolen dosering bij volwassenen volgens indicatie.

Indicatie	Dosis en behandelingsduur (Zie rubriek 5.2)
Ongevoelige, invasieve schimmelinfecties/patiënten met invasieve schimmelinfecties intolerant voor eerstelijnsbehandeling	200 mg (5 ml) viermaal daags. Alternatief: patiënten die voedsel of een voedingssupplement verdragen, kunnen tweemaal daags 400 mg (10 ml) tijdens of onmiddellijk na een maaltijd of voedingssupplement innemen. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op de ernst van de onderliggende ziekte, het herstel van immunosuppressie en de klinische respons.
Orofaryngeale candidiasis	Oplaaddosis van 200 mg (5 ml) eenmaal daags op de eerste dag, daarna 100 mg (2,5 ml) eenmaal daags gedurende 13 dagen. Elke dosis Posaconazole AHCL moet toegediend worden tijdens of direct na een maaltijd of na een voedingssupplement bij patiënten die geen voedsel verdragen om de orale resorptie te verhogen en om een adequate blootstelling te garanderen
Profylaxe van invasieve schimmelinfecties	200 mg (5 ml) driemaal daags. Elke dosis Posaconazole AHCL moet toegediend worden tijdens of direct na een maaltijd of na een voedingssupplement bij patiënten die geen voedsel verdragen om de orale resorptie te verhogen en om een adequate blootstelling te garanderen. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op het herstel van neutropenie of

	immunosuppressie. Voor patiënten met acute myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen moet profylaxe met Posaconazole AHCL gestart worden enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en voortgezet worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling boven 500 cellen per mm ³ stijgt.
--	--

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

Bepaalde gegevens over het effect van een leverfunctiestoornis (met inbegrip van 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 suspensie voor oraal gebruik zijn niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. Er zijn twee andere formuleringen voor oraal gebruik beschikbaar voor pediatrische patiënten: posaconazol maagsapresistent poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruikt en posaconazol tabletten.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De suspensie voor oraal gebruik moet goed geschud worden voor gebruik. Flessen met zichtbare neerslag moeten minimaal 10 seconden lang krachtig worden geschud.

Andere formuleringen die posaconazol bevatten, zijn op de markt verkrijgbaar voor gebruik bij de primaire behandeling van invasieve aspergilose.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige toediening van ergotalkaloïden (zie rubriek 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van 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 is geboden 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 leverfunctietests 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 leverfunctietests worden geëvalueerd. Patiënten die abnormale waarden vertonen bij leverfunctietests gedurende een behandeling met posaconazol moeten regelmatig gecontroleerd worden op het ontwikkelen van een ernstigere leverbeschadiging. Het therapeutisch beleid van de patiënt moet een laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie (in het bijzonder leverfunctietests en bilirubine) omvatten. Stopzetting van posaconazol moet overwogen worden indien klinische tekenen en symptomen ontstaan die overeenkomen met het ontwikkelen 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 mogelijk 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, antidiuretisch 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 CYP3A-remmers, waaronder posaconazol, met het CYP3A4-substraat venetoclax kan venetoclaxtoxiciteiten verhogen, waaronder het risico op tumorlyssyndroom (TLS) en neutropenie (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Lees de samenvatting van de productkenmerken 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 van 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).

Gastro-intestinale stoornis

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

Hulpstoffen

Propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat maximaal 5,2 mg propyleenglycol (E1520) per 5 ml suspensie.

Natriumbenzoaat

Dit geneesmiddel bevat 11,4 mg natriumbenzoaat (E211) in elke 5 ml suspensie.

Benzoëzuur

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,114 mg benzoëzuur (E210) in elke 5 ml suspensie.

Glucose

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

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml suspensie, 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 klaringswegen 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 met 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 suspensie 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 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.

H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers

De plasmaconcentraties van posaconazol ($C_{\max}$ en AUC) werden verminderd met 39% wanneer posaconazol werd toegediend met cimetidine (400 mg tweemaal daags) als gevolg van een verminderde absorptie die mogelijk te wijten is aan een verlaging van zuurproductie in de maag. Gelijktijdige toediening van posaconazol met H₂-receptorantagonisten dient, indien mogelijk, te worden vermeden. Evenzo verminderde toediening van 400 mg posaconazol met esomeprazol (40 mg dagelijks) de gemiddelde $C_{\max}$ en AUC met respectievelijk 46% en 32%, in vergelijking met toediening van 400 mg posaconazol alleen. Gelijktijdige toediening van posaconazol met protonpompremmers dient, indien mogelijk, te worden vermeden.

