BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole AHCL 40 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml oral suspension innehåller 40 mg posakonazol.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller cirka 1,75 g glukos per 5 ml suspension.
Detta läkemedel innehåller upp till 5,2 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml suspension
Detta läkemedel innehåller 11,4 mg natriumbensoat (E211) per 5 ml suspension.
Detta läkemedel innehåller upp till 0,114 mg bensoesyra (E210) per 5 ml suspension.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

Vit till benvit fritt flödande suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

Posaconazole AHCL oral suspension är också indicerat som profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande patienter:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla svampinfektioner eller ge understödjande behandling av högriskpatienter för vilka posakonazol är indicerat som profylax.

Posaconazole AHCL oral suspension är inte utbytbar mot posakonazol tabletter eller posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension.

Posakonazol oral suspension är endast indicerat för vuxna (⩾ 18 år).

Den orala suspensionen är inte utbytbar mot varken tabletter eller enteropulver och vätska till oral suspension på grund av skillnader gällande doseringsfrekvens, intag med föda och uppnådd plasmakoncentration av läkemedlet. Följ därför den specifika dosrekommendationen för respektive läkemedelsform.

Dosering

Posakonazol är också tillgänglig som 100 mg enterotablett, 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning och 300 mg enteropulver och vätska till oral suspension. Posakonazol tabletter ger i allmänhet högre läkemedelsexponering i plasma än posakonazol oral suspension både efter födointag och i fastande tillstånd. Därför är tabletterna den föredragna läkemedelsformen framför den orala suspensionen för att optimera plasmakoncentrationer.

Rekommenderad dos visas i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderad dos till vuxna beroende på indikation

Indikation	**Dos och behandlingslängd** (Se avsnitt 5.2)
Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/ patienter med IFI och intolerans mot förstahandsterapi	200 mg (5 ml) fyra gånger dagligen. Alternativt kan patienter som tolererar föda eller ett näringstillskott ta 400 mg (10 ml) två gånger dagligen under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott. Behandlingens längd ska grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.
Orofaryngeal candidiasis	En startdos på 200 mg (5 ml) en gång dagligen den första dagen, därefter 100 mg (2,5 ml) en gång dagligen i 13 dagar. Varje dos Posaconazole AHCL ska ges under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott hos patienter som inte tolererar föda för att öka det orala upptaget och säkerställa adekvat exponering.
Profylax vid invasiva svampinfektioner	200 mg (5 ml) tre gånger dagligen. Varje dos Posaconazole AHCL ska ges under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott hos patienter som inte tolererar föda för att öka det orala upptaget och säkerställa adekvat exponering. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med Posaconazole AHCL påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm^3.

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt leverfunktion
Begränsade data avseende effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering av kronisk leversjukdom) på farmakokinetiken för posakonazol visar att exponeringen i plasma ökar jämfört med individer med normal leverfunktion, men tyder inte på att en dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2). Försiktighet rekommenderas på grund av risk för högre exponering i plasma.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för posaconazole oral suspension har inte fastställts för barn och ungdomar under 18 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Två andra orala läkemedelsformer; posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension samt posakonazol tabletter, finns tillgängliga för barn.

Administreringssätt

För oral användning.

Den orala suspensionen måste skakas kraftigt före användning. Flaskor som visar synliga tecken på sedimentering ska skakas kraftigt under minst 10 sekunder.

Andra beredningar med posaconazole finns tillgängliga för användning vid primärbehandling av invasiv aspergillos.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt 4.5).

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

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

Samtidig behandling under insättnings- och dostitreringsfasen av venetoklax hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Information saknas avseende korssensitivitet mellan posakonazol och andra azolsvampmedel. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av posakonazol till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

Levertoxicitet

Leverreaktioner (t ex milda till måttliga förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas, totalbilirubin och/eller klinisk hepatit) har rapporterats under behandling med posakonazol. Förhöjda leverfunktionstester var i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen och i vissa fall normaliserades värdena utan att behandlingen avbröts. Allvarligare leverreaktioner med dödlig utgång rapporterades sällan.
Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av begränsad klinisk erfarenhet och möjligheten att plasmanivåerna av posakonazol kan vara högre hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Monitorering av leverfunktionen

Leverfunktionstester ska utvärderas vid start och under posakonazolbehandlingens gång. Patienter som utvecklar onormala leverfunktionstester under behandlingen med posaconazole ska följas rutinmässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten ska omfatta laboratorieutvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin). Utsättande av posaconazole ska övervägas om kliniska tecken och symtom överensstämmer med utvecklande av leversjukdom.

QTc-förlängning
Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Posaconazole får inte ges tillsammans med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Posaconazole ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:
- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi
- Existerande symtomatisk arytmi
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt 4.3).

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

Läkemedelsinteraktioner

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

Midazolam och andra bensodiazepiner

På grund av risken för förlängd sedering och eventuell andningsdepression, bör samtidig administrering av posakonazol med alla bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) endast övervägas om det är absolut nödvändigt. Dosjustering av bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Vinkristintoxicitet

Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar, inklusive krampanfall, perifer neuropati, inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon och paralytisk ileus. Patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, ska endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar (se avsnitt 4.5).

