

 15. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Posaconazole "Stada", enterotabletter**

**0. D.SP.NR.**

 30575

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Posaconazole "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver enterotablet indeholder 100 mg posaconazol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Enterotabletter

Gul, kapselformet tablet, der er ca. 17,5 mm lang og 6,7 mm bred, mærket med "100p" på den ene side og plan på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Posaconazole "Stada" er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos voksne

(se pkt. 4.2 og 5.1):

* Invasiv aspergillose

Posaconazole Stada er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos pædiatriske patienter fra 2 år, der vejer mere end 40 kg og voksne (se pkt. 4.2. og 5.1):

* Invasiv aspergillose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B eller itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler;
* Fusariose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for amphotericin B;
* Chromoblastomykose og mycetoma hos patienter med sygdom, hvor behandling med itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for itraconazol;
* Coccidioidomykose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B, itraconazol eller fluconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler.

Utilstrækkelig behandling defineres som progression af en infektion eller mangel på bedring efter mindst 7 dages terapeutiske doser af effektiv behandling med antimykotika.

Posaconazole "Stada" er også indiceret til forebyggelse af invasive svampeinfektioner hos

følgende pædiatriske patienter fra 2 år, der vejer mere end 40 kg og voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

* Patienter, der får kemoterapi til remissionsinduktion for akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastiske syndromer (MDS), der forventes at resultere i langvarig neutropeni og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner;
* Modtagere af hematopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), der gennemgår høj-dosis immunsuppressiv behandling for graft versus host-sygdom og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

Se produktresuméet for posaconazol oral suspension for oplysninger om brug til oropharyngeal candidiasis.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling bør initieres af en læge med erfaring i behandling af svampeinfektioner eller i den understøttende behandling hos høj-risiko patienter, for hvem posaconazol er indiceret som profylakse.

**Posaconazol tabletter og posazonazol oral suspensioner er ikke inbyrdes ombyttelige**

Tabletterne og den orale suspension er ikke indbyrdes ombyttelige på grund af forskelle i

doseringshyppighed, administration sammen med mad og opnået lægemiddelkoncentration i plasma mellem de to formuleringer.

Følg derfor de specifikke doseringsanbefalinger for hver formulering.

Dosering

Posaconazol findes også som 40 mg/ml oral suspension og 300 mg koncentrat til infusionsvæske opløsning og 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension. Posaconazol tabletter giver generelt højere lægemiddeleksponering i plasma end posaconazol oral suspension både efter et måltid og i fastende tilstand. Derrfor er posaconazol tabletter den foretrukne formulering til optimering af plasmakoncentrationer.

Anbefalet dosering hos pædiatriske patienter fra 2 år, der vejer mere end 40 kg og hos voksne er vist i tabel 1.

Posaconazol entero pulver og solvens til oral suspension er anbefalet til oral anvendelse hos pædiatriske patienter fra 2 år, der vejer 40 kg eller derunder. Se produktresuméet for enteropulver og solvens til oral suspension for yderligere information om dosering.

Tabel 1. Anbefalet dosis hos pædiatriske patienter fra 2 år, der vejer mere end 40 kg, og hos voksne efter indikation

|  |  |
| --- | --- |
| **Indikation** | **Dosis og varighed af behandlingen** **(Se pkt. 5.2)** |
| Behandling af invasive aspergillose (kun for voksne) | Støddosis på 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg koncentrat, opløsning til infusionsvæske) to gange dagligt den første dag, derefter 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg koncentrat, opløsning til infusionsvæske) en gang dagligt. Hver tabletdosis kan tages uden et måltid. Den anbefalede samlede behandlingsvarighed er 6-12 uger. Skift mellem intravenøs og oral administration er passende, når det er klinisk indiceret.  |
| Refraktære invasive svampeinfektioner (IFI)/patienter med IFI, som er intolerante over for førstevalgsbehandling | Initialdosis på 300 mg (tre 100 mg tabletter) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gang dagligt. Hver dosis kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. Behandlingens varighed afhænger af sværhedsgraden af den grundliggende sygdom, bedring efter immunsuppression og kliniskrespons. |
| Forebyggelse af invasive svampeinfektioner | Initialdosis på 300 mg (tre 100 mg tabletter) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gang dagligt. Hver dosis kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. Behandlingens varighed afhænger af bedring efter neutropeni eller immunsuppression. For patienter med akut myeloid leukæmi eller myelodysplastisk syndrom bør forebyggelse med posoconazol påbegyndes flere dage før den forventede optræden af neutropeni og fortsætte i 7 dage, efter at neutrofiltallet stiger til over 500 celler pr. mm3. |

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetikken for posaconazol formodes ikke at blive påvirket af nedsat nyrefunktion, og der anbefales ikke dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Begrænsede data vedrørende indvirkningen af nedsat leverfunktion (inklusive Child-Pugh C klassificering af kronisk leversygdom) på farmakokinetikken for posaconazol viser en stigning i eksponeringen i plasma sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion, men tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det anbefales at udvise forsigtighed pga. muligheden for højere plasmaeksponering.

*Pædiatrisk population*

Posaconazols sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. Ingen kliniske data er tilgængelige.

Der foreligger ingen data for tabletformuleringen.

Administration

Til oral anvendelse

Posaconazol gastroresistente tabletter kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne skal sluges hele med vand og må ikke knuses, tygges eller knækkes.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med sekalealkaloider (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med CYP3A4-substraterne terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin, da dette kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler med forlænget QTc og sjældne forekomster af torsades de pointes til følge (se pkt. 4.4 og 4.5).

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

Samtidig administration af venetoclax under initierings- og dosistitreringsfasen hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) patienter (se pkt. 4.4. og 4.5)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhed

Der findes ingen data om krydsallergi mellem posaconazol og andre antimykotiske azolderivater. Der bør udvises forsigtighed, når posaconazol ordineres til patienter, som er overfølsomme over for andre azoler.

Levertoksicitet

Der er rapporteret hepatiske reaktioner (f.eks. let til moderate forhøjelser af ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og total bilirubin og/eller klinisk hepatitis) under behandling med posaconazol. Forhøjede leverfunktionsværdier var generelt reversible ved afbrydelse af behandlingen, og i nogle tilfælde normaliseredes disse værdier uden afbrydelse af behandling. Mere alvorlige hepatiske reaktioner med letalt udfald er sjældent set.

Posaconazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion grundet begrænset klinisk erfaring og muligheden for, at posaconazols plasmaniveau kan være højere hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering af leverfunktion

Leverfunktionstest skal vurderes i starten af og i løbet af behandlingen med posaconazol. Patienter, som får anormale leverfunktionsværdier under behandling med posaconazol, skal rutinemæssigt monitoreres for at undgå udvikling af mere alvorlig leverskade. Patientbehandlingen bør omfatte laboratoriemæssig evaluering af leverfunktionen (især leverfunktionstest og bilirubin).

Hvis der er kliniske tegn og symptomer på udvikling af leversygdom, bør seponering af posaconazol overvejes.