Voedsel

De absorptie van posaconazol neemt significant toe door voedsel (zie rubriek 4.2 en 5.2).

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

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

Gelijktijdige toediening van posaconazol en terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine is gecontra-indiceerd, aangezien hierdoor veroorzaakte verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot een verlenging van het QTc-interval en tot zeldzame gevallen 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 $C_{\max}$ en AUC van rifabutine stijgen met respectievelijk 31% en 72%. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en rifabutine dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico (zie eveneens hierboven betreffende het effect van rifabutine op de plasmaspiegels van posaconazol). Als deze geneesmiddelen gelijktijdig worden

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

Sirolimus

Herhaalde toediening van 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 (spreiding 3,1- tot 17,5-voud) stijgen 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 volbloed-dalconcentraties van sirolimus 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 therapeutisch bereik vallen, resulteren in subtherapeutische spiegels. Dalconcentraties die vallen binnen het bovenste deel van het gebruikelijke therapeutische bereik dienen daarom te worden nagestreefd en uitgebreide aandacht dient te worden besteed aan klinische 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 studies naar de werkzaamheid. Bij het opstarten van de behandeling met posaconazol bij patiënten die al ciclosporine toegediend krijgen, moet de dosis ciclosporine worden verminderd (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 studies naar de werkzaamheid. Bij het opstarten van de behandeling met posaconazol bij patiënten die al tacrolimus toegediend krijgen, moet de dosis tacrolimus worden verminderd (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 middelen 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 (spreiding 1,2- tot 26-voudig) stijgen. 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 (spreiding 0,9- tot 4,1-voudig) stijgen. 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 met betrekking tot antiretrovirale middelen die CYP3A4- substraten zijn, wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening van posaconazol.

Midazolam en andere benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden

Tijdens een studie onder gezonde vrijwilligers deed posaconazol 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 andere studie 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 (spreiding 1,7- tot 6,4-voudig) stijgen; de toediening van posaconazol 400 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen deed de $C_{\max}$ en AUC van intraveneus midazolam respectievelijk 1,6-voudig en 6,2-voudig (spreiding 1,6- tot 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 stijgen. 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)

Frequentie controle op bijwerkingen en toxiciteit met betrekking tot 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-enzymen in de lever, 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 moet een dosisaanpassing 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 gebruikt worden tijdens de zwangerschap 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 (1,7 maal het tweemaaldaagse 400 mg regime gebaseerd op steady-state plasmaconcentraties bij gezonde vrijwilligers) of vrouwtjesratten bij een dosis tot 45 mg/kg (2,2 keer het tweemaaldaagse 400 mg regime). 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 bij gebruik van posaconazol, dient voorzichtigheid te worden betracht.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van 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.