Venetoklaxtoxicitet
Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare, inklusive posakonazol, med CYP3A4 substratet venetoklax kan öka toxiciteten för venetoklax, inklusive risken för tumörlyssyndrom (TLS) och neutropeni (se avsnitt 4.3 och 4.5). För detaljerad information hänvisas till produktresumén för venetoklax.

Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), vissa antikonvulsiva medel (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz och cimetidin

Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför ska samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

Gastrointestinal dysfunktion

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

Hjälpämne(n)

Propylenglykol
Detta läkemedel innehåller upp till 5,2 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml suspension.

Natriumbensoat
Detta läkemedel innehåller 11,4 mg natriumbensoat (E211) per 5 ml suspension.

Bensoesyra
Detta läkemedel innehåller upp till 0,114 mg bensoesyra per 5 ml suspension.

Glukos
Detta läkemedel innehåller cirka 1,75 g glukos per 5 ml suspension. Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml suspension, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Fosamprenavir
Kombination av fosamprenavir och posakonazol kan orsaka minskad plasmakoncentration av posakonazol. Om samtidig administrering är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning avseende eventuell utveckling av svampinfektioner. Upprepad administrering av fosamprenavir (700 mg två gånger dagligen i 10 dagar) minskade C_{max} och AUC för posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen, dag 1, 200 mg två gånger dagligen, dag 2, därefter 400 mg två gånger dagligen i 8 dagar) med 21 % respektive 23 %. Effekten av posakonazol på nivåerna av fosamprenavir är okänd när fosamprenavir ges tillsammans med ritonavir.

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

H_2- receptorantagonister och protonpumpshämmare
Plasmakoncentrationerna av posakonazol (C_{max} och AUC) minskades med 39 % när posakonazol gavs samtidigt med cimetidin (400 mg två gånger dagligen) beroende på minskad absorption möjligen sekundärt till en minskning av magsyreproduktionen. Samtidig administrering av posakonazol med H_2-receptorantagonister ska undvikas om möjligt. På samma sätt sänkte samtidig administrering av 400 mg posakonazol med esomeprazol (40 mg dagligen) genomsnittligt C_{max} och AUC med 46 % respektive 32 %, jämfört med 400 mg posakonazol ensamt. Samtidig administrering av posakonazol med protonpumpshämmare ska undvikas om möjligt.

Föda
Absorptionen av posakonazol ökas signifikant med föda (se avsnitt 4.2 och 5.2).

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

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin och kinidin (CYP3A4-substrat)
Samtidig behandling med posakonazol och terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin är kontraindicerat. Samtidig behandling kan resultera i ökad plasmakoncentration av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.3).

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

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

Vincaalkaloider
De flesta vincaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) är CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4). Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider, vilket kan leda till neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar. Därför ska patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar.

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

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

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

Takrolimus

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

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

Midazolam och andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4
I en studie hos friska frivilliga ökade posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) exponeringen (AUC) för intravenöst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annan studie hos friska frivilliga ökade upprepad dosering av posakonazol oral suspension (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar) C_{max} och AUC för intravenöst midazolam (0,4 mg singeldos) med i genomsnitt 1,3 respektive 4,6 gånger (variationsbredd 1,7 till 6,4 gånger). Posakonazol oral suspension 400 mg två gånger dagligen i 7 dagar ökade C_{max} och AUC för intravenöst midazolam 1,6 respektive 6,2 gånger (variationsbredd 1,6 till 7,6 gånger). Båda posakonazoldoserna ökade C_{max} och AUC för oralt midazolam (2 mg singeldos oralt) med 2,2 respektive 4,5 gånger. Dessutom förlängde posakonazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) den genomsnittliga terminala halveringstiden för midazolam från cirka 3-4 timmar till 8-10 timmar vid samtidig administrering.
På grund av risken för förlängd sedation rekommenderas att dosjusteringar övervägs när posakonazol ges samtidigt med en bensodiazepin som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. midazolam, triazolam, alprazolam) (se avsnitt 4.4).

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

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

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

All-trans retinoinsyra (ATRA) eller tretinoin
Eftersom ATRA metaboliseras av leverenzymerna CYP450, särskilt CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som är en stark hämmare av CYP3A4, leda till ökad exponering för tretinoin resulterande i en ökad toxicitet (särskilt hyperkalcemi). Serumkalciumnivåerna bör övervakas och vid behov bör lämpliga dosjusteringar av tretinoin övervägas under behandlingen

med posakonazol och under de följande dagarna efter behandlingen.

Venetoklax
Samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en stark CYP3A-hämmare, tillsammans med venetoklax 50 mg och 100 mg under 7 dagar till 12 patienter, ökade C_{max} för venetoklax 1,6-faldigt respektive 1,9-faldigt och AUC ökade 1,9-faldigt respektive 2,4-faldigt, jämfört med venetoklax 400 mg administrerat ensamt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Se produktresumén för venetoklax.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

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

Fertilitet
Posakonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor vid doser upp till 180 mg/kg (1,7 gånger regimen med 400 mg två gånger dagligen, baserad på jämviktskoncentrationen hos friska frivilliga) eller honråttor vid en dos upp till 45 mg/kg (2,2 gånger regimen med 400 mg två gånger dagligen). Det finns ingen klinisk erfarenhet för värdering av posakonazols inverkan på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försiktighet bör iakttas, eftersom vissa biverkningar (t.ex. yrsel, somnolens, etc.) har rapporterats vid användning av posakonazol, vilka potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon/använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten med posakonazol oral suspension har utvärderats hos > 2400 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska studier och genom erfarenhet efter marknadsföring. De vanligaste rapporterade relaterade allvarliga biverkningarna omfattade illamående, kräkningar, diarré, pyrexi och förhöjt bilirubin.