QTc-forlængelse

Nogle azoler har været forbundet med forlængelse af QTc-intervallet. Posaconazol må ikke administreres sammen med lægemidler, som er substrater for CYP3A4, og som er kendt for at forlænge QTcintervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posaconazol bør administreres med forsigtighed til patienter med proarytmiske tilstande såsom:

* Kongenital eller erhvervet QTc-forlængelse
* Kardiomyopati, især hvis hjerteinsufficiens er til stede
* Sinusbradykardi
* Eksisterende symptomatiske arytmier
* Samtidig behandling med lægemidler, som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (ud over dem, der er nævnt under pkt. 4.3).

Elektrolytforstyrrelser, især dem som er forbundet med kalium-, magnesium- eller calciumniveauer, bør monitoreres og korrigeres efter behov før og under behandling med posaconazol.

Lægemiddelinteraktioner

Posaconazol er en hæmmer af CYP3A4 og bør kun anvendes under særlige omstændigheder ved behandling med andre lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Midazolam og andre benzodiazepiner

Som følge af risikoen for forlænget sedering og mulig respirationsdepression bør samtidig

administration af posaconazol og benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam), kun overvejes, hvis det er absolut nødvendigt. Dosisjustering af benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4, bør overvejes (se pkt. 4.5).

Vincristin-toksicitet

Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger, inklusive krampeanfald, perifer neuropati, syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon og paralytisk ileus. Azolantimykotika, inklusive posaconazol, bør kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika (se pkt. 4.5).

Venetoclax-toksicitet

Samtidig administration af stærke CYP3A-hæmmere, inklusive posaconazol, med CYP3A4- substratet venetoclax kan øge toksiciteten af venetoclax, herunder risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og neutropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se produktresuméet for venetoclax for detaljeret vejledning.

Rifamycin antibakterielle midler (rifampicin, rifabutin), flucloxacillin, visse antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon) og efavirenz

Koncentrationen af posaconazol kan være betydeligt nedsat ved kombination. Samtidig behandling med posaconazol bør derfor undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

Lysfølsomhedsreaktion

Posaconazol kan medføre øget risiko for lysfølsomhedsreaktion. Patienter skal rådes til at undgå eksponering for sollys uden tilstrækkelig solbeskyttelse såsom beskyttende tøj og solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF) under behandlingen.

Plasmaeksponering

Plasmakoncentrationen af posaconazol er generelt højere efter administration af posaconazol tabletter end efter posaconazol oral suspension. Plasmakoncentrationen af posaconazol kan med tiden stige hos nogle patienter, der får posaconazol tabletter (se pkt. 5.2).

Gastrointestinal dysfunktion

Der er begrænsede farmakokinetiske data for patienter med alvorlig gastrointestinal dysfunktion (såsom alvorlig diarré). Patienter, der har alvorlig diarré eller kaster op, bør følges nøje for tilbagevendende svampeinfektioner.

Posaconazole "Stada" indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre lægemidlers virkning på posaconazol

Posaconazol metaboliseres via UDP-glukuronidering (fase 2 enzymer) og er et substrat for pglykoprotein (P-gp) efflux in vitro. Hæmmere (f.eks. verapamil, ciclosporin, quinidin, chlarithromycin, erythromycin osv.) eller induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, visse antiepileptika osv.) af disse eliminationsveje kan således henholdsvis forhøje eller nedsætte plasmakoncentrationerne af posaconazol.

*Rifabutin*

Rifabutin (300 mg en gang dagligt) nedsatte Cmax (maksimal plasmakoncentration) og AUC (arealet under kurven for plasmakoncentration som funktion af tiden) for posaconazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin og lignende induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen. Se også nedenfor vedrørende virkningen af posaconazol på plasmaniveauer af rifabutin.

*Efavirenz*

Efavirenz (400 mg en gang dagligt) nedsatte Cmax og AUC for posaconazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen.

*Fosamprenavir*

Kombination af fosamprenavir og posaconazol kan medføre lavere plasmakoncentration af posaconazol. Hvis samtidig administration er nødvendig, tilrådes nøje monitorering for tilbagevendende svampeinfektioner. Gentagne doser af fosamprenavir (700 mg to gange dagligt i 10 dage) nedsatte Cmax og AUC for posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt på dag 1, 200 mg to gange dagligt på dag 2, derefter 400 mg to gange dagligt i 8 dage) med henholdsvis 21 % og 23 %. Posaconazols indvirkning på niveauet af fosamprenavir, når fosamprenavir gives sammen med ritonavir, er ikke kendt.

*Phenytoin*

Phenytoin (200 mg en gang dagligt) nedsatte Cmax og AUC for posaconazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig administration af posaconazol og phenytoin og lignende induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, primidon) bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen.

*H2-receptorantagonister og protonpumpehæmmere*

Ingen klinisk relevant virkning blev observeret, da posaconazol tabletter blev anvendt sammen med syreneutraliserende midler, H2-receptorantagonister og protonpumpe­hæmmere. Dosisjusteringer af posaconazol tabletter er ikke nødvendige, når posaconazol tabletter anvendes sammen syreneutraliserende midler, H2-receptorantagonister og protonpumpehæmmere.

*Flucloxacillin*

Flucloxacillin (en CYP450-induktor) kan nedsætte plasmakoncentrationen af posaconazol. Samtidig anvendelse af posaconazol og flucloxacillin bør undgås, medmindre fordelen for

patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.4).

Virkningen af posaconazol på andre lægemidler

Posaconazol er en potent hæmmer af CYP3A4. Samtidig administration af posaconazol og CYP3A4-substrater kan resultere i en stor stigning i eksponering for CYP3A4-substrater som eksemplificeret nedenfor ved virkningen på tacrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam. Forsigtighed bør udvises under samtidig administration af posaconazol og CYP3A4-substrater administreret intravenøst, og der kan være behov for, at dosis af CYP3A4-substratet reduceres. Hvis posaconazol anvendes sammen med CYP3A4-substrater, som administreres oralt, og for hvilke en stigning i plasmakoncentrationerne kan være forbundet med uacceptable bivirkninger, bør plasmakoncentrationerne af CYP3A4-substrat og/eller bivirkninger følges nøje, og dosis justeres efter behov. Adskillige af interaktionsstudierne blev udført med raske frivillige forsøgspersoner, hos hvem der forekommer en højere eksponering for posaconazol sammenlignet med patienter, der fik den samme dosis. Virkningen af posaconazol på CYP3A4-substrater hos patienter kan være noget lavere end den observeret hos raske frivillige, og den forventes at variere mellem patienter som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienterne. Virkningen af samtidig administration af posaconazol på plasmaniveauer for CYP3A4-substrat kan også variere hos den enkelte patient.

*Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og quinidin (CYP3A4-substrater)*

Samtidig administration af posaconazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin er kontraindiceret. Samtidig administration kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, som kan medføre QTc-forlængelse og sjældne forekomster af torsades de pointes (se pkt. 4.3).

