

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Posaconazole AHCL 40 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 40 mg posakonazol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder ca. 1,75 g glukose per 5 ml suspensjon.

Dette legemidlet inneholder opptil 5,2 mg propylenglykol (E 1520) per 5 ml suspensjon.

Dette legemidlet inneholder 11,4 mg natriumbenzoat (E 211) i hver 5 ml suspensjon.

Dette legemidlet inneholder opptil 0,114 mg benzosyre (E 210) i hver 5 ml suspensjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

Hvit til gråhvit, frittflytende suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Posaconazole AHCL mikstur, suspensjon er indisert for behandling av følgende soppiinfeksjoner hos voksne (se pkt. 5.1):

- Invasiv aspergillose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller itraconazol, eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene;
- Fusariose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller hos pasienter som ikke tolererer amfotericin B;
- Kromoblastmykose og mycetom hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot itraconazol eller hos pasienter som ikke tolererer itraconazol;
- Koksidioidomykose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene;
- Orofaryngeal candidiasis: som førstelinjebehandling hos pasienter med alvorlig sykdom eller som er immunosupprimerte, og hvor responsen overfor topikal terapi forventes å være dårlig.

Motstandsdyktighet er definert som progresjon av infeksjon eller mangel på bedring etter minimum 7 dager med terapeutiske doser av effektiv soppbehandling.

Posaconazole AHCL mikstur, suspensjon er også indisert som profylakse ved invasive soppiinfeksjoner hos følgende pasienter:

- Pasienter som får remisjons-induksjons kjemoterapi for akutt myelogen leukemi (AML) eller for myelodysplastisk syndrom (MDS) som forventes å resultere i vedvarende nøytropeni og som har høy risiko for å utvikle invasive soppiinfeksjoner;
- Mottakere av hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) som gjennomgår høydose immunsuppressiv behandling for transplantat-mot-vert-reaksjon og som har høy risiko for å utvikle invasive soppiinfeksjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes opp av en lege med erfaring fra behandling av soppinfeksjoner eller fra støttebehandling av høyrisikopasienter hvor posakonazol er indisert som profylakse.

Posaconazole AHCL mikstur, suspensjon og posakonazol tabletter eller posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon er ikke byttbare med hverandre.

Posakonazol mikstur, suspensjon er kun indisert til den voksne populasjonen (≥ 18 år).

Mikstur, suspensjon bør ikke brukes om hverandre med enten tabletter eller enteropulver og væske til mikstur, suspensjon på grunn av ulikheter i doseringsfrekvens, administrering sammen med mat og oppnådd plasmakonsentrasjon. Spesifikke doseringsanbefalinger for hver av formuleringene bør derfor følges.

Dosering

Posakonazol er også tilgjengelig som 100 mg enterotabletter, 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon. Posakonazol tabletter gir generelt høyere eksponering av legemidlet i plasma enn posakonazol mikstur, suspensjon gitt både under måltid og fastende. Derfor er tabletter foretrukket formulering fremfor mikstur, suspensjon for å optimalisere plasmakonsentrasjoner.

Anbefalt dose er vist i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalt dose hos voksne etter indikasjon

Indikasjon	Dose og varighet på behandling (se pkt. 5.2)
Refraktære invasive soppinfeksjoner (IFI)/pasienter med IFI intolerante overfor førstelinjebehandling	200 mg (5 ml) fire ganger daglig. Alternativt kan pasienter som tåler mat eller næringstilskudd ta 400 mg (10 ml) to ganger daglig under eller rett etter et måltid eller et næringstilskudd. Behandlingsvarighet skal baseres på alvorligheten av den underliggende sykdom, bedring fra immunsuppresjon og klinisk respons.
Orofaryngeal kandidose	Startdose 200 mg (5 ml) én gang daglig første dagen, deretter 100 mg (2,5 ml) én gang daglig i 13 dager. For å forbedre absorpsjonen og forsikre fullgodt opptak skal hver dose med Posaconazole AHCL gis under eller rett etter et måltid eller et næringstilskudd hos pasienter som ikke tåler mat.
Profylakse mot invasive soppinfeksjoner	200 mg (5 ml) tre ganger daglig. For å forbedre absorpsjonen og sikre fullgodt opptak skal hver dose med Posaconazole AHCL gis under eller rett etter et måltid eller et næringstilskudd hos pasienter som ikke tåler mat. Behandlingsvarighet baseres på bedring av nøyтроpeni eller immunsuppresjon. For pasienter med akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom, bør profylakse med Posaconazole AHCL starte flere dager før forventet nøyтроpeni, og fortsette i 7 dager etter at antall nøyтроfile er kommet

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon forventes ikke å ha effekt på farmakokinetikken til posakonazol og ingen dosejustering er anbefalt (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data angående effekten av nedsatt leverfunksjon (inkludert kronisk leversykdom Child- Pugh klassifisering C) på farmakokinetikken til posakonazol, viser en økning i plasmaeksposering sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon, men indikerer ikke at dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det er anbefalt å utvise forsiktighet på grunn av risikoen for økt plasmaeksposering.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av posakonazol mikstur, suspensjon har ikke fastslått hos barn og ungdom under 18 år. Nåværende tilgjengelige data beskrives i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen anbefaling vedrørende dosering kan gis. To andre orale formuleringer, posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon, og posakonazol tabletter, er tilgjengelige for den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Miksturen må ristes godt før bruk. Flasker med synlig bunnfall skal ristes kraftig i minst 10 sekunder.

Andre formuleringer som inneholder posakonazol er tilgjengelige for bruk ved primærbehandling av invasiv aspergillose.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med CYP3A4-substratene terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin, siden dette kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene og føre til QTc-forlengelse og i sjeldne tilfeller torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med HMG-CoA-reduktasehemmerne simvastatin, lovastatin og atorvastatin (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering under oppstarts- og dosetitreringsfasen av venetoklaks hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Det finnes ingen informasjon om kryssallergi mellom posakonazol og andre azol-soppmidler. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av posakonazol til pasienter med overfølsomhet overfor andre azoler.

Levertoksisitet

Leverreaksjoner (f.eks. lett til moderat økning i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, total bilirubin og/eller klinisk hepatitt) er blitt rapportert i løpet av behandling med posakonazol. Forhøyede leverfunksjonstester var generelt reversible ved seponering av behandling og i noen tilfeller normaliserte disse testene seg uten avbrudd i behandlingen. Mer alvorlige leverreaksjoner med fatal utgang er blitt sjelden rapportert.

Posakonazol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av begrenset klinisk erfaring og muligheten for at plasmanivåer av posakonazol kan være høyere hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering av leverfunksjon

Leverfunksjonstester bør evalueres ved oppstart og under behandling med posakonazol. Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonstester i løpet av behandling med posaconazole skal kontrolleres rutinemessig for utvikling av en mer alvorlig leverskade. Pasientoppfølging skal omfatte laboratorieevaluering av leverfunksjon (spesielt leverfunksjonstester og bilirubin). Seponering av posaconazole skal vurderes dersom kliniske tegn og symptomer samsvarer med utvikling av leversykdom.

QTc-forlengelse

Noen azoler er blitt forbundet med forlenget QTc-intervall. Posaconazole må ikke gis sammen med legemidler som er substrater for CYP3A4 og som man vet forlenger QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posaconazole skal gis med forsiktighet til pasienter med proarytmiske tilstander som:

- Medfødt eller ervervet QTc-forlengelse
- Kardiomyopati, spesielt ved forekomst av hjertesvikt
- Sinusbradykardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig bruk av legemidler som man vet forlenger QTc-intervallet (andre enn de nevnt under pkt. 4.3).

Elektrolyttforstyrrelser, spesielt de som involverer kalium-, magnesium- eller kalsiumnivåer, skal overvåkes og korrigeres om nødvendig før og under posakonazolbehandling.

Legemiddelinteraksjoner

Posakonazol er en CYP3A4-hemmer og skal kun brukes ved spesielle tilfeller under behandling med andre legemidler som metaboliseres via CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Midazolam og andre benzodiazepiner

På grunn av risikoen for forlenget sedasjon og mulig respiratorisk hemming, bør samtidig administrering av posakonazol med benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) bare vurderes hvis det er klart nødvendig. Dosejustering av benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 bør vurderes (se pkt. 4.5).