Tabell över biverkningar
Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2. Biverkningar per organsystem och frekvens rapporterade i kliniska studier och/eller användning efter marknadsföring*

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	neutropeni
Mindre vanliga:	trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili
	lymfadenopati, mjältinfarkt
Sällsynta:	hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenipurpura, pancytopeni, koagulopati, blödning
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	allergisk reaktion
Sällsynta:	överkänslighetsreaktion
Endokrina systemet	
Sällsynta:	binjureinsufficiens, minskade nivåer av gonadotropin i blodet, pseudoaldosteronism
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi
Mindre vanliga:	hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	onormala drömmar, förvirringstillstånd, sömnstörningar
Sällsynta:	psykotiska tillstånd, depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi
Mindre vanliga:	konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi, sömnlöshet
Sällsynta:	cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Ögon	
Mindre vanliga:	dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa
Sällsynta:	diplopi, skotom
Öron och balansorgan	
Sällsynta:	hörselnedsättning
Hjärtat	
Mindre vanliga:	långt QT-syndrom[§], onormalt EKG[§], palpitationer, bradykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi
Sällsynta:	torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
Blodkärl	
Vanliga:	hypertension
Mindre vanliga:	hypotension, vaskulit
Sällsynta:	lungemboli, djup ventrombos
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	hosta, näsblod, hicka, nästäppa, pleuritisk smärta, takypné
Sällsynta:	pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneumonit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	illamående
Vanliga:	kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens, förstoppning, anorektalt obehag
Mindre vanliga:	pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom, munödem

Sällsynta:	gastrointestinal blödning, ileus
Lever och gallvägar	
Vanliga:	förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfatas, ökat GGT)
Mindre vanliga:	hepatocellulär skada, hepatit, gulsot, leverförstoring, kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion
Sällsynta:	leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	utslag, klåda
Mindre vanliga:	munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier
Sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga:	ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet
Sällsynta:	acidos i njurtubuli, interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	menstruationsrubbningar
Sällsynta:	smärta i brösten
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
Vanliga:	pyrexi (feber), asteni, trötthet
Mindre vanliga:	ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, slemhinneinflammation
Sällsynta:	tungödem, ansiktsödem
Undersökningar	
Mindre vanliga:	ändrade nivåer av läkemedel i blodet, minskat fosfor i blodet, onormal lungröntgen

* Baserat på biverkningar som observerats med den orala suspensionen, enterotabletter, koncentrat till infusionsvätska, lösning samt enteropulver och vätska till oral suspension.
§ Se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lever och gallvägar
Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföringen av posakonazol oral suspension har allvarlig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

Posakonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen speciell behandling tillgänglig vid överdosering med posakonazol. Stödjande behandling bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk Triazol- och tetrazolderivat, ATC-kod: J02AC04.

Verkningsmekanism

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

Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus, A. flavus, A. terreus, A. nidulans, A. niger, A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dubliniensis, C. famata, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis, Fonsecaea pedrosoi* och spp. av *Fusarium, Rhizomucor, Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor, Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande för begränsade för att man ska kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

Följande *in vitro* data är tillgänglig, men dess kliniska effekt är inte känd. I en övervakningsstudie med > 3 000 kliniska mögelsvampsisolat från 2010-2018, visade 90 % av icke-*Aspergillus* svampar följande *in vitro* minsta hämmande koncentration (MIC): *Mucorales* spp (n=81) på 2 mg/ml; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) på 2 mg/l; *Exophiala dermatiditis* (n=15) på 0,5 mg/l, och *Purpureocillium lilacinum* (n=21) på 1 mg/l.

Resistens

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

Epidemiologiska cut-off (ECOFF) värden för *Aspergillus* spp.
ECOFF värdena för posakonazol, vilka särskiljer vildtyp populationen från isolat med förvärvad resistens har bestämts med hjälp av EUCAST-metoden.

EUCAST ECOFF-värden:
- *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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för *Aspergillus* spp. ECOFF-värden är inte likställt med kliniska brytpunkter.

Brytpunkter
EUCAST MIC brytpunkter för posakonazol [känslighet (S); resistens (R)]:
- *Candida albicans:* S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis:* S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

- *Candida parapsilosis:* S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis:* S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för andra *Candida* spp.

Kombinationer med andra antimykotika

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

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

Klinisk erfarenhet

Sammanfattning av studier med posakonazol oral suspension

Invasiv aspergillos
Posakonazol oral suspension i dosen 800 mg/dag givet i delade doser utvärderades avseende invasiv aspergillos i en öppen icke-jämförande studie (Studie 0041) hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B (inklusive liposomala beredningar) eller itrakonazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel. De kliniska resultaten jämfördes med de hos en extern kontrollgrupp, som erhölls genom en retrospektiv genomgång av journalanteckningar. I den externa kontrollgruppen ingick 86 patienter behandlade med tillgänglig behandling (såsom ovan) huvudsakligen samtidigt och vid samma studiekliniker som de posakonazolbehandlade patienterna. De flesta fallen av aspergillos ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %).