*Sekalealkaloider*

Posaconazol kan øge plasmakoncentrationen af sekalealkaloider (ergotamin og dihydroergotamin), som kan medføre ergotisme. Samtidig administration af posaconazol og sekalealkaloider er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*HMG-CoA reduktasehæmmere metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin)*

Posaconazol kan øge plasmaniveauerne af HMG-CoA reduktasehæmmere, som metaboliseres af CYP3A4, betydeligt. Behandling med disse HMG-CoA reduktasehæmmere bør seponeres under behandling med posaconazol, da forhøjede niveauer har været forbundet med rhabdomyolyse (se pkt. 4.3).

*Vinkaalkaloider*

De fleste vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) er substrater af CYP3A4. Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posaconazol kan øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider, hvilket kan føre til neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger. Derfor bør azol-antimykotika, inklusive posaconazol, kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika.

*Rifabutin*

Posaconazol øgede Cmax og AUC for rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen (se også ovenfor vedrørende indvirkningen af rifabutin på plasmaniveauer af posaconazol).

Hvis disse lægemidler administreres samtidigt, anbefales omhyggelig monitorering af fuldstændig blodtælling og bivirkninger relateret til forhøjede niveauer af rifabutin (f.eks. uveitis).

*Sirolimus*

Gentagen administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt i 16 dage) øgede Cmax og AUC for sirolimus (2 mg enkeltdosis) med henholdsvis et gennemsnit på 6,7 gange og 8,9 gange (interval 3,1 til 17,5 gange) hos raske forsøgspersoner. Indvirkningen af posaconazol på sirolimus hos patienter er ukendt, men forventes at være varierende som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienterne. Samtidig administration af posaconazol og sirolimus anbefales ikke og bør undgås, når det er muligt. Såfremt det vurderes, at samtidig administration ikke kan undgås, anbefales det, at dosis af sirolimus reduceres væsentligt ved initiering af behandling med posaconazol, og at der bør ske meget hyppige målinger af dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod.

Koncentrationer af sirolimus bør måles ved initiering af behandling, under samtidig administration og ved seponering af behandling med posaconazol. Dosis af sirolimus justeres i overensstemmelse hermed. Det bør bemærkes, at forholdet mellem dalkoncentrationen af sirolimus og AUC ændres ved samtidig administration af posaconazol. Som resultat heraf kan dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger inden for det sædvanlige terapeutiske indeks, resultere i subterapeutiske niveauer.

De koncentrationer af sirolimus, der ligger i den øvre del af det sædvanlige terapeutiske indeks, bør derfor tilstræbes, og der bør rettes særlig opmærksomhed mod kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vævsbiopsier.

*Ciclosporin*

Posaconazol oral suspension 200 mg en gang dagligt øgede koncentrationerne af ciclosporin hos hjertetransplanterede patienter på en stabil dosis af ciclosporin, hvilket medførte behov for dosisnedsættelser. I kliniske effektstudier blev der rapporteret tilfælde af stigning i ciclosporinniveauer med alvorlige bivirkninger til følge, inklusive nefrotoksicitet samt et letalt tilfælde af leukoencephalopati. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får ciclosporin, bør dosis af ciclosporin nedsættes (f.eks. til omkring tre fjerdedele af den aktuelle dosis). Niveauet af ciclosporin i blodet bør derefter følges omhyggeligt under samtidig administration og efter afbrydelse af behandling med posaconazol, og dosis af ciclosporin bør om nødvendigt justeres.

*Tacrolimus*

Posaconazol øgede Cmax og AUC for tacrolimus (0,05 mg/kg kropsvægt som enkeltdosis) med henholdsvis 121 % og 358 %. I kliniske effektstudier blev der rapporteret klinisk signifikante interaktioner, som resulterede i hospitalsindlæggelse og/eller afbrydelse af behandling med posaconazol. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får tacrolimus, bør dosis af tacrolimus nedsættes (f.eks. til ca. en tredjedel af den aktuelle dosis). Derefter bør blodniveauer af tacrolimus monitoreres omhyggeligt under samtidig administration og ved seponering af posaconazol, og doseringen af tacrolimus bør justeres som nødvendigt.

*Hiv-proteasehæmmere*

Da hiv-proteasehæmmere er CYP3A4-substrater forventes det, at posaconazol vil øge plasmaniveauer af disse antiretrovirale midler. Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir (300 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes Cmax og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 2,6 gange og 3,7 gange (interval 1,2 til 26 gange). Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir og ritonavir (300/100 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes Cmax og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 1,5 gange og 2,5 gange (interval 0,9 til 4,1 gange). Tilføjelsen af posaconazol til behandling med atazanavir eller med atazanavir plus ritonavir blev associeret med forhøjede bilirubinniveauer i plasma. Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til antiretrovirale midler, der er CYP3A4-substrater, ved administration samtidig med posaconazol.

*Midazolam og andre benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4*

I et studie med raske frivillige øgede posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt i 10 dage) eksponeringen (AUC) for intravenøst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I et andet studie med raske frivillige øgede gentagen administration af posaconazol oral suspension (200 mg to gange dagligt i 7 dage) Cmax og AUC for intravenøst midazolam (0,4 mg enkeltdosis) med et gennemsnit på henholdsvis 1,3 og 4,6 gange (interval 1,7 til 6,4 gange); posaconazol oral suspension 400 mg to gange dagligt i 7 dage øgede intravenøst midazolam Cmax og AUC med henholdsvis 1,6 og 6,2 gange (interval 1,6 til 7,6 gange). Begge doser af posaconazol øgede Cmax og AUC for oralt midazolam (2 mg oral enkeltdosis) med henholdsvis 2,2 og 4,5 gange. Posaconazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) forlængede ydermere middelterminalhalveringstiden af midazolam fra omkring 3-4 timer til 8-10 timer under samtidig administration.

Som følge af risikoen for forlænget sedering, anbefales det at dosisjustering bør overvejes, når posaconazol gives samtidig med et hvilken som helst benzodiazepin, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

*Calciumantagonister metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)*

Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til calciumantagonister ved administration sammen med posaconazol. Dosisjustering af calciumantagonister kan være nødvendigt.

*Digoxin*

Administration af andre azoler har været associeret med stigning i digoxinniveauer. Derfor kan posaconazol øge plasmakoncentrationen af digoxin, så det er nødvendigt at monitorere digoxinniveauerne ved påbegyndelse eller seponering af behandling med posaconazol.

*Sulfonylurinstoffer*

Glucosekoncentrationerne faldt hos nogle raske forsøgspersoner, da glipizid blev administreret samtidig med posaconazol. Monitorering af glucosekoncentrationer hos diabetespatienter anbefales.

*Hel-trans-retinsyre (ATRA) eller tretinoin*

Da ATRA metaboliseres af CYP450-enzymer i leveren, især CYP3A4, kan samtidig administration af posaconazol, der er en potent CYP3A4-hæmmer, medføre øget eksponering for tretinoin, og dermed føre til øget toksicitet (navnlig hypercalcæmi). Calciumniveauet i serum bør monitoreres, og om nødvendigt bør passende dosisjustering af tretinoin overvejes under behandlingen med posaconazol og i dagene efter behandling.