Toksisitet av vinkristin

Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger, inkludert kramper/anfall, perifer nevropati, tilstand med økt dannelselse av antidiuretisk hormon (SIADH) og paralytisk ileus. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp (se pkt. 4.5).

Toksisitet av venetoklaks

Samtidig administrering av sterke CYP3A-hemmere, inkludert posakonazol, med CYP3A4-substratet venetoklaks, kan øke toksisitet av venetoklaks, inkludert risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og nøytropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se preparatomtalen for venetoklaks for detaljert veiledning.

Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), enkelte krampestillende midler (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz og cimetidin

Posakonazolkonsentrasjoner kan reduseres signifikant ved kombinasjon. Samtidig bruk med posakonazol skal derfor unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen (se pkt. 4.5).

Gastrointestinal dysfunksjon

Det er begrensede farmakokinetiske data fra pasienter med alvorlig gastrointestinal dysfunksjon (f. eks. alvorlig diaré). Pasienter som har alvorlig diaré eller oppkast bør undersøkes nøye for gjennombruddsinfeksjoner av sopp.

Hjelpestoffer

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder opptil 5,2 mg propylenglykol (E 1520) per 5 ml suspensjon.

Natriumbenzoat

Dette legemidlet inneholder 11,4 mg natriumbenzoat (E 211) i hver 5 ml suspensjon.

Benzosyre

Dette legemidlet inneholder opptil 0,114 mg benzosyre (E 210) i hver 5 ml suspensjon.

Glukose

Dette legemidlet inneholder ca. 1,75 g glukose per 5 ml suspensjon. Pasienter med sjelden glukose- galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. 5 ml suspensjon, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på posakonazol

Posakonazol metaboliseres via UDP-glukuronidering (fase 2-enzym) og er et substrat for p-glykoprotein (P-gp)-utstrømning *in vitro*. Hemmere (f.eks. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller indukere (f.eks. rifampicin, rifabutin, enkelte krampestillende legemidler etc.) av disse eliminasjonsveiene kan derfor henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjoner av posakonazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg én gang daglig) reduserte C_{max} (maksimal plasmakonsentrasjon) og AUC (arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven) av posakonazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig bruk av posakonazol og rifabutin og lignende indukere (f.eks. rifampicin) skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen. Se også avsnittet under om effekten av posakonazol på plasmanivåer av rifabutin.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg én gang daglig) reduserte C_{max} og AUC av posakonazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen.

Fosamprenavir

Kombinasjonen av fosamprenavir og posakonazol kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av posakonazol. Dersom samtidig administrering er nødvendig anbefales nøye overvåkning av gjennombruddsinfeksjoner av sopp. Gjentatt dosering med fosamprenavir (700 mg to ganger daglig i 10 dager) reduserte C_{max} og AUC av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg én gang daglig 1. dag, 200 mg to ganger daglig 2. dag og deretter 400 mg to ganger daglig i 8 dager) med henholdsvis 21 % og 23 %. Effekten av posakonazol på nivået av fosamprenavir er ukjent, når fosamprenavir gis sammen med ritonavir.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg én gang daglig) reduserte C_{max} og AUC av posakonazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig bruk av posakonazol og fenytoin og lignende indukere (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, primidon) skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen.

H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

Plasmakonsentrasjonen av posakonazol (C_{max} og AUC) ble redusert med 39 % når posakonazol ble gitt sammen med cimetidin (400 mg to ganger daglig) pga. redusert absorpsjon som muligens skyldes redusert magesyreproduksjon. Samtidig administrering av posakonazol med H₂-reseptorantagonister bør unngås hvis mulig. Ved administrering av 400 mg posakonazol med esomeprazol (40 mg daglig) ble det på lignende vis en reduksjon av gjennomsnittlig C_{max} og AUC med henholdsvis med 46 % og 32 % sammenlignet med dosering på 400 mg posakonazol alene.

Samtidig administrering av posakonazol med protonpumpehemmere bør unngås hvis mulig.

Mat

Absorpsjonen av posakonazol øker signifikant med mat (se pkt. 4.2 og 5.2).

Effekter av posakonazol på andre legemidler

Posakonazol er en potent hemmer av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4- substrater kan resultere i store økninger i eksponering av CYP3A4-substrater som vist av effektene på takrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam nedenfor. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4-substrater gitt intravenøst, og det kan være behov for å redusere dosen av CYP3A4-substratet. Dersom posakonazol brukes samtidig med CYP3A4-substrater som gis oralt, og hvor en økt plasmakonsentrasjon kan assosieres med uakseptable bivirkninger, skal plasmakonsentrasjoner av CYP3A4-substratet og/eller bivirkninger overvåkes nøye og dosen justeres etter behov. Flere av interaksjonsstudiene ble gjennomført på friske frivillige som får en høyere eksponering av posakonazol sammenlignet med pasienter som får samme dose. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrater hos pasienter kan være litt lavere enn sett hos friske frivillige, og forventes å variere mellom pasienter på grunn av den variable i posakonazoleksponeringen hos pasienter. Effekten av samtidig administrering av posakonazol på plasmanivåer av CYP3A4-substrater kan også variere hos samme pasient, hvis ikke posakonazol administreres med mat på en nøye standardisert måte. Mat har stor effekt på eksponering av posakonazol (se pkt. 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin og kinidin (CYP3A4-substrater)

Samtidig administrering av posakonazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin eller kinidin er kontraindisert. Samtidig administrering kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene og føre til QTc-forlengelse og i sjeldne tilfeller torsades de pointes (se pkt. 4.3).

Ergotalkaloider

Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider (ergotamin og dihydroergotamin) som kan føre til ergotisme. Samtidig administrering av posakonazol og ergotalkaloider er kontraindisert (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin)

Posakonazol kan øke plasmanivåene av HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres av CYP3A4 betydelig. Behandling med disse HMG-CoA-reduktasehemmerne skal seponeres under behandling med posakonazol da økte nivåer er blitt assosiert med rhabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloidene (f.eks. vinkristin og vinblastin) er substrater til CYP3A4. Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av vinkaalkaloider, noe som kan føre til nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger.

Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør derfor forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp.

Rifabutin

Posakonazol økte C_{max} og AUC av rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig bruk av posakonazol og rifabutin skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen (se også avsnittet over om effekten av rifabutin på plasmanivåer av posakonazol). Dersom disse legemidlene gis samtidig, er nøye overvåking av blodtelling og bivirkninger forbundet med økte rifabutinnivåer (f.eks. uveitt) anbefalt.

Sirolimus

Gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig i 16 dager) hos friske personer økte C_{max} og AUC av sirolimus (2 mg enkelt dose) med et gjennomsnitt på

henholdsvis 6,7 ganger og 8,9 ganger (intervall 3,1 til 17,5 ganger). Effekten av posakonazol på sirolimus hos pasienter er ukjent, men forventes å variere på grunn av den variable posakonazoleksponeringen hos pasienter. Samtidig administrering av posakonazol og sirolimus er ikke anbefalt og bør unngås om mulig. Dersom det vurderes som uunngåelig at de må gis sammen, anbefales meget reduserte doser av sirolimus ved oppstart av posakonazolbehandlingen og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjoner av sirolimus i blod. Sirolimuskonsentrasjonen skal måles ved oppstart, ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazolbehandling, og sirolimusdosen justeres deretter. Det bør bemerkes at forholdet mellom bunnkonsentrasjon av sirolimus og AUC endres ved samtidig administrering med posakonazol. Som et resultat kan bunnkonsentrasjoner av sirolimus som ligger innen det normale terapeutiske vinduet gi subterapeutiske nivåer. Det er derfor ønskelig med konsentrasjoner som ligger i den øvre delen av det normale terapeutiske vinduet, og man bør følge nøye med på kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vevsbiopsier.

Ciklosporin

Hos hjertetransplanterte pasienter på stabile doser av ciklosporin, førte posakonazol mikstur, suspensjon 200 mg daglig til økte konsentrasjoner av ciklosporin, noe som krevde dosereduksjon. I kliniske effektstudier ble det rapportert tilfeller av økte ciklosporinnivåer som medførte alvorlige bivirkninger, inkludert nefrotoksisitet og et dødsfall som følge av leukoencefalopati. Ved start av behandling med posakonazol hos pasienter som allerede får ciklosporin, skal ciklosporindosen reduseres (f.eks. til ca. tre fjerdedeler av gjeldende dose). Deretter skal blodnivåer av ciklosporin overvåkes nøye ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazol, og ciklosporindosen tilpasses hvis nødvendig.