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

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

	Posakonazol oral suspension		Extern kontrollgrupp	
Totaleffekt	45/107 (42 %)		22/86 (26 %)	
Resultat per species Alla mykologiskt bekräftade *Aspergillus* spp.[1]	34/76	(45 %)	19/74	(26 %)
A. fumigatus	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
A. flavus	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
A. terreus	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
A. niger	3/5	(60 %)	2/7	(29%)

[1] Inkluderar andra mindre vanliga species eller okända species

Fusarium spp.
11 av 24 patienter med konstaterad eller trolig fusarios behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 124 dagar och upp

till 212 dagar. Av arton patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itrakonazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

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

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

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

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

Tabell 4. Kliniska svarsfrekvenser vid orofaryngeal candidiasis

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

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

Profylax mot invasiva svampinfektioner (IFIs) (Studierna 316 och 1899)
Två randomiserade, kontrollerade profylaxstudier genomfördes hos patienter med hög risk att utveckla invasiva svampinfektioner.

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

Studie 1899 var en randomiserad och prövarblindad studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol suspension (400 mg en gång dagligen) eller itrakonazol oral lösning (200 mg två gånger dagligen) hos neutropena patienter som erhöll cytostatikabehandling för akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom. Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI såsom fastställts av en oberoende, blindad extern expertgrupp under behandlingsperioden. En viktig sekundär endpoint var förekomsten av

påvisade/sannolika IFI 100 dagar efter randomisering. Ny diagnos av AML var den vanligaste underliggande sjukdomen (435/602, [72 %]). Den genomsnittliga behandlingslängden var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itrakonazol.

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

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

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

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol.
a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.
c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.
d: Samtliga randomiserade
e: Samtliga behandlade

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

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

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol.
a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.
c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.
d: Samtliga randomiserade
e: Samtliga behandlade

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

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

Pediatrisk population

Ingen dosering av osaconazole oral suspension kan rekommenderas för barn. Säkerheten och effekten av andra formuleringar av posakonazol (osaconazole enteropulver och vätska till oral suspension; osaconazole koncentrat till infusionsvätska, lösning) har dock fastställts hos barn från 2 år till < 18 år. Se produktresuméerna för ytterligare information.

Utvärdering av elektrokardiogram

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Posakonazol absorberas med ett medianvärde av T_{max} på 3 timmar (patienterna hade intagit föda). Posakonazols farmakokinetik är linjär efter enkel och flerdosadministrering av upp till 800 mg taget i samband med en fettrik måltid. Inga andra ökningar i exponering sågs när doser över 800 mg dagligen gavs till patienter eller friska frivilliga. I fastande tillstånd ökade AUC proportionellt mindre vid doser över 200 mg. Hos friska frivilliga i fastande tillstånd, då den totala dagliga dosen (800 mg) delades till 200 mg fyra gånger dagligen jämfört med 400 mg två gånger dagligen, ökade posakonazolexponeringen 2,6 gånger.

Effekt av föda på oral absorption hos friska frivilliga

Absorptionen av posakonazol ökade signifikant när posakonazol 400mg (en gång dagligen) gavs under och omedelbart efter intag av en fettrik måltid (~ 50 gram fett) jämfört med om det gavs före måltid, C_{max} och AUC steg med omkring 330 % respektive 360 %. AUC för posakonazol är 4 gånger högre när det ges tillsammans med en fettrik måltid (~ 50 gram fett) och omkring 2,6 gånger högre när det ges under en fettfattig måltid eller med ett näringstillskott (14 gram fett) jämfört med fastande tillstånd (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Distribution

Posakonazol absorberas och utsöndras långsamt med en stor skenbar distributionsvolym (1 774 liter) och är proteinbundet i hög grad (> 98 %), främst till serumalbumin.

Metabolism

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

Eliminering

Posakonazol utsöndras långsamt med en genomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$ på 35 timmar (variationsvidd 20 till 66 timmar). Efter administrering av ^{14}C-posakonazol, återfanns radioaktiviteten huvudsakligen

i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med modersubstans som den huvudsakliga delen (66 % av den radioaktivt märkta dosen). Renalt clearance är en mindre utsöndringsväg med 14 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndrad i urin (< 0,2 % av den radioaktivt märkta dosen är modersubstansen). Steady-state uppnås efter 7 till 10 dagar vid upprepad dosering.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Barn (< 18 år)
Efter administrering av 800 mg posakonazol per dag i delade doser för behandling av invasiva svampinfektioner, var den genomsnittliga dalkoncentrationen i plasma hos 12 barn i åldern 8-17 år (776 ng/ml) jämförbar med koncentrationerna hos 194 patienter i åldern 18-64 år (817 ng/ml). Likaså var den genomsnittliga koncentrationen steady-state av posakonazol (Cav) i profylaxstudier jämförbar hos tio barn (13-17 år) med Cav hos vuxna (≥ 18 år). I en studie behandlades 136 neutropena barn i åldern 11 månader-17 år med posakonazol oral suspension i doser upp till 18 mg/kg/dag uppdelat på tre dostillfällen. Cirka 50 % nådde den förspecificerade, eftersträvade koncentrationen (Dag 7 Cav mellan 500 ng/ml och 2 500 ng/ml). Generellt tenderade exponeringar att vara högre hos de äldre patienterna (7 till < 18 år) än hos de yngre patienterna (2 till < 7 år).