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 *

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak:	neutropenie

Soms:	trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie,
	lymfadenopathie, miltinfarct
Zelden:	hemolytisch-uremisch syndroom, trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, coagulopathie, hemorragie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	allergische reactie
Zelden:	overgevoeligheidsreactie
Endocriene aandoeningen	
Zelden:	bijnierinsufficiëntie, verlaagde gonadotropineconcentratie in het bloed, pseudoaldosteronisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak:	verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie
Soms:	hyperglykemie, hypoglykemie
Psychische stoornissen	
Soms:	abnormale dromen, verwarde toestand, slaapstoornis
Zelden:	psychotische stoornis, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	paresthesie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie
Soms:	convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, tremor, afasie, slapeloosheid
Zelden:	cerebrovasculair accident, encefalopathie, perifere neuropathie, syncope
Oogaandoeningen	
Soms:	wazig zien, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte
Zelden:	diplopie, scotoom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Zelden:	gehoorstoornis
Hartaandoeningen	
Soms:	lange-QT-syndroom [§] , abnormaal electrocardiogram [§] , palpitaties, bradycardie, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie
Zelden:	torsade de pointes, plotselinge dood, ventriculaire tachycardie, hart- en ademhalingsstilstand, hartfalen, myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	hypertensie
Soms:	hypotensie, vasculitis
Zelden:	longembolie, diepe veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms:	hoesten, bloedneus, hik, neusverstopping, pijnlijke pleuritis, tachypneu
Zelden:	pulmonale hypertensie, interstitiële pneumonie, pneumonitis
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	nausea
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 hemorragie, ileus
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	verhoogde leverfunctietestwaarden (verhoogd ALAT, verhoogd ASAT, verhoogd bilirubine, verhoogd alkalische fosfatase, verhoogd GGT)
Soms:	hepatocellulaire schade, hepatitis, geelzucht, hepatomegalie, cholestase, levertoxiciteit, abnormale leverfunctie
Zelden:	leverfalen, cholestatistische hepatitis, hepatosplenomegalie, levergevoeligheid, asterixis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	rash, pruritus
Soms:	mondulceratie, alopecia, dermatitis, erytheem, petechiae
Zelden:	Stevens-Johnson-syndroom, vesiculaire rash
Niet bekend	Lichtgevoeligheidsreactie [§]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Soms:	rugpijn, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	acuut nierfalen, nierfalen, verhoogd bloedcreatinine
Zelden:	renale tubulaire acidose, interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	menstruatiestoornis
Zelden:	borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	pyrexie (koorts), asthenie, vermoeidheid
Soms:	oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, borstongemak, geneesmiddelenintolerantie, zich zenuwachtig voelen, mucosale ontsteking
Zelden:	tongoeedeem, gezichtsoedeem
Onderzoeken	
Soms:	veranderde geneesmiddelspiegels, bloedfosfaat verlaagd, afwijkende thoraxröntgenfoto

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

§ Zie rubriek 4.4.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lever- en galaandoeningen

Tijdens postmarketing surveillance 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

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 overdosis 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, Triazool- en tetrazoolderivaten, ATC-code: J02AC04.

Werkingsmechanisme

Posaconazol remt het enzym lanosterol 14 α -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 significatie 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 met gebruikmaking van 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>

Combinatie met andere antischimmelmiddelen

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Er werd een correlatie tussen de totale blootstelling aan het geneesmiddel gedeeld door MIC (AUC/MIC) en klinische afloop waargenomen. De kritische verhouding voor patiënten met *Aspergillus*-infecties was ~ 200. Het is in het bijzonder van belang om te proberen ervoor te zorgen dat maximale plasmaspiegels bereikt worden bij patiënten die geïnfecteerd zijn met *Aspergillus* (zie rubriek 4.2 en 5.2 betreffende de doseringsschema's en de effecten van voedsel op de absorptie).

Klinische ervaring

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 'reddingstherapie-onderzoek' (Studie 0041). Klinische resultaten werden vergeleken met die van een externe controlegroep afgeleid van een retrospectieve beoordeling van medische dossiers. De externe controlegroep bestond uit 86 patiënten die behandeld werden met een beschikbare therapie (zoals hierboven) meestal op hetzelfde tijdstip en op dezelfde locaties 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 3, 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 prospectieve, gerandomiseerde gecontroleerde studie en dus moeten alle vergelijkingen met de externe controlegroep met voorzichtigheid worden beschouwd.

Tabel 3. 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 %)

Succes per species Alle door mycologisch onderzoek bevestigde <i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76	(45 %)	19/74	(26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
<i>A. niger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

¹ Omvat andere minder voorkomende species 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 van maximaal 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.

Behandeling van voor azolen gevoelige orofaryngeale candidiasis (OPC)

Een gerandomiseerd, voor de beoordelaar geblindeerd, gecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij hiv-geïnfecteerde patiënten met voor azolen gevoelige orofaryngeale candidiasis (de meeste patiënten die geëvalueerd werden hadden *C. albicans* geïsoleerd bij aanvang). De primaire werkzaamheidsvariabele was het klinische succespercentage (gedefinieerd als genezing of verbetering) na 14 dagen behandeling. De patiënten werden behandeld met posaconazol suspensie voor oraal gebruik of fluconazol suspensie voor oraal gebruik (zowel posaconazol als fluconazol werd als volgt gegeven: 100 mg tweemaal daags gedurende 1 dag gevolgd door 100 mg eenmaal daags gedurende 13 dagen).