Takrolimus

Posakonazol økte C_{max} og AUC av takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvekt enkeltdose) med henholdsvis 121 % og 358 %. Klinisk signifikante interaksjoner som resulterte i sykehusopphold og/eller seponering av posakonazol ble rapportert i kliniske effektstudier. Før oppstart av posakonazolbehandling hos pasienter som allerede får takrolimus, skal takrolimusdosen reduseres (f.eks. til ca. en tredjedel av gjeldende dose). Deretter skal blodnivåer av takrolimus kontrolleres nøye under administrering av begge legemidlene og ved seponering av posakonazol. Takrolimusdosen skal tilpasses hvis nødvendig.

HIV-proteasehemmere

Da HIV-proteasehemmere er CYP3A4-substrater forventes det at posakonazol øker plasmakonsentrasjonen av disse antiretrovirale midlene. Etter samtidig administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig) med atazanavir (300 mg én gang daglig) i 7 dager hos friske personer økte C_{max} og AUC for atazanavir med et gjennomsnitt på henholdsvis 2,6 ganger og 3,7 ganger (intervall 1,2 til 26 ganger). Etter samtidig administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig) med atazanavir og ritonavir (300/100 mg én gang daglig) i 7 dager hos friske personer økte C_{max} og AUC for atazanavir med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,5 ganger og 2,5 ganger (intervall 0,9 til 4,1 ganger). Tillegg av posakonazol til behandling med atazanavir eller atazanavir pluss ritonavir var forbundet med økte nivåer av bilirubin i plasma. Hyppig overvåking av bivirkninger og toksisitet relatert til antiretrovirale CYP3A4-substrater anbefales ved samtidig administrering av posakonazol.

Midazolam og andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4

I en studie på friske frivillige med posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg én gang daglig i 10 dager) økte eksponeringen (AUC) av intravenøs midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annen studie på friske frivillige med gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg to ganger daglig i 7 dager) økte C_{max} og AUC for intravenøs midazolam (0,4 mg enkelt dose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,3 og 4,6 ganger (intervall 1,7 til 6,4 ganger). Posakonazol mikstur, suspensjon 400 mg to ganger daglig i 7 dager økte C_{max} og AUC for intravenøs midazolam med henholdsvis 1,6 og 6,2 ganger (intervall 1,6 til 7,6 ganger). Begge doser med posakonazol økte C_{max} og AUC for midazolam gitt oralt (2 mg enkelt dose gitt oralt) med henholdsvis 2,2 og 4,5 ganger. I tillegg forlenget posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg eller 400 mg) gjennomsnittlig terminal halveringstid for midazolam fra ca 3-4 timer til 8-10 timer ved

samtidig administrering.

På grunn av risikoen for forlenget beroligende effekt anbefales det at dosejusteringer vurderes ved samtidig administrering av posakonazol og benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

Kalsiumkanalblokkere som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Hyppig kontroll av bivirkninger og toksisitet forbundet med kalsiumkanalblokkere anbefales ved samtidig administrering med posakonazol. Dosejustering av kalsiumkanalblokkere kan være nødvendig.

Digoksin

Administrering av andre azoler er blitt assosiert med økninger i digoksinnivåer. Posakonazol kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av digoksin, og digoksinnivåer må kontrolleres ved oppstart eller ved seponering av posakonazolbehandling.

Sulfonylurea

Glukosekonsentrasjoner ble redusert i noen friske frivillige da glipizid ble gitt samtidig med posakonazol. Kontroll av glukosekonsentrasjoner er anbefalt hos diabetespasienter.

All-trans retinsyre (ATRA) eller tretinoin

Siden ATRA metaboliseres av CYP450-enzymene i lever, særlig CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som er en sterk hemmer av CYP3A4, føre til økt eksponering for tretinoin. Dette kan resultere i økt toksisitet (spesielt hyperkalsemi). Kalsiumnivået i serum bør overvåkes og om nødvendig, bør dosejustering av tretinoin vurderes under behandling med posakonazol og i dagene etter behandling.

Venetoklaks

Sammenlignet med venetoklaks 400 mg administrert alene, økte samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, med venetoklaks 50 mg og 100 mg i 7 dager hos 12 pasienter, C_{max} til venetoklaks henholdsvis 1,6 ganger og 1,9 ganger, og AUC 1,9 - ganger og 2,4-ganger (se pkt. 4.3 og 4.4). Se preparatomtalen for venetoklaks.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon på bruk av posakonazol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen hos mennesker er ukjent.

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling. Posakonazol må ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelen til moren klart oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Posakonazol utskilles i melk hosdiegivende rotter (se pkt. 5.3). Utskillelsen av posakonazol i morsmelk hos mennesker er ikke undersøkt. Amming skal opphøre ved igangsetting av behandling med posakonazol.

Fertilitet

Posakonazol hadde ingen effekt på fertilitet hos hannrotter ved doser på opptil 180 mg/kg (1,7 ganger regimet med 400 mg to ganger daglig, basert på plasmakonsentrasjoner ved steady state hos friske frivillige) eller hos hunnrotter ved en dose på opptil 45 mg/kg (2,2 ganger regimet med 400 mg to ganger daglig). Det finnes ingen klinisk erfaring med posakonazol og effekter på

fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Noen bivirkninger (f.eks. svimmelhet, søvnighet m.fl.) som kan påvirke kjøring/bruk av maskiner har blitt rapportert ved bruk av posakonazol. Derfor bør forsiktighet utvises.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til posakonazol mikstur, suspensjon er vurdert hos > 2400 pasienter og friske frivillige som har deltatt i kliniske studier, samt ved erfaringer fra bruk etter markedsføring. De hyppigste alvorlige bivirkninger som er rapportert omfatter kvalme, oppkast, diaré, feber og forhøyet bilirubin.

Liste over bivirkninger i tabellform

Innenfor hvert organsystem er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupper: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger satt opp etter organsystem og frekvens rapportert i kliniske studier og/eller under bruk etter markedsføring*

Sykdommer i blod og lymfatiske organer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	nøytropeni trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt hemolytisk uremisk syndrom, trombotisk trombocytopen purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
Forstyrrelser i immunsystemet Mindre vanlige: Sjeldne:	allergisk reaksjon hypersensitivitetsreaksjon
Endokrine sykdommer Sjeldne:	binyreinsuffisiens, redusert gonadotropin i blodet, pseudoaldosteronisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige: Mindre vanlige:	elektrolyttforstyrrelse, anoreksi, redusert appetitt, hypokalemi, hypomagnesemi hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiatriske lidelser Mindre vanlige: Sjeldne:	unormale drømmer, forvirringstilstand, søvnforstyrrelser psykotisk lidelse, depresjon
Nevrologiske sykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	parestesi, svimmelhet, søvnighet, hodepine, dysgeusi kramper, nevropati, hypoestesi, skjelving, afasi, insomni cerebrovaskulær hendelse, encefalopati, perifer nevropati, synkope
Øyesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	tåkesyn, fotofobi, redusert synsskarphet diplopi, skotom

Sykdommer i øre og labyrint Sjeldne:	svekket hørsel
Hjertesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	lang QT-tid-syndrom ^s , unormalt elektrokardiogram ^s , palpitasjoner, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi torsades de pointes, plutselig død, ventrikulær takykardi, hjerne-respiratorisk stans, hjertesvikt, myokardinfarkt
Karsykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	hypertensjon hypotensjon, vaskulitt lungeembolisme, dyp venetrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Mindre vanlige: Sjeldne:	hoste, neseblødning, hikke, pleuritisk smerte, takypné pulmonær hypertensjon, interstitiell pneumoni, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	kvalme oppkast, kvalme, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, munntørrehet, flatulens, forstoppelse, anorektalt ubehag pankreatitt, abdominal utvidelse, enteritt, epigastrisk ubehag, oppstøt/raiping, gastroøsofageal reflukssykdom, ødem i munn gastrointestinal blødning, ileus
Sykdommer i lever og galleveier Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	forhøyede leverfunksjonstester (økt ALAT, økt ASAT, økt bilirubin, økt alkalisk fosfatase, økt GGT) hepatocellulær skade, hepatitt, gulsott, leverforstørrelse, kolestase, levertoksisitet, unormal leverfunksjon leversvikt, kolestatisk hepatitt, hepatosplenomegali, leverømhet, asteriksis
Hud- og underhudssykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	utslett, kløe munnsår, alopeci, dermatitt, erytem, petekkier Stevens-Johnsons syndrom, vesikuløst utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Mindre vanlige:	ryggsmerter, nakkesmerter, smerter i muskler og skjelett, smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier Mindre vanlige: Sjeldne:	akutt nyresvikt, nyresvikt, økt blodkreatinin renal tubulær acidose, interstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	menstruasjonsforstyrrelse brystmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	feber, asteni, tretthet ødem, smerter, frysninger, sykdomsfølelse, ubehag i brystet, legemiddelintoleranse, føle seg nervøs, slimhinnebetennelse tungeødem, ansiktsødem

Undersøkelser	
Mindre vanlige:	endrede legemiddelnivåer, redusert fosfor i blodet, unormalt røntgen av bryst

* Basert på bivirkninger observert med mikstur, suspensjon, enterotabletter, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, og enteropulver og væske til mikstur, suspensjon.