Kön
Posakonazols farmakokinetik är jämförbar hos män och kvinnor.

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

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

Vikt
Den farmakokinetiska populationsmodellen för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter tyder på att clearence för posakonazol är kopplad till vikt. Hos patienter > 120 kg, minskar C_{av} med 25 % och hos patienter < 50 kg, ökar C_{av} med 19 %. Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning med avseende på utveckling av svampinfektioner hos patienter som väger mer än 120 kg.

Nedsatt njurfunktion
Efter singeldosadministrering av posakonazol oral suspension sågs vid mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (n=18 Cl_{cr} ≥ 20 ml/min/1,73 m^2) ingen effekt på farmakokinetiken för posakonazol. Därför krävs ingen dosjustering. Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion (n=6, Clcr < 20 ml/min/1,73 m^2) varierade AUC för posakonazol högst avsevärt [> 96 % CV (variationskoefficient)] jämfört med andra grupper med nedsatt njurfunktion [< 40 % CV]. Eftersom posakonazol inte elimineras via njurarna i någon betydande omfattning, förväntas inte att svår nedsättning av njurfunktionen påverkar farmakokinetiken för posakonazol och någon dosjustering rekommenderas inte. Posakonazol kan inte avlägsnas via hemodialys.

Nedsatt leverfunktion
Efter en singeldos oralt av 400 mg posakonazol oral suspension till patienter med mild (Child-Pugh klass A), måttlig (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (sex per grupp) var det genomsnittliga AUC 1,3 till 1,6 gånger högre jämfört med hos matchade kontrollindivider med normal leverfunktion. Obundna koncentrationer mättes inte och det kan inte uteslutas att exponeringen för obundet posakonazol ökar mer än den observerade 60 % ökningen av

totala AUC. Halveringstiden för elimination ($t_{½}$) var förlängd från omkring 27 timmar till ~43 timmar i respektive grupp. Dosjustering rekommenderas inte hos patienter med mild till gravt nedsatt leverfunktion, men försiktighet rekommenderas på grund av risken för högre exponering i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

Reproduktionsstudier och peri- och postnatala utvecklingsstudier utfördes på råtta. Vid exponeringar lägre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa orsakade posakonazol förändringar och missbildningar i skelettet, dystoki, ökad dräktighetstid, minskad medelkullstorlek och postnatal livsduglighet. Posakonazol var embryotoxiskt hos kanin vid exponeringar högre än de som uppnås vid terapeutiska doser. Såsom observerats med andra azolsvampmedel ansågs dessa effekter på reproduktionen bero på en behandlingsrelaterad effekt på steroidgenesen.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogolglycerolhydroxistearat
Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Simetikon (innehållande polydimetylsiloxan, polyetylenglykolsorbitantristearat, metylcellulosa, silikagel, polyetylenglykolstearat, sorbinsyra [E200], bensoesyra [E210] och svavelsyra [E513])
Xantangummi (E415)
Natriumbensoat (E211)
Flytande glukos
Glycerol (E422)
Titandioxid (E171)

Jordgubbssmak (innehållande propylenglykol)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader
Efter första öppnandet av behållaren: 30 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Primärförpackningen är en bärnstensfärgad flaska (typ III) försluten med ett barnsäkert lock och ett säkerhetsförslutet polypropenlock. Den fyllda och förseglade flaskan är förpackad i en kartong tillsammans med graderad polystyrensked (2,5 ml och 5 ml) för dispensering och administrering av suspensionen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1380/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 juli 2019
Datum för senaste förnyelse:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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
SPANIEN

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole AHCL 40 mg/ml oral suspension
posakonazol

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

1 ml innehåller 40 mg posakonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller glukos, natriumbensoat (E211), bensoesyra (E210) och propylenglykol (E1520).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Oral suspension
105 ml
Doseringssked

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Posakonazol oral suspension kan INTE bytas ut mot posakonazol tabletter.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Kasseras 30 dagar efter öppnande.
Öppningsdatum: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1380/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Posaconazole AHCL

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole AHCL 40 mg/ml oral suspension
posakonazol

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

1 ml innehåller 40 mg posakonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller glukos, natriumbensoat (E211), bensoesyra (E210) och propylenglykol (E1520).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Oral suspension
105 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Kasseras 30 dagar efter öppnande.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Accord Healthcare S.L.U.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1380/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Posaconazole AHCL 40 mg/ml oral suspension
posakonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Posaconazole AHCL är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Posaconazole AHCL
3. Hur du tar Posaconazole AHCL
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Posaconazole AHCL ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Posaconazole AHCL är och vad det används för

Posaconazole AHCL innehåller en läkemedelssubstans som heter posakonazol. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”antisvampläkemedel”. Det används för att förebygga eller behandla många olika svampinfektioner.

Det här läkemedlet verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av vissa typer av svampar som kan orsaka infektioner.