De klinische responspercentages van het bovenvermelde onderzoek worden weergegeven in onderstaande Tabel 4.

Posaconazol bleek non-inferieur te zijn aan fluconazol wat betreft de klinische succespercentages zowel op Dag 14 als 4 weken na het einde van de behandeling.

Tabel 4. Klinische succespercentages bij orofaryngeale candidiasis

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

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

Profylaxe van invasieve schimmelinfecties (Studies 316 en 1899)

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

Onderzoek 316 was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar 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/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties bij 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 geïnccludeerd 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 myeloïde 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 5 en 6 voor de resultaten van beide onderzoeken. Er werden minder *Aspergillus*-doorbraakinfecties vastgesteld bij patiënten die posaconazolprofylaxe kregen, in vergelijking met controlepatiënten.

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

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

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

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

b: 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 post-randomisatie van 100 dagen; in Studie 316 was dit de periode van de baseline-dag tot 111 dagen post-baseline.

d: Allen gerandomiseerd

e: Allen behandeld

Tabel 6. Resultaten van klinische onderzoeken naar profylaxe van invasieve schimmelinfecties

Studie	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik	Controlegroep ^a
Percentage (%) patiënten met bewezen/waarschijnlijke aspergillose		

<i>On-treatment periode^b</i>		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
<i>Fixed-time periode^c</i>		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: In 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 post-randomisatie van 100 dagen; 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 kon geen dosis posaconazol suspensie voor oraal gebruik worden aanbevolen voor pediatrische patiënten. Echter, de veiligheid en werkzaamheid van andere formuleringen van posaconazol (posaconazol maagsapresistent poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik, posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie) zijn vastgesteld bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot minder dan 18 jaar. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken daarvan voor meer informatie.

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

Absorptie

Posaconazol wordt geabsorbeerd met een mediane T_{max} van 3 uur (gevoede patiënten). De farmacokinetiek van posaconazol is lineair na toediening van enkelvoudige en meervoudige doses tot 800 mg samen met een vetrijke maaltijd. Er werden geen verdere verhogingen in de blootstelling waargenomen wanneer doses boven 800 mg per dag werden toegediend aan patiënten en gezonde vrijwilligers. In nuchtere toestand nam de AUC minder toe dan in verhouding tot de dosis boven 200 mg. Bij gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand, waarbij de totale dagelijkse dosis (800 mg) verdeeld werd in 200 mg viermaal per dag vergeleken met 400 mg tweemaal per dag, bleek de blootstelling aan posaconazol 2,6 keer verhoogd te zijn.

Effect van voedsel op orale absorptie bij gezonde vrijwilligers

De absorptie van posaconazol werd significant verhoogd wanneer posaconazol 400 mg (eenmaal daags) werd toegediend tijdens en onmiddellijk na de consumptie van een vetrijke maaltijd (~ 50 gram vet) in vergelijking met toediening vóór een maaltijd, met $C_{\max}$ en AUC toenemend met respectievelijk ongeveer 330% en 360%. De AUC van posaconazol is 4 keer groter wanneer toegediend met een vetrijke maaltijd (~ 50 gram vet) en ongeveer 2,6 keer groter wanneer toegediend tijdens een vetarme maaltijd of met een voedingssupplement (14 gram vet) in vergelijking met toediening op de nuchtere maag (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Distributie

Posaconazol wordt langzaam geabsorbeerd en geëlimineerd met een groot schijnbaar verdelingsvolume (1774 liter) en is sterk gebonden aan eiwitten (> 98%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie

Posaconazol heeft geen belangrijke circulerende metabolieten en het is onwaarschijnlijk dat de concentraties gewijzigd worden door remmers van CYP450-enzymen. De meerderheid van de circulerende metabolieten zijn glucuronideconjugaten van posaconazol en 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

Posaconazol wordt langzaam geëlimineerd met een halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 35 uur (spreiding 20 tot 66 uur). Na toediening van ^{14}C -posaconazol werd de radioactiviteit voornamelijk teruggevonden in de feces (77% van de radioactief gemerkte dosis) waarvan de belangrijkste component 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). Steady-state wordt bereikt na 7 tot 10 dagen toediening van meervoudige doses.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Kinderen (< 18 jaar)