Venetoclax

Sammenlignet med venetoclax 400 mg administreret alene, øgedes Cmax af venetoclax henholdsvis 1,6 gange og 1,9 gange, samt AUC øgedes henholdsvis 1,9 gange og 2,4 gange ved samtidig administration af 300 mg posaconazol, en stærk CYP3A-hæmmer, og venetoclax 50 mg og 100 mg i 7 dage hos 12 patienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Se produktresuméet for venetoclax.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af posaconazol til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen. Posaconazol må ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelen for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Posaconazol udskilles i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Udskillelsen af posaconazol i human mælk er ikke undersøgt. Amning skal ophøre ved påbegyndelse af behandling med posaconazol.

Fertilitet

Posaconazol havde ingen indvirkning på hanrotters fertilitet ved doser på op til 180 mg/kg (3,4 gange 300 mg tabletten baseret på plasmakoncentrationer ved steady-state hos patienter) eller hunrotter ved en dosis på op til 45 mg/kg (2,6 gange 300 mg tabletten baseret på plasmakoncentrationer ved steadystate hos patienter). Der er ingen klinisk erfaring, som vurderer posaconazols indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Da visse bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed osv.), som potentielt kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, er set ved anvendelse af posaconazol, skal der udvises forsigtighed.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdata stammer hovedsaglig fra studier med den orale suspension.

Sikkerheden af posaconazol oral suspension er vurderet hos > 2.400 patienter og frivillige raske forsøgspersoner i kliniske studier og på baggrund af erfaring efter markedsføring. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var kvalme, opkastning, diarré, pyreksi og øget bilirubinniveau.

*Posaconazol tabletter*

Sikkerheden af posaconazol tablet er vurderet hos 104 frivillige raske forsøgspersoner og 230 patienter i kliniske studier af antifungal profylakse.

Sikkerheden af posaconazol koncentrat, opløsning til infusionvæske og posaconazol tablet er blevet vurderet hos 288 patienter i kliniske studier af aspergillose, hvoraf 161 patienter fik koncentrat, opløsning til infusionsvæske og 127 patienter fik tabletformulering.

Tabletformuleringen er udelukkende blevet undersøgt hos patienter med AML og patienter med MDS samt hos patienter efter HSCT med eller uden risiko for graft versus host-sygdom (GVHD). Den maksimale varighed af eksponering for tabletformuleringen var kortere end eksponeringen for den orale suspension. Plasmaeksponeringen fra tabletformuleringen var højere end den plasmaeksponering, som blev set ved den orale suspension.

Sikkerheden af posaconazol tabletter er blevet vurderet hos 230 patienter, som var inkluderet i det pivotale kliniske studie. Patienterne blev inkluderet i et ikke-sammenlignende farmakokinetisk sikkerhedsstudie med posaconazol tabletter indgivet som profylaktisk antimykotisk behandling.

Patienterne var immunkompromitteret med tilgrundliggende tilstande, herunder hæmatologisk malignitet, neutropeni efter kemoterapi, GVHD og efter HSCT. Behandling med posaconazol blev givet med en medianvarighed på 28 dage. 20 patienter fik en daglig dosis på 200 mg, og 210 patienter fik en daglig dosis på 300 mg (efter dosering, to gange dagligt på dag 1 i hver kohorte).

Sikkerheden af posaconazol tabletter og koncentrat, opløsning til infusionsvæske, blev også undersøgt i et kontrolleret studie af behandling af invasiv aspergillose. Den maksimale varighed af invasiv aspergillosebehandling svarede til den, der blev undersøgt med den orale suspension til redningsbehandling og varede længere end med tabletterne eller koncentratet til infusionsvæske, opløsning til profylakse.

Bivirkningstabel

Inden for organsystemklasse er bivirkningerne anført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt.

Tabel 2. Bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier og/eller efter markedsføring, anført efter systemorganklasse og hyppighed\*

|  |
| --- |
| **Blod og lymfesystem** |
| Almindelig: | Neutropeni |
| Ikke almindelig: | Trombocytopeni, leukopeni, anæmi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt |
| Sjælden: | Hæmolytisk uræmisk syndrom, trombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning |
| **Immunsystemet** |
| Ikke almindelig: | Allergisk reaktion |
| Sjælden: | Overfølsomhedsreaktion |
| **Det endokrine system** |
| Sjælden: | Adrenal insufficiens, nedsat blod gonadotropin, pseudoaldosteronisme |
|  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Almindelig: | Elektrolytforstyrrelser, anoreksi, nedsat appetit, hypokalæmi, hypomagnesiæmi |
| Ikke almindelig: | Hyperglykæmi, hypoglykæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Ikke almindelig: | Unormale drømme, konfus tilstand, søvnforstyrrelser |
| Sjælden: | Psykotiske tilstande, depression |
| **Nervesystemet** |
| Almindelig: | Parestesi, svimmelhed, døsighed, hovedpine, dysgeusi |
| Ikke almindelig: | Kramper, neuropati, hypoesthesi, tremor, afasi, insomni |
| Sjælden: | Hjerneblødning, encefalopati, perifer neuropati, synkope |
| **Øjne**  |
| Ikke almindelig: | Sløret syn, fotofobi, nedsat synsstyrke |
| Sjælden: | Dobbeltsyn, scotoma |
| **Øre og labyrint** |
| Sjælden: | Forringet hørelse |
| **Hjerte** |  |
| Ikke almindelig: | Langt QT-syndrom§, unormalt elektrokardiogram§, palpitationer, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi |
| Sjælden: | Torsade de pointes, pludselig død, ventrikulær takykardi, hjertestop/respirationsstop, nedsat hjertefunktion, myokardieinfarkt |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Almindelig: | Hypertension |
| Ikke almindelig: | Hypotension, vaskulitis |
| Sjælden: | Pulmonal emboli, dyb venetrombose |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Ikke almindelig: | Hoste, næseblod, hikke, tilstoppet næse, pleurale smerter, hurtig vejrtrækning |
| Sjælden: | Pulmonal hypertension, interstitiel pneumoni, pneumonitis |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig:  | Kvalme |
| Almindelig: | Opkastning, abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, mundtørhed, flatulens, obstipation, anorektale gener |
| Ikke almindelig: | Pankreatitis, oppustethed, enteritis, epigastriske gener, opstød, gastroøsofageal reflukssygdom, ødem i munden |
| Sjælden: | Blødning i mave/tarm, ileus |
| **Lever og galdeveje** |
| Almindelig: | Forhøjede leverfunktionstest (forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet bilirubin, forhøjet alkalisk fosfatase, forhøjet GGT) |
| Ikke almindelig: | Hepatocellulær ødelæggelse, hepatitis, gulsot, hepatomegali, kolestase, levertoksicitet, unormal leverfunktion |
| Sjælden: | Nedsat leverfunktion, kolestatisk hepatitis, hepatosplenomegali, leverømhed, asterixis |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig: | Udslæt, pruritis |
| Ikke almindelig: | Mundsår, alopeci, dermatitis, erytem, petekkier |
| Sjælden: | Stevens-Johnson syndrom, vesikulært udslæt |
| Ikke kendt | Lysfølsomhedsreaktion§ |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Ikke almindelig: | Rygsmerter, nakkesmerter, muskuloskeletale smerter, ekstremitetssmerter |
| **Nyrer og urinveje** |
| Ikke almindelig: | Akut nyresvigt, nyresvigt, forhøjet blod-kreatinin |
| Sjælden: | Renal tubular acidose, interstitial nefritis |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Ikke almindelig: | Menstruationsforstyrrelser |
| Sjælden: | Brystsmerter |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig: | Pyreksi (feber), asteni, træthed |
| Ikke almindelig: | Ødem, smerte, kuldegysninger, utilpashed, ubehag i brystet, lægemiddeloverfølsomhed, rastløshed, slimhindebetændelse |
| Sjælden: | Tungeødem, ansigtsødem |
| **Undersøgelser** |
| Ikke almindelig: | Ændret lægemiddelkoncentration, nedsat fosforkoncentration i blodet, unormal røntgen af thorax |

\*Baseret på bivirkninger, som blev observeret med den orale suspension, gastroresistente tabletter, koncentratet til infusionsvæske, opløsning og enteropulver og solvens til oral suspension.