Posaconazole AHCL kan användas hos vuxna för att behandla följande typer av svampinfektioner när andra antisvampläkemedel inte har fungerat eller du har fått sluta ta dem:
- infektioner, orsakade av svamp ur familjen Aspergillus, som inte har förbättrats vid behandling med antisvampläkemedlen amfotericin B eller itrakonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner, orsakade av svamp ur familjen Fusarium, som inte har förbättrats vid behandling med amfotericin B eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med amfotericin B.
- infektioner, orsakade av svamp som orsakar tillstånden kromoblastomykos och mycetom, vilka inte har förbättrats vid behandling med itrakonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med itrakonazol.
- infektioner, orsakade av svamp som kallas Coccidioides, som inte har förbättrats vid behandling med ett eller flera av läkemedlen amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner i munnen eller halsregionen (känt som “torsk”) förorsakade av svampar som heter C*andida*, vilka inte behandlats tidigare.

Det här läkemedlet kan också användas för att förebygga svampinfektioner hos vuxna som löper stor risk att få en svampinfektion så som:
- patienter som har ett svagt immunsystem på grund av kemoterapi mot ”akut myeloisk leukemi” (AML) eller ”myelodysplastiska syndrom” (MDS)
- patienter som använder höga doser av en behandling som hämmar immunförsvaret efter ”hematopoetisk stamcellstransplantation” (HSCT).

2. Vad du behöver veta innan du tar Posaconazole AHCL

Ta inte Posaconazole AHCL
- om du är allergisk mot posakonazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin, eller en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- om du nyligen börjat ta venetoklax eller om din dos av venetoklax långsamt höjs för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ta inte Posaconazole AHCL om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Posaconazole AHCL.

Se avsnittet ”Andra läkemedel och Posaconazole AHCL” nedan för mer information inklusive information om andra läkemedel som kan påverka Posaconazole AHCL.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Posaconazole AHCL
- om du har haft en allergisk reaktion mot något annat antisvampläkemedel så som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol.
- om du har eller någonsin har haft leverbesvär. Du kan behöva ta blodprover medan du tar detta läkemedel.
- om du utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar, eftersom dessa tillstånd kan begränsa effekten av detta läkemedel.
- om du har en onormal hjärtrytm, vid undersökning (EKG), som visar på ett besvär som kallas långt QTc-intervall.
- om du har en svaghet i hjärtmuskeln eller hjärtsvikt.
- om du har mycket långsamma hjärtslag.
- om du har någon form av störning av hjärtrytmen.
- om du har någon form av problem med blodnivåerna av kalium, magnesium eller kalcium.
- om du tar vinkristin, vinblastin eller andra ”vincaalkaloider” (läkemedel som används för att behandla cancer).
- om du tar venetoklax (ett läkemedel som används för att behandla cancer).

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Posaconazole AHCL.

Om du utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar (mår illa) när du tar Posaconazole AHCL, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska genast eftersom detta kan hindra det från att fungera på rätt sätt. Se avsnitt 4 för mer information.

Barn
Posaconazole AHCL oral suspension ska inte ges till barn eller ungdomar (17 år och yngre).

Andra läkemedel och Posaconazole AHCL
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Posaconazole AHCL om du tar något av följande:
- terfenadin (används för att behandla allergier)
- astemizol (används för att behandla allergier)

- cisaprid (används för att behandla magbesvär)
- pimozid (används för att behandla symtom vid Tourettes syndrom)
- halofantrin (används för att behandla malaria)
- kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm).

Posaconazole AHCL kan öka mängden i blodet av dessa läkemedel vilket kan orsaka väldigt allvarliga störningar av din hjärtrytm.

- läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin vilka används för att behandla migrän. Posaconazole AHCL kan öka mängden av dessa läkemedel i blodet vilket kan leda till kraftigt minskat blodflöde till dina fingrar eller tår och orsaka skador.
- en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som används för behandling av högt kolesterol.
- venetoklax när det används i början av behandlingen av en typ av cancer, kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ta inte Posaconazole AHCL om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Andra läkemedel

Se listan ovan på läkemedel som inte får användas medan du tar Posaconazole AHCL. Förutom de läkemedel som nämns ovan finns det andra läkemedel som medför en risk för rytmproblem som kan bli större när de tas med Posaconazole AHCL. Berätta för din läkare om alla läkemedel du tar (receptbelagda eller receptfria).

Vissa läkemedel kan öka risken för biverkningar av Posaconazole AHCL genom att öka mängden Posaconazole AHCL i blodet. Följande läkemedel kan minska effekten av Posaconazole AHCL genom att minska mängden av Posaconazole AHCL i blodet:

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

Posaconazole AHCL kan möjligen öka risken för biverkningar av vissa andra läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:

- vinkristin, vinblastin och andra ”vincaalkaloider” (används för att behandla cancer)
- venetoklax (används för att behandla cancer)
- ciklosporin (används under eller efter transplantationskirurgi)
- takrolimus och sirolimus (används under eller efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (används för att behandla vissa infektioner)
- läkemedel mot hiv som kallas proteashämmare (däribland lopinavir och atazanavir som ges med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andra ”bensodiazepiner” (används som lugnande medel eller muskelavslappnande medel)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andra ”kalciumantagonister” (används för att behandla högt blodtryck)
- digoxin (används för att behandla hjärtsvikt)
- glipizid eller andra ”sulfonylurea” (används för att behandla högt blodsocker)
- all-trans retinoinsyra (ATRA), även kallad tretinoin (används för att behandla vissa typer av blodcancer).

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Posaconazole AHCL.