Na toediening van 800 mg posaconazol per dag als een verdeelde dosis voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties, waren de gemiddelde 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). Evenzo was in de profylaxe-onderzoeken de gemiddelde posaconazolconcentratie (C_{gem}) bij steady-state vergelijkbaar bij tien adolescenten (13-17 jaar) met de C_{gem} die verkregen werd bij volwassenen (≥ 18 jaar). Bij een studie onder 136 neutropene pediatrie patiënten van 11 maanden – 17 jaar die met posaconazol suspensie voor oraal gebruik werden behandeld, met doses tot en met 18 mg/kg/dag driemaal daags verdeeld, bereikte ongeveer 50 % het vooraf vastgestelde doel (C_{gem} tussen 500 ng/ml – 2500 ng/ml op Dag 7). In het algemeen neigden blootstellingen hoger te zijn bij oudere patiënten (7 tot < 18 jaar) dan bij jongere patiënten (2 tot < 7 jaar).

Geslacht

De farmacokinetiek van posaconazol zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ouderen

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

Ras

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

Gewicht

Het populatiefarmacokinetische model van posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie en -tabletten wijst erop dat de posaconazolklaring 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 nauwlettend toezicht op schimmeldoorbraakinfecties aanbevolen bij patiënten zwaarder 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 ($n = 18$, $Cl_{\text{cr}} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) op de farmacokinetiek van posaconazol; dosisaanpassing is bijgevolg niet vereist. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($n = 6$, $Cl_{\text{cr}} < 20$ ml/min/1,73 m²), had de AUC van posaconazol een hoge variabiliteit [$> 96\%$ CV (variatiecoëfficiënt)] in vergelijking met andere renale groepen [$< 40\%$ CV]. Aangezien posaconazol echter niet significant geëlimineerd wordt in de nieren, wordt er geen effect van een ernstige nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van posaconazol verwacht en wordt een dosisaanpassing niet aanbevolen. Posaconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse.

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 is geboden in verband met de mogelijk hogere plasmablootstelling.

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 toxiciteitsstudies met herhaalde doses posaconazol. Bijnieronderdrukkende effecten werden waargenomen bij toxiciteitsstudies met ratten en honden bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met of groter zijn dan die verkregen bij de mens met therapeutische doses.

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

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

Er werden geen effecten op elektrocardiogrammen waargenomen, waaronder QT- en QTc-intervallen, in een farmacologische veiligheidsstudie met herhaalde doses bij apen bij systemische blootstellingen die 4,6 maal hoger waren dan de concentraties die bij de mens werden verkregen met therapeutische doses. Echocardiografie wees niet op cardiale decompensatie in een farmacologische veiligheidsstudie met herhaalde doses 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 verkregen met therapeutische doses bij de mens.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogolglycerol hydroxystearaat
Natriumcitraatdihydraat
Citroenzuurmonohydraat
Simethicone-emulsie (bevat polydimethylsiloxaan, polyethyleenglycol sorbitantristearaat, methylcellulose, silicagel, polyethyleen glycolstearaat, sorbinezuur (E200), benzoëzuur (E210) en zwavelzuur (E513))
Xanthaangom (E415)
Natriumbenzoaat (E211)
Vloeibare glucose
Glycerol (E422)
Titaandioxide (E171)
Aardbeiensmaak (bevat propyleenglycol)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

Na eerste opening van de verpakking: 30 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De primaire verpakking is een fles van amberkleurig (type III) glas, afgesloten met een kindveilige, fraudebestendige dop van polypropyleen. De volle, verzegelde fles is verpakt in een doosje met een maatlepeltje van polystyreen voorzien van dosisaanduidingen (2,5 ml en 5 ml) voor de verstrekking en toediening van de suspensie.

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^a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Spanje

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

EU/1/19/1380/001

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

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

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

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

In de gedrukte bijsluiter 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.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
posaconazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 40 mg posaconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat glucose, natriumbenzoaat (E211), benzoëzuur (E210) en propyleenglycol (E1520).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor oraal gebruik
105 ml
Maatlepeltje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Goed schudden voor gebruik.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
30 dagen na opening weggooien.
Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Spanje

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

EU/1/19/1380/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Posaconazole AHCL

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
posaconazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 40 mg posaconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat glucose, natriumbenzoaat (E211), benzoëzuur (E210) en propyleenglycol (E1520).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor oraal gebruik
105 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Goed schudden voor gebruik.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
30 dagen na opening weggooien.