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Lever og galdeveje*

Efter markedsføring af posaconazol oral suspension er der set alvorlige hepatiske skader med letalt

udfald (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen erfaring med overdosering af posaconazol tabletter.

I kliniske studier havde patienter, som fik posaconazol oral suspension i doser op til 1.600 mg/dag, ikke oplevet andre bivirkninger end dem, der blev observeret hos patienter på lavere doser. Uforsætlig overdosering sås hos en patient, som tog posaconazol oral suspension 1.200 mg to gange dagligt i 3 dage. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger af investigator.

Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse. Der er ingen særlig behandling tilgængelig i tilfælde af overdosering med posaconazol. Understøttende behandling bør overvejes.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse, triazolderivater. ATC-kode: J 02 AC 04.

Virkningsmekanisme

Posaconazol hæmmer enzymet lanosterol 14α-demetylase (CYP51), som katalyserer et essentielt trin i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Det er blevet påvist in vitro, at posaconazol har virkning på følgende mikroorganismer: *Aspergillusarter* (*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 af *Fusarium, Rhizomucor, Mucor og Rhizopus*. De mikrobiologiske data antyder, atposaconazol er aktiv mod Rhizomucor, Mucor og Rhizopus; de aktuelle kliniske data er imidlertid forbegrænsede til at vurdere virkningen af posaconazol over for disse sygdomsfremkaldende arter.

Følgende in vitro-data er tilgængelige, men deres kliniske betydning er ikke kendt. I et overvågningsstudie af > 3.000 kliniske skimmelisolater fra 2010-2018 udviste 90 % af non-Aspergillus svampene følgende mindste hæmmende koncentration (MIC) in vitro: Mucorales spp (n=81) 2 mg/l; Scedosporium apiospermum/S. boydii (n=65) 2 mg/l; Exophiala dermatiditis (n=15) 0,5 mg/l og Purpureocillium lilacinum (n=21) 1 mg/l.

Resistens

Kliniske isolater med nedsat følsomhed for posaconazol er set. Hovedvirkningsmekanismen ved resistensudvikling er substitutioner i target-proteinet CYP51.

Epidemiologiske cut-off (ECOFF) -værdier for *Aspergillus*-arter

ECOFF-værdierne for posaconazol, som adskiller vildtype-populationen fra isolater med erhvervet resistens, er blevet bestemt vha. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)-metoden.

EUCAST ECOFF-værdier:

* *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

Der er for tiden utilstrækkelige data til at fastsætte kliniske grænseværdier for Aspergillus-arter. ECOFF-værdierne er ikke sidestillet med de kliniske grænseværdier.

Grænseværdier

EUCAST-MIC-grænseværdier for posaconazol [følsomme (S); resistente (R)]:

* *Canadida 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

Der er for tiden utilstrækkelige data til at fastsætte kliniske grænseværdier for andre Candida-arter.

Kombination med andre antimykotika

Kombinationsbehandling med antimykotika bør ikke nedsætte virkningen af hverken posaconazol eller de andre lægemidler. Der foreligger imidlertid endnu ikke klinisk evidens for, at kombinationsbehandling vil føre til øget virkning.

Klinisk erfaring

Resumé af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning og tabletundersøgelse af invasiv aspergillose. Sikkerheden og virkningen af posaconazol til behandling af patienter med invasiv aspergillose blev evalueret i et dobbeltblindet kontrolleret studie (studie-69) med 575 patienter med påvist, sandsynlig eller mulige invasive svampeinfektioner i henhold til EORTC/MSG-kriterier.

Patienterne blev behandlet med posaconazol (n=288) koncentrat til infusionsvæske, opløsning eller tablet givet i en dosis på 300 mg QD (BID på dag 1). Komparatorpatienter blev behandlet med voriconazol (n=287) givet som en IV dosis på 6 mg/kg BID dag 1, efterfulgt af 4 mg/kg BID, eller oralt i en dosis på 300 mg BID dag 1, efterfulgt af 200 mg BID. Median-behandlingsvarigheden var 67 dage (posaconazol) og 64 dage (voriconazol).

I intent-to-treat (ITT) populationen (alle forsøgspersoner, der fik mindst én dosis af forsøgslægemidlet), fik 288 patienter posaconazol, og 287 patienter fik voriconazol. Den fulde analysesæt-population (FAS) er undergruppen af alle forsøgspersoner i ITT-populationen, som ved uafhængig bedømmelse blev klassificeret som havende bevist eller sandsynligheden for invasiv asspergillose:163 forsøgspersoner for posaconazol og 171 forsøgspersoner for voriconazol. Dødeligheden af alle årsager og den globale kliniske respons i disse to populationer er vist i henholdsvis tabel 3 og 4.

**Tabel 3.** Studie 1 til behandling af posaconazol invasiv aspergillose: dødelighed af alle årsager på dag 42 og dag 84 i ITT og FAS populationerne

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Posaconazol** | **Voriconazol** |  |
| Population | N | n (%) | N | n (%) | Difference\* (95 % CI) |
| Mortalitet i ITT på dag 42 | 288 | 44 (15,3) | 287 | 59 (20,6) | -5,3 % (-11,6, 1,0) |
| Mortalitet i ITT på dag 84 | 288 | 81 (28,1) | 287 | 88 (30,7) | -2,5 % (-9,9, 4,9) |
| Mortalitet i FAS på dag 42 | 163 | 31 (19,0) | 171 | 32 (18,7) | 0,3 % (-8,2, 8,8) |
| Mortalitet i FAS på dag 84 | 163 | 56 (34,4) | 171 | 53 (31,0) | 3,1 % (-6,9, 13,1) |
| \* Justeret behandlingsforskel baseret på Miettinen og Nurminen’s metode stratificeret efter randomiseringsfaktor (risiko for mortalitet/poor outcome), ved hjælp af Cochran-Mantel-Haenszel vægtningsskema. |

* **Tabel 4.** Posaconazol invasive aspergilloses behandlings-studie 1: global klinisk respons i uge 6 og uge 12 i FAS-population