Posaconazole AHCL med mat och dryck
För att förbättra upptaget av posakonazol ska det tas med eller omedelbart efter en måltid eller en näringsdryck när det är möjligt (se avsnitt 3 ”Hur du tar Posaconazole AHCL”). Det finns ingen information om effekten av alkohol på posakonazol.

Graviditet och amning
Tala om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid innan du börjar använda Posaconazole AHCL. Ta inte Posaconazole AHCL under graviditeten om inte din läkare säger till dig att göra det.

Du ska använda effektiva preventivmedel medan du tar detta läkemedel om du är kvinna och kan bli gravid. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid under behandlingen med Posaconazole AHCL.

Amma inte medan du behandlas med Posaconazole AHCL, eftersom små mängder kan passera över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner
Du kan känna dig yr, dåsig eller få dimsyn när du tar Posaconazole AHCL, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om detta händer, kör inte bil eller använd inte maskiner och kontakta din läkare.

Posaconazole AHCL innehåller glukos
Posaconazole AHCL innehåller ca 1,75 g glukos per 5 ml suspension. Om du inte tål vissa sockerarter skall du tala med din läkare innan du använder detta läkemedel.

Posaconazole AHCL innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml suspension, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Posaconazole AHCL innehåller propylenglykol
Detta läkemedel innehåller upp till 5,2 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml suspension.

Posaconazole AHCL innehåller natriumbensoat
Detta läkemedel innehåller 11,4 mg natriumbensoat (E211) per 5 ml suspension.

Posaconazole AHCL innehåller bensoesyra
Detta läkemedel innehåller upp till 0,114 mg bensoesyra (E210) per 5 ml suspension.

3. Hur du tar Posaconazole AHCL

Byt inte mellan att ta posakonazol oral suspension och posakonazol tabletter eller posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension utan att tala med läkare eller apotekspersonal, eftersom det kan leda till bristande effekt eller ökad risk för biverkningar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare kommer att följa effekten och ditt tillstånd och avgöra hur länge Posaconazole AHCL måste ges och om några ändringar av din dagliga dos krävs.

Tabellen nedan visar den rekommenderade dosen och behandlingslängden, dessa beror på vilken

typ av infektion du har och kan bli individuellt anpassade för dig av din läkare. Ändra inte dosen eller behandlingsschemat själv innan du har rådfrågat din läkare.

När det är möjligt ska du ta posakonazol under eller omedelbart efter mat eller en näringsdryck.

Indikation	**Rekommenderad dos och behandlingslängd**
Behandling av motståndskraftiga svampinfektioner *(invasiv aspergillusinfektion, fusariusinfektion, kromoblastomykosinfektion/mycetom, coccidioidomykosinfektion)*	Den rekommenderade dosen är 200 mg (en 5 ml sked) som tas fyra gånger dagligen. Alternativt, om din läkare rekommenderar det, kan du ta 400 mg (två 5 ml skedar) två gånger dagligen under förutsättning att du kan ta båda doserna under eller efter en måltid eller en näringsdryck.
Förstagångsbehandling av torsk	Första behandlingsdagen ska du ta 200 mg (en 5 ml sked) en gång. Efter första dagen ska du ta 100 mg (2,5 ml) en gång dagligen.
Förebyggande av allvarliga svampinfektioner	Ta 200 mg (en 5 ml sked) tre gånger dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av Posaconazole AHCL
Om du tror att du kan ha använt för mycket kontakta omedelbart läkare eller sjukvårdspersonal.

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

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar
Tala genast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk vård:
- illamående eller kräkning (känsla av eller uttalade symtom), diarré
- tecken på leverproblem – kännetecknas av gulfärgning av hud eller ögonvita, mörkfärgad urin eller blek avföring, sjukdomskänsla utan anledning, magproblem, minskad aptit eller onormal trötthet eller kraftlöshet, ökning av leverenzymer påvisade med blodprov
- allergisk reaktion.

Andra biverkningar
Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

<u>Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)</u>
- en förändring av saltnivåerna i blodet påvisade med blodprov – kännetecknas av att man kan känna sig förvirrad eller svag
- en onormal känsla i huden, såsom domning, pirrande, kliande, krypande, stickande eller brännande känsla
- huvudvärk