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

I forbindelse med bivirkningsovervåking av posakonazol mikstur, suspensjon etter markedsføring har man sett alvorlig leverskade med fatalt utfall (se avsnitt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres **via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

I kliniske studier har pasienter som fikk posakonazol mikstur, suspensjon i doser opp til 1600 mg/dag ikke fått bivirkninger som var forskjellig fra de rapportert hos pasienter som fikk lavere doser.

Utsiktet overdose ble sett hos en pasient som tok posakonazol mikstur, suspensjon, 1200 mg to ganger daglig i 3 dager. Ingen bivirkninger ble sett av utprøver.

Posakonazol fjernes ikke med hemodialyse. Det finnes ingen spesiell behandling ved eventuell overdosering med posakonazol. Støttebehandling kan overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, Triazol- og tetrazolderivater, ATC-

kode: J02A C04. Virkningsmekanisme

Posakonazol hemmer enzymet lanosterol-14 α -demetylase (CYP51), som katalyserer et essensielt trinn i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Posakonazol har *in vitro* vist å være aktiv mot følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* og arter av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, og *Rhizopus*. Mikrobiologiske data tyder på at posakonazol er aktiv mot *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*, men det finnes per i dag ikke tilstrekkelige kliniske data for å vurdere effekten av posakonazol på disse mikroorganismene.

Følgende *in vitro* data er tilgjengelige, men deres kliniske betydning er ukjent. I en overvåkingsstudie av > 3000 kliniske isolater av mugg fra 2010-2018, viste 90% av ikke-*Aspergillus* sopp følgende *in vitro* minste hemmende konsentrasjon (MIC): *Mucorales* spp (n=81) av 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) av 2 mg/l; *Exophiala dermatiditt* (n=15) av 0,5 mg/l, og *Purpureocillium lilacinum* (n=21) av 1 mg/l.

Resistens

Kliniske isolater med nedsatt følsomhet for posakonazol er identifisert. Den viktigste resistensmekanismen er evne til substitusjoner i målproteinet, CYP51.

Epidemiologisk cut-off (ECOFF)-verdier for *Aspergillus*-arter

ECOFF-verdiene for posakonazol, som skiller den ville populasjonstypen fra isolater med ervervet resistens, er bestemt ved EUCAST metodelære.

EUCAST ECOFF-verdier:

- *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 finnes per i dag ikke tilstrekkelige data til å bestemme kliniske verdier for *Aspergillus*-arter. ECOFF-verdier tilsvarer ikke kliniske verdier.

Verdier

MIC-verdier fra EUCAST for posakonazol [følsom (S); resistent (R)]:

- *Candida albicans*: $S \leq 0,06$ mg/l, $R > 0,06$ mg/l
- *Candida tropicalis*: $S \leq 0,06$ mg/l, $R > 0,06$ mg/l
- *Candida parapsilosis*: $S \leq 0,06$ mg/l, $R > 0,06$ mg/l
- *Candida dubliniensis*: $S \leq 0,06$ mg/l, $R > 0,06$ mg/l

Det finnes per i dag ikke tilstrekkelige data til å bestemme kliniske verdier for andre *Candida*-arter.

Kombinasjon med andre antifungale legemidler

Bruk av antifungal kombinasjonsbehandling vil ikke nedsette effekten av verken posakonazol eller andre behandlinger, men det er for tiden ingen kliniske bevis for at kombinasjonsbehandling vil gi et økt utbytte.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Et samsvar mellom total legemiddeleksponering delt på MIC (AUC/MIC) og klinisk resultat er sett. Det kritiske forholdet for pasienter med *Aspergillus*-infeksjoner var ~ 200 . Det er spesielt viktig å prøve å sikre seg at maksimale plasmanivåer oppnås hos pasienter som er smittet med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 angående anbefalte doseregimer og effekten mat har på absorpsjonen).

Klinisk erfaring

Oppsummering av studier med posakonazol mikstur, suspensjon

Invasiv aspergillose

Posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser gitt oralt ble evaluert for behandlingen av invasiv aspergillose hos pasienter med en sykdom motstandsdyktig mot amfotericin B (inkludert liposomale formuleringer) eller itraconazol eller hos pasienter som ikke tolererte disse legemidlene i en ikke-komparativ "salvage therapy"-studie (studie 0041). Kliniske resultater ble sammenlignet med de i en ekstern kontrollgruppe tatt ut fra en retrospektiv gjennomgang av medisinske journaler. Den eksterne kontrollgruppen inkluderte 86 pasienter som fikk tilgjengelig behandling (som over) for det meste på samme tid og samme sted som pasientene behandlet med posakonazol. De fleste aspergillose-tilfellene var å betrakte som motstandsdyktige mot tidligere behandling i både posakonazolgruppen (88 %) og i den eksterne kontrollgruppen (79 %).

Som vist i tabell 3, ble en vellykket respons (fullstendig eller delvis løsning) ved slutten av

behandlingen sett i 42 % av de posakonazolbehandlede pasientene sammenlignet med 26 % i den eksterne kontrollgruppen. Dette var imidlertid ikke en prospektiv, randomisert kontrollert studie, så alle sammenligninger med den eksterne kontrollgruppen må vurderes med forsiktighet.

Tabell 3. Total effekt av posakonazol mikstur, suspensjon etter avsluttet behandling for invasiv aspergillose sammenlignet med en ekstern kontrollgruppe

	Posakonazol mikstur, suspensjon	Ekstern kontrollgruppe
Total Respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Resultat i forhold til arter		
Alle er mykologisk bekreftet		
<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 Inkluderer andre mindre vanlige arter eller ukjente arter

Fusarium spp.

11 av 24 pasienter med bevist eller sannsynlig fusariose ble tilfredsstillende behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 124 dager og opp til 212 dager. Av 18 pasienter som ikke tolererte eller hadde infeksjoner som var motstandsdyktige mot amfotericin B eller itraconazol, ble syv pasienter klassifiserte som respondere.

Kromoblastmykose/mycetom

9 av 11 pasienter ble tilfredsstillende behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 268 dager og opp til 377 dager. Fem av disse pasientene hadde kromoblastmykose på grunn av *Fonsecaea pedrosoi* og 4 hadde mycetom, mest på grunn av *Madurella*-arter.

Koksidioidomykose

11 av 16 pasienter ble tilfredsstillende behandlet (ved avsluttet behandling fullstendig eller delvis bortfall av tegn og symptomer til stede ved baseline) med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 296 dager og opp til 460 dager.

Behandling av azolømfintlig orofaryngeal candidiasis (OPC)

En randomisert, evaluatorblindet, kontrollert studie ble gjort med hivinfiserte pasienter med azolømfintlig orofaryngeal candidiasis (de fleste av pasientene hadde *C. albicans* isolert ved baseline). Den primære effektvariabelen var klinisk fremgang (definert som helbredelse eller forbedring) etter

14 dagers behandling. Pasientene ble behandlet med posakonazol eller flukonazol mikstur (både posakonazol og flukonazol ble gitt som følger: 100 mg to ganger daglig i én dag, deretter 100 mg én gang daglig i 13 dager).

Den kliniske responsen fra ovenstående studie vises i tabell 4 under. Posakonazol viste seg ikke dårligere enn flukonazol med hensyn til klinisk fremgang ved dag 14 og 4 uker etter avsluttet behandling.