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Posaconazol** | **Voriconazol** |  |
| Population | N | Success (%) | N | Success (%) | Difference\* (95 % CI) |
| Global clinical response in the FAS at 6 weeks | 163 | 73 (44,8) | 171 | 78 (45,6) | -0,6 % (-11,2, 10,1) |
| Global clinical response in the FAS at 12 weeks | 163 | (69 (42,3) | 171 | 79 (46,2) | -3,4 % (-13,9, 7,1) |
| \* Successful Global Clinical Response blev defineret som overlevelse med en delvis eller fuldstændig respons.Justeret behandlingsforskel baseret på Miettinen og Nurminen’s metode stratificeret efter randomiseringsfaktor (risiko for mortalitet/poor outcome), ved hjælp af Cochran-Mantel-Haenszel vægtningsskema. |

*Sammendrag af bridging-studiet med posaconazol tabletten*

Studie 5615 var et ikke-sammenlignende multicenterstudie, som blev udført for at vurdere de farmakokinetiske egenskaber, sikkerheden og tolerabiliteten af posaconazol tabletten. Studie 5615 blev udført med en patientpopulation, der lignede den patientpopulation, som blev undersøgt i det pivotale kliniske program med posaconazol oral suspension. Data for farmakokinetik og sikkerhed fra studie 5615 blev overført til de allerede eksisterende data (inklusive data for virkning) med den orale suspension.

Populationen af forsøgspersoner omfattede: 1) patienter med AML eller MDS, som for nyligt havde fået kemoterapi, og som havde udviklet eller forventedes at udvikle signifikant neutropeni, eller 2) patienter, som havde gennemført en HSCT, og som fik immunsuppressiv behandling til forebyggelse eller behandling af GVHD. To forskellige doseringsgrupper blev vurderet: 200 mg to gange dagligt på dag 1, herefter efterfulgt af 200 mg en gang dagligt (del IA) og 300 mg to gange dagligt på dag 1, herefter efterfulgt af 300 mg en gang dagligt (del 1B og del 2).

Serielle farmakokinetiske prøver blev udtaget på dag 1 og ved steady-state på dag 8 for alle

forsøgspersoner i del 1 og en delgruppe af forsøgspersonerne i del 2. Derudover blev der udtaget spredte farmakokinetiske prøver på flere dage under steady-state før den næste dosis (Cmin) for en større population af forsøgspersoner. På basis af gennemsnitlige Cmin-koncentrationer kunne der udregnes en formodet gennemsnitlig koncentration (Cav) for 186 forsøgspersoner, som havde fået en dosis på 300 mg. Farmakokinetisk analyse hos patienter med Cav konstaterede, at 81 % af forsøgspersonerne behandlet med en dosis på 300 mg en gang dagligt opnåede en formodet Cav ved steady-state på mellem 500-2.500 ng/ml. En forsøgsperson (<1 %) havde en formodet Cav på under 500 ng/l, og 19 % af forsøgspersonerne havde en formodet Cav på over 2.500 ng/ml. Forsøgspersonerne opnåede en gennemsnitlig formodet Cav ved steady-state på 1.970 ng/ml.

I tabel 5 er der vist en sammenligning af eksponering (Cav) efter administration af posaconazol tablet og posaconazol oral suspension ved terapeutiske doser til patienter vist som en kvartilanalyse.

Eksponering efter administration af tabletter er generelt højere, men overlapper med eksponering efter administration af posaconazol oral suspension.

Tabel 5. Cav kvartilanalyser af pivotale patientstudier med posaconazol tablet og oral suspension

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Posaconazol tablet** | **Posaconazol oral suspension** |
|  | **Profylakse for****AML og HSCT****Studie 5615** | **Profylakse for GVHD****Studie 316** | **Prophylaxis in Neutropenia Studie 1899** | **Behandling - Invasiv Aspergillosis****Studie 0041** |
|  | **300 mg en gang****dagligt (dag 1****300 mg to gange****dagligt)\*** | **200 mg tre gange dagligt** | **200 mg tre gange dagligt** | **200 mg fire gange dagligt (indlagt), herefter 400 mg to gange dagligt** |
| **Quartile** | **pCav-område****(ng/mL)** | **Cav-område****(ng/mL)** | **Cav-område****(ng/mL)** | **Cav-område****(ng/mL)** |
| **Q1** | 442 – 1,223 | 22 – 557 | 90 – 322 | 55 – 277 |
| **Q2** | 1,240 – 1,710 | 557 – 915 | 322 – 490 | 290 – 544 |
| **Q3** | 1,719 – 2,291 | 915 – 1,563 | 490 – 734 | 550 – 861 |
| **Q4** | 2,304 – 9,523 | 1,563 – 3,650 | 734 – 2,200 | 877 – 2,010 |
| pCav: formodet CavCav = den gennemsnitlige koncentration målt ved stady-state\*20 patienter fik 200 mg en gang dagligt (på dag 1 200 mg to gange dagligt) |

Sammendrag af studier med posaconazol oral suspension

*Invasiv aspergillose*

I et ikke-sammenlignende studie med salvage-behandling (studie 0041) blev posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser vurderet som behandling af invasiv aspergillose hos patienter, som var sygdomsrefraktære over for behandling med amphotericin B (inklusive liposomformuleringer) eller itraconazol eller hos patienter, der havde intolerans over for disse lægemidler. De kliniske resultater blev sammenlignet med resultater fra en ekstern kontrolgruppe udledt fra en retrospektiv gennemgang af medicinske journaler. Den eksterne kontrolgruppe bestod af 86 patienter behandlet med tilgængelig terapi (som ovennævnt) på omtrent samme tidspunkt og på de samme afdelinger, som patienterne behandlet med posaconazol. De fleste tilfælde af aspergillose blev vurderet som værende refraktære over for tidligere terapi både i posaconazolgruppen (88 %) og i den eksterne kontrolgruppe (79 %).

Som vist i tabel 6 blev der set et tilfredsstillende respons (fuldstændig eller delvis bedring) efter endt behandling hos 42 % af de patienter, som blev behandlet med posaconazol, sammenlignet med 26 % i den eksterne gruppe. Dette var imidlertid ikke et prospektivt randomiseret kontrolleret studie, og derfor skal alle sammenligninger med den eksterne kontrolgruppe vurderes med forsigtighed.

Tabel 6. Samlet virkning af posaconazol oral suspension efter endt behandling af invasiv aspergillose, sammenlignet med en ekstern kontrolgruppe

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Posaconazol oralsuspension | Ekstern kontrolgruppe |
| Samlet respons | 45/107 (42 %) | 22/86 (26 %) |
| **Virkning pr. art**All mykotisk bekræftet*Aspergillu-arter1* | 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 Inkluderer andre mindre almindelige eller ukendte arter

*Fusarium-arter*

11 ud af 24 patienter med påvist eller sandsynlig fusariose blev tilfredsstillende behandlet med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 212 dage med en median på 124 dage. Blandt 18 patienter, som ikke tålte eller havde infektioner, der var refraktære over for amphotericin B eller itraconazol, blev 7 patienter klassificeret som havende respons (responders).