- låga kaliumnivåer – påvisade med blodprov
- låga magnesiumnivåer – påvisade med blodprov
- högt blodtryck
- aptitlöshet, buksmärta eller orolig mage, väderspänning, muntorrhet, smakförändringar
- halsbränna (en brännande känsla i bröstet som stiger upp i halsen)
- lägre nivåer av ”neutrofiler”, en typ av vita blodkroppar (neutropeni) – vilket kan öka risken för infektioner och kan påvisas i blodprov
- feber
- svaghet, yrsel, trötthet eller sömnighet
- utslag
- klåda
- förstoppning
- ändtarmsbesvär.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- anemi – kännetecknas av huvudvärk, trötthet eller yrsel, andfåddhet eller blekhet och en låg nivå av hemoglobin påvisat i blodprov
- låg nivå av blodplättar (trombocytopeni) påvisade i blodprov – vilket kan leda till blödning
- låg nivå av ”leukocyter”, en typ av vita blodkroppar (leukopeni) påvisade med blodprov – vilket kan öka risken för infektioner
- hög nivå av ”eosinofiler”, en typ av vita blodkroppar (eosinofili) – vilket kan inträffa vid inflammation
- inflammation av blodkärlen
- problem med hjärtrytmen
- anfall (kramper)
- nervskada (neuropati)
- oregelbundna hjärtslag, påvisade med EKG, hjärtklappning, långsamma eller snabba hjärtslag, högt eller lågt blodtryck
- lågt blodtryck
- bukspottkörtelinflammation (pankreatit) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- avbruten syretillförsel till mjälten (mjältinfarkt) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- allvarliga problem med njurarna – kännetecknas av ökad eller minskad urinmängd, missfärgad urin
- höga blodnivåer av kreatinin – påvisade med blodprov
- hosta, hicka
- näsblod
- svår skarp bröstsmärta vid inandning (pleuritisk smärta)
- förstorade lymfkörtlar (lymfadenopati)
- minskad känsel särskilt i huden
- tremor
- höga eller låga blodsockernivåer
- dimsyn, ljuskänslighet
- håravfall (alopeci)
- munsår
- skakningar, allmän sjukdomskänsla
- smärta, ryggsmärta eller nacksmärta, smärta i armar eller ben
- ansamling av vatten i kroppen (ödem)
- menstruationsrubbningar (onormal blödning från vagina)
- oförmåga att sova (sömnlöshet)
- helt eller delvis oförmögen att tala
- svullnad i munnen
- onormala drömmar eller svårighet att sova
- problem med koordination eller balans
- inflammation i slemhinnorna

- nästäppa
- andningssvårigheter
- obehagskänsla i bröstet
- känsla av uppsvälldhet
- milt till svårt illamående, kräkningar, kramper och diarré, vanligtvis orsakade av ett virus, buksmärta
- rapningar
- nervositetskänsla.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
- lunginflammation – kännetecknas av känsla av andfåddhet och missfärgade slemmiga upphostningar
- högt blodtryck i kärlen i lungorna (lunghypertoni) som kan skada lungor och hjärta allvarligt
- problem med blodet såsom ovanlig blodlevring eller förlängd blödning
- svåra allergiska reaktioner inklusive utspridda blåsutslag och hudfjällning
- psykiska problem såsom att höra röster eller se saker som inte finns där
- svimning
- problem att tänka eller tala, ofrivilliga muskelryckningar, speciellt i händerna
- slaganfall – kännetecknas av smärta, svaghet, domningar eller stickningar i extremiteter
- en blind eller mörk fläck i synfältet
- hjärtsvikt eller hjärtattack vilket kan leda till att hjärtat slutar att slå och död, rubbad hjärtrytm med plötsligt dödsfall
- blodproppar i benen (djup ventrombos) – kännetecknas av intensiv smärta eller svullnad av benet
- blodproppar i lungoma (lungemboli) – kännetecknas av andfåddhet eller smärta när man andas
- blödning i magen eller tarmen – kännetecknas av blodiga kräkningar eller blod i avföringen
- blockering av tarmen (tarmobstruktion) särskilt i ”ileum”, den nedersta delen av tunntarmen. Blockaden förhindrar innehållet i tarmen från att passera till tjocktarmen, vilket resulterar i uppblåst buk, kräkningar, svår förstoppning, aptitlöshet och kramper ”hemolytiskt uremiskt syndrom” med upplösning av röda blodkroppar (hemolys) – vilket kan hända med eller utan njursvikt
- ”pancytopeni” onormal brist av alla blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar) påvisade med blodprov
- stora purpurfärgade missfärgningar av huden (trombotisk trombocytopen purpura)
- svullnad av ansikte eller tunga
- depression
- dubbelseende
- bröstsmärta
- nedsatt binjurefunktion – detta kan orsaka svaghet, trötthet, aptitlöshet, missfärgning av huden
- nedsatt funktion av hypofysen – detta kan leda till minskade blodnivåer av hormoner som påverkar funktionen av de manliga eller kvinnliga könskörtlarna
- problem med hörseln
- pseudoaldosteronism, vilket medför högt blodtryck och låga nivåer av kalium (visas i blodprov)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- vissa patienter har också rapporterat att de känt sig förvirrade efter att de tagit Posaconazole AHCL.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av biverkningarna listade ovan.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan

du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Posaconazole AHCL ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Om du har läkemedel kvar i flaskan mer än 30 dagar efter att den först öppnades ska du inte använda detta läkemedel. Lämna tillbaka flaskan med eventuellt kvarvarande suspension till apoteket.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen i Posaconazole AHCL är posakonazol. En milliliter oral suspension innehåller 40 milligram posakonazol.
Övriga innehållsämnen i suspensionen är makrogolglycerolhydroxistearat, natriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, simetikon (innehållande polydimetylsiloxan, polyetylenglykolsorbitantristearat, metylcellulosa, silikagel, polyetylenglykolstearat, sorbinsyra [E200], bensoesyra [E210] och svavelsyra [E513]), xantangummi (E415), natriumbensoat (E211), flytande glukos, glycerol (E422), titandioxid (E171), jordgubbssmak (innehållande propylenglykol), renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Posaconazole AHCL är en vit till benvit fritt flödande suspension, förpackad i en bärnstensfärgad glasflaska. En doseringssked medföljer varje flaska för att mäta upp 2,5 och 5 ml doser av den orala suspensionen.

Innehavare av godkännande för försäljning
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Spanien

Tillverkare
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
Spanien

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.