Tabell 4. Klinisk fremgang ved orofaryngeal candidiasis

Endepunkt	Posakonazol	Flukonazol
-----------	-------------	------------

Klinisk fremgang ved dag 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinisk fremgang 4 uker etter avsluttet behandling	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinisk fremgang var definert som antall tilfeller med en klinisk respons (helbredelse eller bedring) delt med totalt antall tilfeller kvalifisert for analyse.

Profylakse mot invasive soppinfeksjoner (IFIs) (studie 316 og 1899)

To randomiserte, kontrollerte profylaksestudier ble gjort blant pasienter med høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner.

Studie 316 var en randomisert, dobbeltblind studie der det ble gitt posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol kapsler (400 mg én gang daglig) til allogene mottakere av hematopoetiske stamcelletransplantat med transplantat-mot-vert reaksjon (GVHD). Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 16 uker etter randomisering, bestemt av et uavhengig blindet eksternt ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomsten av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden (første til siste dose studiemedisin + 7 dager).

Majoriteten (377/600, [63 %]) av inkluderte pasienter hadde Akutt grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv (195/600, [32,5 %]) GVHD ved studiens start. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 80 dager for posakonazol og 77 dager for flukonazol.

Studie 1899 var en randomisert, evaluatorblindet studie med posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol mikstur (400 mg én gang daglig) eller itraconazol mikstur (200 mg

to ganger daglig) gitt til pasienter med nøytropeni som ble behandlet med cytotoksisk kjemoterapi mot akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden, bestemt av et eksternt uavhengig blindet ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 100 dager etter randomisering. Ny diagnose av akutt myelogen leukemi var den mest vanlige underliggende

tilstanden (435/602, [72 %]). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 29 dager for posakonazol og 25 dager for flukonazol/itraconazol.

I begge profylaksestudiene var aspergillose den mest vanlige gjennombruddsinfeksjonen. Se tabell 5 og 6 for resultater fra begge studier. Det var færre gjennombruddsinfeksjoner av typen *Aspergillus* hos pasienter som fikk posakonazolprofylakse sammenlignet med kontrollpasienter.

Tabell 5. Resultat fra kliniske studier ved profylakse av invasive soppinfeksjoner

Studie	Posakonazol mikstur, suspensjon	Kontroll ^a	P-verdi
Andel (%) av pasienter med bekreftede/mulige IFIs			
Behandlingsperiode^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Bestemt tidsperiode^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: I 1899 var dette perioden fra randomisering til siste dose av studiemedisin pluss 7 dager; i 316 var det perioden fra første dose til siste dose av studiemedisinen pluss 7 dager.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dager etter randomisering; i 316 var det perioden fra baseline-dagen til dag 111 etter baseline.

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

Tabell 6. Resultat fra kliniske studier ved profylakse av invasive soppinfeksjoner

Studie	Posakonazol mikstur, suspensjon	Kontroll ^a
Andel (%) av pasienter med bekreftet/mulig aspergillose		
Behandlingsperiode^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Bestemt tidsperiode^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 dette perioden fra randomisering til siste dose av studiemedisin pluss 7 dager; i 316 var det perioden fra første dose til siste dose av studiemedisinen pluss 7 dager.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dager etter randomisering; i 316 var det perioden fra baseline-dagen til dag 111 etter baseline.

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

I studie 1899 ble det observert en signifikant nedgang i alle dødsårsaker i favør av posakonazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Basert på Kaplan-Meier-estimer var sannsynligheten for å overleve opp til dag 100 etter randomisering signifikant høyere for mottakere av posakonazol. Denne overlevelsesfordelen kom frem når analysen tok i betraktning alle dødsårsaker (p= 0,0354) og IFI-relaterte dødsfall (p = 0,0209).

I studie 316 var total dødelighet lik (POS, 25 %; FLU, 28 %); imidlertid var andelen IFI-relaterte dødstilfeller signifikant lavere i POS-gruppen (4/301) sammenlignet med FLU-gruppen (12/299; p= 0,0413).

Pediatrisk populasjon

Ingen dose med posakonazol mikstur, suspensjon kan anbefales til barn. Imidlertid er sikkerhet og effekt av andre formuleringer av posakonazol (posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon: posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) fastslått hos barn fra 2 år og opp til 18 år. Se preparatomtalene for ytterligere informasjon.

Evaluerings av elektrokardiogram

Flere tidsavpassende EKG-er ble samlet over en periode på 12 timer før og under administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig med fettrikt måltid) fra 173 friske frivillige menn og kvinner fra 18 til 85 år. Ingen klinisk relevante endringer i gjennomsnittlig QTc (Fridericia)- intervall fra baseline ble sett.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Posakonazol absorberes med en median T_{max} på 3 timer (gitt med måltid). Farmakokinetikken til posakonazol er lineær ved enkel og flerdoseadministrering opp til 800 mg når det tas sammen med et fettrikt måltid. Ingen ytterligere økning i eksponering ble sett når doser over 800 mg daglig ble gitt til pasienter og friske frivillige. I fastende tilstand økte AUC mindre i forhold til doser over 200 mg. Hos fastende friske frivillige viste det seg at eksponeringen av posakonazol økte 2,6 ganger ved å dele den totale daglige dosen (800 mg) til 200 mg fire ganger daglig sammenlignet med 400 mg to ganger daglig.

Effekten av mat på oral absorpsjon hos friske frivillige

Absorpsjonen av posakonazol økte signifikant da posakonazol 400 mg (én gang daglig) ble administrert under og rett etter konsumering av et fettrikt måltid (~ 50 gram fett) sammenlignet med administrering før et måltid; C_{max} og AUC økte med henholdsvis ca. 330 % og 360 %. AUC av posakonazol er: 4 ganger større når det gis med et fettrikt måltid (~ 50 gram fett) og ca. 2,6 ganger større når det gis sammen med et måltid med lavt fettinnhold eller næringsdrikk (14 gram fett) sammenlignet med fastende tilstand (se pkt. 4.2 og 4.5).

Distribusjon

Posakonazol absorberes og elimineres sakte og har et stort tilsynelatende distribusjonsvolum (1774 liter), og har høy proteinbinding (> 98 %), hovedsakelig til serumalbumin.

Biotransformasjon

Posakonazol har ingen sirkulerende hovedmetabolitter og konsentrasjonen av disse endres mest sannsynlig ikke av hemmere av CYP450-enzymmer. Av de sirkulerende metabolittene er flertallet glukuronidkonjugater av posakonazol og kun små mengder av oksidative (CYP450-medierte) metabolitter er sett. De utskilte metabolittene i urin og feces tilsvarer ca. 17 % av den administrerte radiomerkede dosen.

Eliminasjon

Posakonazol elimineres sakte med en gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 35 timer (fra 20 til 66 timer). Etter administrering av ^{14}C -posakonazol, ble radioaktivitet hovedsakelig gjenfunnet i feces (77 % av den radiomerkede dosen) hvorav hovedkomponenten var utgangsstoffet (66 % av den radiomerkede dosen). Nyreclearance er en mindre eliminasjonsvei der 14 % av den radiomerkede dosen ble utskilt i urinen (< 0,2 % av den radiomerkede dosen er utgangsstoffet). Steady state oppnås etter 7 til 10 dager med flerdoseadministrering.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Barn (< 18 år)

Etter administrering av 800 mg posakonazol per dag som delt dose for behandling av invasive soppinfeksjoner, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i plasma hos 12 pasienter i alderen 8-17 år (776 ng/ml) lik konsentrasjonen hos 194 pasienter i alderen 18-64 år (817 ng/ml). I profylaksestudiene hos ti ungdommer (13-17 år) var gjennomsnittlig konsentrasjon (C_{av}) av posakonazol ved steady state sammenlignbar med C_{av} hos voksne (≥ 18 år). I en studie hos 136 nøytropene pediatrike pasienter i alderen 11 måneder – 17 år, som ble behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon i doser på opptil 18 mg/kg/dag fordelt på 3 doser daglig, oppnådde omtrent 50 % det prespesifiserte målet (gjennomsnittlig konsentrasjon [C_{av}] mellom 500 ng/ml – 2500 ng/ml på Dag 7). Eksponeringene tenderte generelt til å være høyere hos eldre pasienter (7 til < 18 år) enn hos yngre pasienter (2 til < 7 år).

Kjønn

Farmakokinetikken til posakonazol er sammenlignbar hos menn og kvinner.