*Chromoblastomykose/mycetoma*

9 ud af 11 patienter blev tilfredsstillende behandlet med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 377 dage med en median på 268 dage. 5 af disse patienter havde chromoblastomykose forårsaget af Fonsecaea pedrosoi og 4 havde mycetoma, hovedsagelig forårsaget af Madurella-arter.

*Coccidioidomykose*

11 ud af 16 patienter blev tilfredsstillende behandlet (efter endt behandling fuldstændig eller delvis bedring af alle tegn og symptomer på infektion, der var til stede ved behandlingsstart (baseline)) med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 460 dage med en median på 296 dage.

*Forebyggelse af invasive svampeinfektioner (IFI’er) (studie 316 og 1899*)

To randomiserede, kontrollerede forebyggelsesstudier blev udført blandt patienter med høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

Studie 316 var et randomiseret, dobbeltblindet studie af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) versus fluconazolkapsler (400 mg en gang dagligt) til patienter med graft versus hostsygdom (GVHD), der havde gennemgået allogen HSCT. Det primære virkningsendepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI 16 uger efter randomisering bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt ekspertpanel.

Et centralt sekundært endepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI i on-treatment perioden (fra første til sidste dosis studiemedicin + 7 dage). Størstedelen (377/600, [63 %]) af de inkluderede patienter havde akut GVHD af grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv GVHD (195/600, [32,5 %]) ved studiestart. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 80 dage for posaconazol og 77 dage for fluconazol.

Studie 1899 var et randomiseret, evaluator-blindet studie af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) versus fluconazol suspension (400 mg en gang dagligt) eller itraconazol oral opløsning (200 mg to gange dagligt) hos patienter med neutropeni, der fik cytotoksisk kemoterapi for akut myeloid leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære virkningsendepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt ekspertpanel i on-treatment perioden. Et centralt sekundært endepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI 100 dage efter randomisering. Nydiagnosticeret AML var den hyppigste underliggende sygdom (435/602, [72 %]). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 29 dage for posaconazol og 25 dage for fluconazol/itraconazol.

I begge de profylaktiske studier var udbrud af aspergillose den hyppigste infektion. Se tabel 7 og 8 for resultater fra begge studier. Der var færre udbrud af *Aspergillus*-infektion hos patienter, der fik posaconazol forebyggende, sammenlignet med patienter i kontrolgruppen.

Tabel7. Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studie** | **Posaconazol oral suspension** | **Kontrola** | **P-Værdi** |
| **Andel (%) af patienter med verificeret/sandsynlig IFI** |
| **On-treatment periodeb** |
| 1899**d** | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0.0009 |
| 316**e** | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0.0038 |
| **Fixed-time periodec** |
| 1899**d** | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0.0031 |
| 316 **d** | 16/301 (5) | 27/299 (9) | 0.0740 |

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

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

b: I 1899 var det perioden fra randomisering til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage; i 316 var det perioden fra første

dosis til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra baseline-dagen til

111 dage efter baseline.

d: Alle randomiserede patienter

e: Alle behandlede patienter

Tabel8. Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Studie** | **Posaconazol oral suspension** | **Kontrola** |
| **Andel (%) af patienter med verificeret/sandsynlig Aspergillosis** |
| **On-treatment periodeb** |
| 1899**d** | 2/304 (1) | 20/298 (7) |
| 316**e** | 3/291 (1) | 17/288 (6) |
| **Fixed-time periodec** |
| 1899**d** | 4/304 (1) | 26/298 (9) |
| 316 **d** | 7/301 (2) | 21/299 (7) |

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

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

b: I 1899 var det perioden fra randomisering til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage; i 316 var det perioden fra første

dosis til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra baseline-dagen til

111 dage efter baseline.

d: Alle randomiserede patienter

e: Alle behandlede patienter

I studie 1899 blev der observeret et signifikant fald i død af alle årsager (all cause mortality) til fordel for posaconazol [POS 49/304 (16 %) versus FLU/ITZ 67/298 (22 %) p=0,048]. Baseret på Kaplan-Meier-estimater var sandsynligheden for at overleve frem til dag 100 efter randomisering signifikant højere for modtagere af posaconazol; denne overlevelsesfordel blev påvist, da analysen betragtede død af alle årsager (P=0,0354) såvel som dødsfald med relation til IFI (P=0,0209).

I studie 316 var den overordnede dødelighed tilsvarende (POS, 25 %; FLU, 28 %); andelen af dødsfald med relation til IFI var derimod signifikant lavere i POS-gruppen (4/301) sammenlignet med FLU-gruppen (12/299; P=0,0413).

Pædiatrisk population

Der er begrænset pædiatrisk erfaring med posaconazol tabletter. Tre patienter i alderen 14-17 år blev behandlet med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning og tablet 300 mg/dag (BID på dag 1 efterfulgt af QD derefter) i studiet af behandling af invasiv aspergillose. Sikkerheden og virkningen af posaconazol (posaconazol entero-pulver og solvens til oral suspension; posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning) er blevet fastslået hos pædiatriske patienter i alderen 2 til under 18 år. Anvendelse af posaconazol i disse aldersgrupper understøttes af evidens fra tilstrækkelige og velkontrollerede studier af posaconazol hos voksne og farmakokinetiske- og sikkerhedsdata fra pædiatriske undersøgelser (se pkt. 5.2). Der blev ikke identificeret nye sikkerhedssignaler forbundet med brugen af posaconazol hos pædiatriske patienter i de pædiatriske studier (se pkt. 4.8).

Sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt.

Ingen data er tilgængelige.

Elektrokardiogramundersøgelser

Fra 173 raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner i alderen 18 til 85 år blev der før og under administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt med et fedtrigt måltid) indsamlet flere tidsmæssigt sammenlignelige EKG’er over en periode på 12 timer. Der blev ikke observeret klinisk relevante forandringer i det gennemsnitlige QTc (Fridericia)-interval i forhold til baseline.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der blev observeret en sammenhæng mellem den samlede lægemiddeleksponering divideret med MIC (AUC/MIC) og det kliniske resultat. Det kritiske forhold for forsøgspersoner med Aspergillusinfektioner var ~200. Det er især vigtigt at forsøge at sikre, at de maksimale plasmaniveauer opnås hos patienter, der er inficeret med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 for oplysninger om anbefalede dosisregimener).

Absorption

Posaconazol tabletter absorberes med en median Tmax på 4 til 5 timer og udviser dosisproportional farmakokinetik efter enkeltdosis og flergangsdosering på op til 300 mg.

Efter administration af en enkeltdosis af 300 mg posaconazol tabletter efter et måltid med højt fedtindhold til raske forsøgspersoner var AUC0-72 timer og Cmax højere sammenlignet med administration under faste (henholdsvis 51 % og 16 % for AUC0-72 timer og Cmax). Baseret på en populationsfarmakokinetisk model øges posaconazol Cav 20 %, når det gives samtidig med et måltid sammenlignet med fastende tilstand.

Efter administration af posaconazol tabletter kan plasmakoncentrationen af posaconazol øges over tid hos nogle patienter. Årsagen til denne tidsafhængighed er ikke helt kendt.

Fordeling

Efter administration af tabletten har posaconazol en gennemsnitlig tilsyneladende fordelingsvolumen på 394 l (42 %) i intervallet 294-583 l blandt studierne med raske forsøgspersoner.