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.

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

EU/1/19/1380/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik 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 AHCL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
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 AHCL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Posaconazole AHCL 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 AHCL kan worden gebruikt bij volwassenen om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen wanneer andere antischimmelmiddelen niet hebben gewerkt of wanneer u met het gebruik ervan moest stoppen:

- infecties veroorzaakt door schimmels van de *Aspergillus*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met de antischimmelmiddelen 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;
- infecties in mond of keel (bekend als ‘spruw’) veroorzaakt door schimmels die *Candida* worden genoemd, die niet eerder behandeld zijn.

Dit middel kan ook worden gebruikt om schimmelinfecties te voorkomen bij volwassenen die een hoog risico lopen op een schimmelinfectie zoals:

- patiënten met een zwak immuunsysteem door chemotherapie gegeven voor ‘acute myeloïde leukemie’ (AML) of ‘myelodysplastische syndromen’ (MDS);
- patiënten die hoge doses afweeronderdrukkende 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 gebruiken?

- 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 AHCL 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 AHCL 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 AHCL.

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

Als een of meer van de bovengenoemde punten op u van toepassing is (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 krijgt van ernstige diarree of braken tijdens het gebruik van Posaconazole AHCL, 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 Noxafil 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 AHCL suspensie voor oraal gebruik mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren (17 jaar en jonger).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Posaconazole AHCL 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 AHCL 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 het Tourette-syndroom en psychische aandoeningen te behandelen)
- halofantrine (gebruikt om malaria te behandelen)
- kinidine (gebruikt om abnormale hartritmes te behandelen).

Posaconazole AHCL 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 AHCL 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 AHCL 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 AHCL 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 AHCL worden ingenomen. 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 AHCL verhogen doordat ze de hoeveelheid Posaconazole AHCL in het bloed verhogen.

De volgende geneesmiddelen kunnen de doeltreffendheid van Posaconazole AHCL verlagen doordat ze de hoeveelheid Posaconazole AHCL 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 eventuele bijwerkingen van rifabutine letten;
- fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of primidon (gebruikt om epileptische aanvallen (convulsies) te behandelen of te voorkomen);
- efavirenz en fosamprenavir, gebruikt om hiv-infectie te behandelen;
- geneesmiddelen gebruikt om maagzuur te doen afnemen zoals cimetidine en ranitidine of omeprazol en soortgelijke geneesmiddelen die protonpomp remmers worden genoemd.
- Flucloxacilline (een geneesmiddel tegen ontstekingen door een bacterie)

Posaconazole AHCL 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), ook wel tretinoïne genoemd (gebruikt om bepaalde vormen van bloedkanker 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 AHCL inneemt.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Om de opname van posaconazol te verbeteren, moet dit geneesmiddel indien mogelijk tijdens of onmiddellijk na voedsel of drinkvoeding worden ingenomen (zie rubriek 3 ‘Hoe neemt u dit middel in?’). Er is geen informatie over het effect van alcohol op posaconazol.

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 AHCL niet tijdens de zwangerschap tenzij op advies van uw arts.

U dient doeltreffende anticonceptie te gebruiken wanneer u dit geneesmiddel gebruikt als u een vrouw bent die zwanger kan worden. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent geworden terwijl u Posaconazole AHCL gebruikt.

Geef geen borstvoeding wanneer u Posaconazole AHCL 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 AHCL 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 AHCL bevat glucose

Posaconazole AHCL bevat ongeveer 1,75 g glucose per 5 ml suspensie. Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Posaconazole AHCL bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml suspensie voor oraal gebruik, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Posaconazole AHCL bevat propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat maximaal 5,2 mg propyleenglycol (E1520) per 5 ml suspensie,

Posaconazole AHCL bevat natriumbenzoaat

Dit geneesmiddel bevat 11,4 mg natriumbenzoaat (E211) in elke 5 ml suspensie,

Posaconazole AHCL bevat benzoëzuur

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,114 mg benzoëzuur (E210) per 5 ml suspensie,

3. Hoe neemt u dit middel in?

Wissel niet tussen het gebruik van Posaconazole AHCL suspensie voor oraal gebruik en posaconazol tabletten of posaconazol maagsapresistente 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. Uw arts zal uw respons en conditie controleren om te bepalen hoe lang Posaconazole AHCL gegeven moet worden en of een verandering van uw dagelijkse dosis nodig is.