Eldre

En økning i C_{max} (26 %) og AUC (29 %) ble sett hos eldre pasienter (24 pasienter ≥ 65 år) sammenlignet med yngre pasienter (24 pasienter 18-45 år). Likevel, i kliniske effektstudier var sikkerhetsprofilen for posakonazol lik for unge og eldre pasienter.

Etnisitet

Det var en liten reduksjon (16 %) i AUC og C_{max} av posakonazol mikstur, suspensjon hos pasienter med afrikansk opprinnelse i forhold til kaukasiske pasienter. Sikkerhetsprofilen til posakonazol mellom pasienter med afrikansk opprinnelse og kaukasiske pasienter var likevel lik.

Vekt

Den populasjonsfarmakokinetiske modellen av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tabletter indikerer at posakonazol clearance er relatert til vekt. Hos pasienter

> 120 kg reduseres C_{av} med 25 % og hos pasienter < 50 kg økes C_{av} med 19 %.

Grundlig monitorering for

gjennombruddsinfeksjoner av sopp er derfor anbefalt hos pasienter som veier mer enn 120 kg.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter enkeltdoseadministrering av posakonazol mikstur, suspensjon var det ingen effekt av lett og

moderat nedsatt nyrefunksjon ($n=18$, $Cl_{CR} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) på farmakokinetikken til

posakonazol. Dosejustering er derfor ikke påkrevd. Hos pasienter med alvorlig nedsatt

nyrefunksjon ($n=6$, Cl_{CR}

< 20 ml/min/1,73 m²) var AUC av posakonazol høyst variabel [> 96 % KV (varianskoeffisient)]

sammenlignet med andre nyregrupper [< 40 % KV]. Siden den renale utskillelsen av posakonazol

ikke er signifikant, forventes det likevel ikke at alvorlig nedsatt nyrefunksjon har en effekt på

farmakokinetikken til posakonazol, og ingen dosejustering er anbefalt. Posakonazol fjernes ikke

ved hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkelt oral dose på 400 mg posakonazol mikstur, suspensjon til pasienter med lett (Child-

Pugh klassifisering A), moderat (Child-Pugh klassifisering B) eller alvorlig (Child-Pugh

klassifisering

C) leversykdom (seks per gruppe) var gjennomsnittlig AUC 1,3 til 1,6-ganger høyere

sammenlignet med AUC i forhold til kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Frie

konsentrasjoner ble ikke fastslått og det kan ikke utelukkes at det er en større økning i ubundet

posakonazoleksponering enn den observerte 60 % økningen i total AUC.

Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) ble forlenget fra ca.

27 timer i kontrollgruppen til ~43 timer i gruppene med nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering

er anbefalt hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon, men forsiktighet anbefales på

grunn av mulighet for høyere plasmaeksponering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som for andre azolsoppmidler, er effekter relatert til hemming av steroidhormonsyntese sett i

toksisitetsstudier med gjentatte doser av posakonazol. Adrenale suppressive effekter ble sett i

toksisitetsstudier hos rotter og hunder ved eksponering lik eller større enn de som ble oppnådd

ved terapeutiske doser hos mennesker.

Akkumulering av fosfolipider i nevroner hos hunder ble observert ved dosering i ≥ 3 måneder ved

lavere systemisk eksponering enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker.

Dette ble ikke sett hos aper ved dosering i ett år. I 12-måneders nevrotoksisitetsstudier hos

hunder og aper, ble ingen funksjonelle effekter sett i det sentrale eller perifere nervesystemet ved

systemisk eksponering større enn de som ble oppnådd terapeutisk.

Akkumulering av fosfolipider i lungene som resulterte i dilatering og obstruksjon av alveolene ble

sett i en 2-års- studie hos rotter. Disse funnene indikerer nødvendigvis ikke et potensial for

funksjonelle endringer hos mennesker.

Ingen effekter på elektrokardiogram, inkludert QT- og QTc-intervaller, ble sett i en

sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos aper ved systemisk eksponering 4,6

ganger større enn konsentrasjonen som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker.

Ekkokardiografi ga ingen indikasjon på hjertedekompensasjon i en sikkerhetsfarmakologisk studie

med gjentatte doser hos rotter ved systemisk eksponering 1,4 ganger større enn den som ble

oppnådd terapeutisk. Økt systolisk og arterielt blodtrykk (opp til 29 mm-Hg) ble sett hos rotter og

aper ved systemisk eksponering henholdsvis 1,4 ganger og 4,6 ganger større enn den som ble

oppnådd med terapeutiske doser hos mennesker.

Reproduksjons-, peri- og postnatale utviklingsstudier ble gjennomført hos rotter. Ved eksponeringer

lavere enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker, førte posakonazol til

skjelettendringer og misdannelser, vanskelig fødsel, forlenget svangerskap, redusert

gjennomsnittsstørrelse på kullet og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posakonazol embryotoksisk ved eksponering større enn den som ble oppnådd ved terapeutiske doser. Som for andre antimykotiske azolforbindelser, ble disse effektene på reproduksjonen antatt å være forårsaket av en behandlingsrelatert effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var ikke gentoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Karsinogenitetstudier indikerte ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogolglyserolhydroksystearat
Natriumsitratdihydrat
Sitronsyremonohydrat
Simetikonemulsjon (som inneholder polydimetylsiloksan, polyetylen glykolsorbitantristearat, metylcellulose, silikagel, polyetylen glykolstearat, sorbinsyre (E 200), benzosyre (E 210) og svovelsyre (E 513))
Xantangummi (E 415)
Natriumbenzoat (E 211)
Flytende glukose
Titandioksid (E 171)
Jordbærsmak (som inneholder propylenglykol)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder
Etter første åpning av flasken: 30 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Primæremballasjen er en ravgul glassflaske (type III) lukket med en barnesikker og manipuleringssikker polypropylenkork. Den fylte og forseglede flasken er pakket i en eske med en gradinndelt måleskje av polystyren (2,5 ml og 5 ml) for dispensering og administrering av miksturen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1380/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 25. juli 2019

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

SPANIA

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

MALTA

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml mikstur, suspensjon
posakonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 40 mg posakonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder glukose, natriumbenzoat (E 211), benzosyre (E 210) og propylenglykol (E 1520).

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon
105 ml
Måleskje

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Ristes godt før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Posaconazol mikstur og posakonazol tabletter skal IKKE brukes om hverandre.

8. UTLØPSDATO

EXP
Kastes 30 dager etter åpning.
Åpningsdato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1380/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Posaconazole AHCL

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART
FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml mikstur, suspensjon
posakonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 40 mg posakonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder glukose, natriumbenzoat (E 211), benzosyre (E 210) og propylenglykol (E 1520).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon
105 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Ristes godt før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Kastes 30 dager etter åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Accord Healthcare S.L.U.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/19/1380/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Posaconazole AHCL 40 mg/ml mikstur, suspensjon posakonazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Posaconazole AHCL er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Posaconazole AHCL
3. Hvordan du bruker Posaconazole AHCL
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Posaconazole AHCL
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Posaconazole AHCL er og hva det brukes mot

Posaconazole AHCL inneholder et legemiddel som heter posakonazol. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles “antifungale” legemidler. Det brukes til å forebygge og behandle mange ulike soppinfeksjoner.

Dette legemidlet virker ved å drepe eller stoppe veksten av noen typer sopp som kan forårsake infeksjoner hos mennesker.

Posaconazole AHCL kan brukes til voksne for å behandle følgende typer soppinfeksjoner når andre soppdrepende legemidler ikke virker eller du har måttet slutte å ta dem:

- infeksjoner forårsaket av sopp fra *Aspergillus*-familien som ikke er blitt bedre ved behandling med soppmidlene amfotericin B eller itraconazol eller når behandling med disse legemidlene måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av sopp fra *Fusarium*-familien som ikke er blitt bedre ved behandling med amfotericin B eller når amfotericin B måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av sopp som gir tilstanden kromblastmykose og mycetom som ikke er blitt bedre ved behandling med itraconazol eller når itraconazolbehandling måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av en sopp kalt *Coccidioides* som ikke er blitt bedre ved behandling med en eller flere av amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller når behandling med disse legemidlene måtte avsluttes,
- infeksjoner i munn eller svelg (kjent som trøske) fremkalt av soppen *Candida*, som ikke har blitt behandlet tidligere.

Dette legemidlet kan også brukes for å forebygge soppinfeksjoner hos voksne pasienter med høy risiko for å få soppinfeksjoner, som:

- pasienter som har et svakt immunsystem som følge av kjemoterapi mot “akutt myelogen leukemi” (AML) eller “myelodysplastisk syndrom” (MDS)
- pasienter som får “høydose immunsuppressiv behandling” etter “hematopoetisk stamcelletransplantasjon” (HSCT).

2. Hva du må vite før du bruker Posaconazole AHCL

Bruk ikke Posaconazole AHCL:

- dersom du er allergisk overfor posakonazol eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du bruker terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, noen legemidler som inneholder “ergotalkaloider”, som ergotamin eller dihydroergotamin, eller et “statin” som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- dersom du nettopp har begynt å ta venetoklaks eller venetoklaksdosen din økes sakte under behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Bruk ikke Posaconazole AHCL dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, rådfør deg med lege eller apotek før du tar Posaconazole AHCL.

Se avsnittet ”Andre legemidler og Posaconazole AHCL” nedenfor for ytterligere informasjon, samt informasjon om andre legemidler som kan interagere med Posaconazole AHCL.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar Posaconazole AHCL:

- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på et annet legemiddel mot sopp som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol og vorikonazol.
- dersom du har eller noen gang har hatt leverproblemer. Du kan ha behov for å ta blodprøver mens du bruker dette legemidlet.
- dersom du utvikler alvorlig diaré eller oppkast da disse tilstandene kan begrense effektiviteten av dette legemidlet.
- dersom du har en unormal hjerterytme (EKG) som viser et problem kalt langt QTc-intervall
- dersom du har en svakhet i hjertemuskelen eller hjertesvikt
- dersom du har en veldig langsom hjerterytme
- dersom du har en hjerterytmeforstyrrelse
- dersom du har problemer med mengden av kalium, magnesium eller kalsium i blodet
- dersom du får vinkristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (legemidler til behandling av kreft).
- får venetoklaks (et legemiddel som brukes mot kreft).

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar Posaconazole AHCL dersom noe av dette gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Dersom du utvikler alvorlig diaré eller oppkast (er uvel) mens du bruker Posaconazole AHCL, kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart, da dette kan føre til at legemidlet ikke fungerer optimalt. Se avsnitt 4 for ytterligere informasjon.

Barn

Posaconazole AHCL mikstur, suspensjon skal ikke brukes av barn og ungdom (17 år og yngre).

Andre legemidler og Posaconazole AHCL

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Posaconazole AHCL hvis du bruker noen av følgende:

- terfenadin (brukes mot allergi)
- astemizol (brukes mot allergi)
- cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- pimozid (brukes ved symptomer på Tourettes syndrom og psykisk sykdom)
- halofantrin (brukes mot malaria)
- kinidin (brukes ved unormal hjerterytme).

Posaconazole AHCL kan øke mengden av disse legemidlene i blodet, noe som kan føre til svært

alvorlige forandringer i hjerterytmen.

legemidler som inneholder “ergotalkaloider”, som ergotamin eller dihydroergotamin, som brukes til behandling av migrene. Posaconazole AHCL kan øke mengden av disse legemidlene i blodet, noe som kan føre til en alvorlig reduksjon av blodtilførsel til fingre eller tær og som kan forårsake skade.

- et “statin” som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som brukes til behandling av høyt kolesterol.
- venetoklaks når det brukes i starten av behandlingen av en type kreft, kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bruk ikke Posaconazole AHCL dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Andre legemidler

Se på listen angitt ovenfor over legemidler du ikke må ta når du bruker Posaconazole AHCL. I tillegg til legemidlene nevnt over, er det andre legemidler som medfører risiko for rytmeproblemer som kan bli større når de tas med Posaconazole AHCL. Fortell legen din om alle legemidlene du tar (reseptpliktige og reseptfrie).

Noen legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av Posaconazole AHCL gjennom å øke mengden Posaconazole AHCL i blodet.

Følgende legemidler kan nedsette effekten av Posaconazole AHCL ved å redusere mengden av Posaconazole AHCL i blodet:

- rifabutin og rifampicin (brukes ved visse infeksjoner). Dersom du allerede bruker rifabutin, trenger du å få tatt en blodprøve og du må være oppmerksom på enkelte mulige bivirkninger av rifabutin.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon (brukes for å behandle eller forhindre epileptiske anfall).
- efavirenz og fosamprenavir, til behandling av hivinfeksjon.
- legemidler som brukes for å redusere magesyre slik som cimetidin og ranitidin eller omeprazol og lignende legemidler som kalles protonpumpehemmere.

Posaconazole AHCL kan eventuelt øke risikoen for bivirkninger av noen andre legemidler gjennom å øke mengden av disse legemidlene i blodet. Disse legemidlene inkluderer:

- vinkristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (brukes til å behandle kreft)
- venetoklaks (et legemiddel som brukes mot kreft)
- ciklosporin (brukes under eller etter transplantasjonskirurgi)
- takrolimus og sirolimus (brukes under eller etter transplantasjonskirurgi)
- rifabutin (brukes ved visse infeksjoner)
- legemidler som brukes til å behandle hiv kalt proteasehemmere (inkludert lopinavir og atazanavir som gis med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andre “benzodiazepiner” (brukes som beroligende eller som muskelavslappende)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andre “kalsiumkanalblokkere” (brukes mot høyt blodtrykk)
- digoksin (brukes ved hjertesvikt)
- glipizid eller andre “sulfonylhøye”-midler (brukes ved for høyt blodsukker)
- all-trans retinsyre (ATRA), også kalt tretinoin (brukes til å behandle visse typer blodkreft).

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Posaconazole AHCL dersom noe av dette gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Inntak av Posaconazole AHCL sammen med mat og drikke

For å bedre opptaket av posakonazol, bør det når det er mulig tas under eller rett etter et måltid eller en næringsdrikk (se avsnitt 3 ”Hvordan du bruker Posaconazole AHCL”). Det finnes ingen

informasjon om effekten av alkohol på posakonazol.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Bruk ikke Posaconazole AHCL hvis du er gravid hvis ikke legen din har bedt deg gjøre det.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikkert prevensjonsmiddel når du tar dette legemidlet. Kontakt legen din umiddelbart hvis du blir gravid mens du tar Posaconazole AHCL. Du skal ikke amme mens du bruker Posaconazole AHCL da små mengder kan utskilles i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svimmel, søvnig eller ha tåkesyn mens du bruker Posaconazole AHCL, noe som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Du må ikke kjøre bil eller bruke noen verktøy eller maskiner dersom dette oppstår, og kontakt legen din.

Posaconazole AHCL inneholder glukose

Posaconazole AHCL inneholder ca. 1,75 g glukose per 5 ml mikstur. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Posaconazole AHCL inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. 5 ml suspensjon, og er så godt som "natriumfritt".

Posaconazole AHCL inneholder propylenglykol

Dette legemidlet inneholder opptil 5,2 mg propylenglykol (E 1520) per 5 ml suspensjon.

Posaconazole AHCL inneholder natriumbenzoat

Dette legemidlet inneholder 11,4 mg natriumbenzoat (E 211) i hver 5 ml suspensjon.

Posaconazole AHCL inneholder benzosyre

Dette legemidlet inneholder opptil 0,114 mg benzosyre (E 210) i hver 5 ml suspensjon.

3. Hvordan du bruker Posaconazole AHCL

Ikke bytt mellom posakonazol mikstur, suspensjon og posakonazol tabletter eller posakonazol enteromikstur, suspensjon uten å snakke med legen din eller apoteket, fordi et slikt bytte kan medføre uteblitt effekt eller en økt risiko for bivirkninger.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen vil kontrollere responsen og tilstanden din for å bestemme hvor lenge Posaconazole AHCL skal gis og om det er nødvendig med endringer i den daglige dosen.

Tabellen nedenfor viser den anbefalte dosen og behandlingsvarigheten som avhenger av hvilken type infeksjon du har og som kan tilpasses individuelt for deg av legen din. Ikke tilpass dosen selv eller endre behandlingsregimet før du har snakket med legen din.

Når det er mulig bør du ta posakonazol under eller umiddelbart etter inntak av mat eller en næringsdrikk.