Onderstaande tabel geeft de aanbevolen dosering en duur van de behandeling weer. Deze hangen af van het type infectie dat u heeft en kunnen per persoon door de arts worden aangepast. Pas uw dosering en behandelingschema niet zelf aan zonder overleg met uw arts.

Waar mogelijk moet posaconazol tijdens of onmiddellijk na voedsel of drinkvoeding worden ingenomen.

Indicatie	Aanbevolen dosis en duur van de behandeling
Behandeling van moeilijk te genezen schimmelinfecties (<i>invasieve aspergillose, fusariose, chromoblastomycose/mycetoom, coccidioidomycose</i>)	De aanbevolen dosis is 200 mg (één lepel van 5 ml) viermaal daags. Ook kunt u, indien aanbevolen door uw arts, 400 mg (twee lepels van 5 ml) tweemaal daags nemen mits u deze dosis tijdens of onmiddellijk na een maaltijd of drinkvoeding kunt nemen.
Eerste behandeling van spruw	Neem eenmaal 200 mg (één lepel van 5 ml) op de eerste dag van de behandeling. Neem 100 mg (2,5 ml) na de eerste dag eenmaal daags.
Voorkomen van ernstige schimmelinfecties	Neem 200 mg (één lepel van 5 ml) driemaal daags.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u bezorgd bent dat u mogelijk te veel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of andere zorgverlener.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis heeft overgeslagen, neem die dan in zodra u eraan denkt en ga daarna door met uw normale schema. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan uw dosis op het gebruikelijke tijdstip in. 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: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- een verandering in het zoutgehalte van uw bloed wat 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 kaliumwaarden – te zien in de resultaten van bloedonderzoeken
- lage magnesiumwaarden – 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: kunnen 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
- borstongemak
- opgeblazen gevoel
- lichte tot ernstige misselijkheid, braken, krampen en diarree, doorgaans veroorzaakt door een virus, maagpijn
- oprispingen (boeren)
- opgejaagd gevoel

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

- longontsteking – verschijnselen zijn onder meer kortademigheid en opbrengen van verkleurd slijm
- hoge bloeddruk in de bloedvaten in 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 overlijden, hartritme problemen, met plotselinge dood
- bloedstolsels in de benen (diepe veneuze trombose) – verschijnselen zijn onder meer hevige 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 (het laatste deel van de dunne darm). Door de blokkade kan de darminhoud niet naar het onderste deel van de darm passeren – 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
- bijnieren 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 AHCL
- rode huid

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige bij het optreden van 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 het etiket 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.
- Als u nog wat van de suspensie overhoudt in een fles na meer dan 30 dagen na de eerste opening, mag u dit geneesmiddel niet meer gebruiken. Breng de fles met de resterende suspensie naar uw apotheker.
- 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 milliliter suspensie voor oraal gebruik bevat 40 milligram posaconazol.

De andere stoffen in dit middel zijn macrogolglycerol hydroxystearaat, natriumcitraatdihydraat, citroenzuurmonohydraat, simethicone-emulsie (bevat polydimethylsiloxaan, polyethyleenglycol sorbitantristearaat, methylcellulose, silicagel, polyethyleen glycolstearaat, sorbinezuur (E200), benzoëzuur (E210) en zwavelzuur (E513)), xanthaangom (E415), natriumbenzoaat (E211), vloeibare glucose, glycerol (E422), titaandioxide (E171), aardbeiensmaak (bevat propyleenglycol), gezuiverd water

Hoe ziet Posaconazole AHCL eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Posaconazole AHCL is een witte tot vaalwitte, vrij stromende suspensie, verpakt in een fles van amberkleurig glas. Bij elke fles zit een maatlepeltje om doses van 2,5 ml en 5 ml van de suspensie voor oraal gebruik af te meten.

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, 6ª planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Spanje

Fabrikant

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

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

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

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>.