Indikasjon	Anbefalt dose og behandlingsvarighet
Behandling av motstandsdyktige soppinfeksjoner (<i>invasiv Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Kromoblastmykose</i> / <i>Mycetom</i> <i>Koksidoidomykose</i>)	Den anbefalte dosen er 200 mg (én 5 ml skje) fire ganger daglig. Alternativt, hvis legen din anbefaler det kan du ta 400 mg (to 5 ml skjeer) to ganger daglig forutsatt at du kan ta begge doser under eller etter et måltid eller næringsdrikk.
Førstegangsbehandling av trøske	På første behandlingsdag, ta 200 mg (én 5 ml skje) én gang. Etter første dag, ta 100 mg (2,5 ml) én gang daglig.

Dersom du tar for mye av Posaconazole AHCL

Dersom du er bekymret for at du kan ha tatt for mye, kontakt legen din eller helsepersonell umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Posaconazole AHCL

Dersom du har glemt en dose, ta den så fort som mulig og fortsett som før. Dersom det imidlertid nesten er tid for din neste dose, ta dosen til avtalt tidspunkt. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger - du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling:

- kvalme eller oppkast (føler deg eller er uvel), diaré
- tegn på leverproblemer – inkluderer gulhet i huden eller det hvite i øynene, uvanlig mørk urin eller blek avføring, følelse av uvelhet uten grunn, mageproblemer, tap av appetitt eller uvanlig tretthet og slapphet, en økning i antall leverenzymer påvist ved blodprøver
- allergisk reaksjon

Andre bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Vanlige: følgende kan påvirke opp til 1 av 10 personer:

- endring av saltnivå i blodet påvist ved blodprøver – inkluderer tegn som følelse av forvirring eller svakhet
- unormal følelse i huden, som nummenhet, kribling, kløe, krypende følelse, prikking eller brennende følelse
- hodepine
- lavt kaliumnivå – påvist ved blodprøver
- lavt magnesiumnivå – påvist ved blodprøver
- høyt blodtrykk
- tap av appetitt, magesmerter eller urolig mage, luft i magen, munntørrehet, smaksforandringer
- halsbrann (en brennende følelse i brystet som stiger opp til halsen)
- lavt antall “nøytrofile”, en type hvite blodceller (nøytropeni) – kan føre til økt risiko for infeksjoner og kan påvises ved blodprøver
- feber
- følelse av svakhet, svimmelhet, slapphet eller søvnighet
- utslett
- kløe
- forstoppelse
- ubehag i endetarmen

Mindre vanlige: følgende kan påvirke opp til 1 av 100 personer

- anemi – inkluderer tegn som hodepine, følelse av slapphet eller svimmelhet, være andpusten eller blek og ha lavt hemoglobinnivå påvist ved blodprøver
- lavt antall blodplater (trombocytopeni) påvist ved blodprøver – kan føre til blødninger
- lavt antall “leukocytter”, en type hvite blodceller (leukopeni) påvist ved blodprøver – kan

- føre til økt risiko for infeksjoner
- økt antall “eosinofile”, en type hvite blodceller (eosinofili) – kan opptre hvis du har betennelse
- betennelse i blodkar
- problemer med hjerterytmen
- anfall (kramper)
- nerveskader (nevropati)
- unormal hjerterytme – påvist ved en hjerteundersøkelse (EKG), hjertebank, langsam eller rask hjerterytme, høyt eller lavt blodtrykk
- lavt blodtrykk
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) – kan føre til alvorlige magesmerter
- avbrutt oksygentilførsel til milten (miltinfarkt) – kan føre til alvorlige magesmerter
- alvorlige nyreproblemer – inkluderer tegn som mer eller mindre vannlatning, med uvanlig farge på urinen
- høyt kreatininnivå i blodet – påvist ved blodprøver
- hoste, hikke
- neseblødninger
- alvorlig skarp brystsmerte ved innpust (“pleurittisk” smerte)
- opphovning av lymfekjerner (lymfadenopati)
- redusert følsomhet, særlig i huden
- skjelving
- høyt eller lavt blodsukkernivå
- tåkesyn, lysfølsomhet
- hårtap (alopesi)
- munnsår
- skjelving, generell følelse av uvelhet
- smerter, rygg- eller nakkesmerter, smerter i armer eller bein
- ansamling av vann i kroppen (ødem)
- menstruasjonsproblemer (unormal vaginal blødning)
- manglende evne til å sove (søvnløshet)
- helt eller delvis vansker med å snakke
- hevelse i munnen
- unormale drømmer eller vanskelig å sove
- problemer med koordinering og balanse
- slimhinnebetennelse
- nesetetthet
- pusteproblemer
- ubehag i brystet
- følelse av oppblåsthet
- lett til alvorlig kvalme, oppkast, kramper og diaré, vanligvis forårsaket av et virus, magesmerter
- raping
- føle seg nervøs

Sjeldne: følgende kan påvirke opp til 1 av 1000 personer

- lungebetennelse – inkluderer tegn som kortpustethet og produksjon av misfarget slim
- høyt blodtrykk i blodårene i lungene (pulmonal hypertensjon) kan føre til alvorlig skade på lungene og hjertet
- blodproblemer som uvanlig blodlevring eller langvarig blødning
- alvorlig allergisk reaksjon, inkludert utbredt sviende utslett og hudavskalling
- psykiske problemer, som å høre stemmer eller se ting som ikke eksisterer
- besvimelse
- problemer med å tenke eller snakke, ha rykninger, særlig i hendene, som du ikke kan kontrollere
- hjerneslag – inkluderer tegn som smerter, svakhet, nummenhet eller kribling i armer og bein
- har en blind eller mørk flekk i synsfeltet

- hjertesvikt eller hjerteinfarkt som kan føre til at hjertet stopper å slå og dødsfall, hjerterytmeproblemer med plutselig dødsfall
- blodpropper i bena (dyp venetrombose) – inkluderer tegn som intense smerter eller hevelse i bena
- blodpropper i lungene (lungeemboli) – inkluderer tegn som kortpustethet eller smerter ved pusting
- blødninger i mage eller tarm – inkluderer tegn som blodig oppkast eller blod i avføringen
- en blokkering i tarmen (intestinal obstruksjon), spesielt i “ileum”. Blokkeringen vil forhindre tarminnholdet fra å passere igjennom til nedre del av tarmen – inkluderer tegn som oppblåst følelse, oppkast, alvorlig forstoppelse, tap av matlyst og kramper
- “hemolytisk uremisk syndrom” når røde blodceller sprekker (hemolyse), som kan oppstå med eller uten nyresvikt
- “pancytopeni” et lavt antall blodceller (røde og hvite blodlegemer og blodplater) påvist ved blodprøver
- store lilla flekker i huden (trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hevelse i ansikt eller tunge
- depresjon
- dobbeltsyn
- bryst smerter
- binyrer som ikke fungerer optimalt – kan føre til svakhet, tretthet, tap av matlyst, misfarging av huden
- hypofyse som ikke fungerer optimalt – kan føre til lave blodnivåer av enkelte hormoner som påvirker funksjonen av de mannlige og kvinnelige kjønnsorganer
- problemer med hørselen
- pseudoaldosteronisme, som resulterer i høyt blodtrykk med et lavt kaliumnivå (påvist ved blodprøver).

Ikke kjent: frekvens kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data

- noen pasienter har også rapportert at de føler seg forvirret etter å ha tatt Posaconazole AHCL.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Posaconazole AHCL

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Dersom du har mikstur igjen i flasken mer enn 30 dager etter åpning, skal du ikke bruke legemidlet. Returner flasken med rester til apoteket.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Posaconazole AHCL

- Virkestoff er posakonazol. Hver milliliter mikstur inneholder 40 milligram

- posakonazol.
- Andre innholdsstoffer er makrogolglyserolhydroksystearat, natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat, simetikonemulsjon (som inneholder polydimetylsiloksan, polyetylenglykolsorbitantristearat, metylcellulose, silikagel, polyetylenglykolstearat, sorbinsyre (E 200), benzosyre (E 210) og svovelsyre (E 513)), xantangummi (E 415), natriumbenzoat (E 211), flytende glukose, glyserol (E 422), titandioksid (E 171), jordbærsmak (som inneholder propylenglykol) og rensset vann.

Hvordan Posaconazole AHCL ser ut og innholdet i pakningen

Posaconazole AHCL er en hvit til gråhvit, frittflytende mikstur, pakket i en ravgul glassflaske. En måleskje følger med hver flaske for å måle doser på 2,5 ml og 5 ml av miksturen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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
Spania

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.