Posaconazol har en høj proteinbinding (> 98 %) hovedsagelig til serumalbumin.

Biotransformation

Posaconazol har ingen væsentlige cirkulerende metabolitter, og det er ikke sandsynligt, at koncentrationen vil blive påvirket af CYP450-enzymhæmmere. Af de cirkulerende metabolitter er hovedparten glucuronidkonjugater af posaconazol, og kun mindre mængder af oxidative (CYP450-medierede) metabolitter er set. De metabolitter, der udskilles i urin og fæces, udgør ca. 17 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis.

Elimination

Efter administration af tabletterne elimineres posaconazol langsomt med en gennemsnitlig halveringstid (t½) på 29 timer (26-31 timer) og en gennemsnitlig tilsyneladende udskillelse i intervallet 7,5 til 11 l/time. Efter administration af 14C-posaconazol blev radioaktiviteten hovedsagelig genfundet i fæces (77 % af den radioaktivt mærkede dosis) heraf hovedparten som uforandret lægemiddel (66 % af den radioaktivt mærkede dosis). Den renale udskillelse er begrænset med 14 % af den radioaktivt mærkede dosis udskilt i urinen (< 0,2 % af den radioaktivt mærkede dosis er uforandret lægemiddel). Plasmakoncentrationer ved steady-state opnås på dag 6 ved en dosis på 300 mg (en gang dagligt efter en initialdosis på to gange dagligt på dag 1).

Farmakokinetik i særlige populationer

Baseret på en populationsfarmakokinetisk model, der evaluerer posaconazols farmakokinetik, blev steady-state posaconazolkoncentrationen forudbestemt hos patienter, der fik posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning eller tabletter 300 mg én gang dagligt, efter dosering to gange dagligt på dag 1, til behandling af invasiv aspergillose og profylaktisk svampeinfektion.

**Tabel 9.** Populationsforudbestemt median (10. percentil, 90. percentil) steady-state plasmakoncentration er for posaconazol hos patienter efter administration af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning eller tabletter 300 mg QD (BID dag 1).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Regime** | **Population** | **Cav (ng/ml)** | **Cmin (ng/ml)** |
| Tablet-(Fastende) | Profylaktisk | 1.550(874; 2.690) | 1.330(667; 2.400) |
| Behandling af invasiv aspergillose | 1.780(879; 3.540) | 1.490(663; 3.230) |
| Concentrate for Solution for Infusion | Profylaktisk | 1.890(1.100; 3.150) | 1.500(745; 2.660) |
| Behandling af invasiv aspergillose | 2.240(1.230; 4.160) | 1.780(874; 3.620) |

Den populationsfarmakokinetiske analyse af posaconazol hos patienter tyder på at race, køn, nedsat nyrefunktion og sygdom (profylakse eller behandling) ikke har nogen klinisk betydningsfuld effekt på posaconaols farmakokinetik.

Børn (< 18 år)

Der foreligger begrænset (n=3) erfaring med posaconazol tabletter til børn.

Farmakokinetikken for posaconazol oral suspension er blevet vurderet hos pædiatriske patienter. Efter administration af 800 mg posaconazol oral suspension dagligt fordelt på flere doser til behandling af invasive svampeinfektioner svarede de gennemsnitlige dalplasmakoncentrationer fra 12 patienter i alderen 8-17 år (776 ng/ml) til koncentrationerne fra 194 patienter i alderen 18-64 år (817 ng/ml). Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra børn under 8 år. I forebyggelsesstudierne var middelværdien ved steady-state for den gennemsnitlige koncentration af posaconazol (Cav) blandt ti unge (13-17 år) ligeledes sammenlignelig med Cav opnået hos voksne (≥ 18 år).

*Køn*

Farmakokinetikken for posaconazol tabletter er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

*Ældre*

Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i sikkerheden hos de ældre patienter og de yngre patienter. Den populationsfarmakokinetiske model for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning og tabletter indikerer, at posaconazol clerance er relateret til alder. Posaconazol Cav er generelt sammenlignelig mellem unge og ældre patienter (≥ 65 år); dog er Cav øget med 11% hos de meget gamle (≥ 80 år). Det forslås derfor at meget gamle patienter overvåges nøje for bivirkninger (≥ 80 år).

Farmakokinetikken af posaconazol tabletter er sammenlignelig hos unge og ældre personer (≥ 65 år).

Farmakokinetiske forskelle baseret på alder anses ikke for at være klinisk relevante. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig.

*Race*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data blandt forskellige racer med posaconazol tabletter.

Der var en svag reduktion (16 %) i AUC og Cmax for posaconazol oral suspension hos negroide i forhold til kaukasiske personer. Sikkerhedsprofilen for posaconazol var imidlertid den samme hos negroide og kaukasiske personer.

*Vægt*

Den populationsfarmakokinetiske model for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning og tabletter indikerer, at posaconazol clearance er relateret til vægt. Hos patienter > 120 kg er Cav reduceret med 25 % og hos patienter < 50 kg er Cav øget med 19 %. Det foreslås derfor at følge patienter, som vejer mere end 120 kg, nøje for tilbagevendende svampeinfektioner.

*Nedsat nyrefunktion*

Efter administration af en enkeltdosis af posaconazol oral suspension sås ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved let og moderat nedsat nyrefunktion (n=18 Cl cr ≥ 20 ml/min/1,73 m2); dosisjustering er således ikke nødvendig. Hos patienter med svært nedsat

nyrefunktion (n=6, Cl cr < 20 ml/min/1,73 m2) var AUC for posaconazol meget variabel [> 96 % CV (varianskoefficient)] sammenlignet med andre grupper med nyrelidelse [< 40 % CV]. Da posaconazol imidlertid ikke i signifikant grad udskilles renalt, forventes ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved svært nedsat nyrefunktion, og der anbefales ingen dosisjustering. Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse.

Tilsvarende anbefalinger gælder for posaconazol tabletter. Der er dog ikke udført et særligt studie med posaconazol tabletter.

*Nedsat leverfunktion*

Efter en enkelt oral dosis på 400 mg posaconazol oral suspension til patienter med let (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svær (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (seks pr. gruppe) var det gennemsnitlige AUC 1,3 til 1,6 gange højere sammenlignet med værdien hos forsøgspersoner i kontrolgruppen med normal leverfunktion. Ubundne koncentrationer blev ikke bestemt, og det kan ikke udelukkes, at der er en større stigning i eksponeringen for ubundet posaconazol end den observerede stigning på 60 % i totalt AUC. Eliminationshalveringstiden (t½) blev forlænget fra ca. 27 timer op til ~43 timer i de respektive grupper. Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let til svær nedsat leverfunktion, men der bør udvises forsigtighed på grund af potentialet for højere plasmaeksponering.

Tilsvarende anbefalinger gælder for posaconazol tabletter. Der er dog ikke udført et særligt studie med posaconazol tabletter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Som for andre antimykotiske azolderivater blev der i toksicitetsstudier med gentagne doser af posaconazol set virkning som følge af hæmningen af steroidhormonsyntesen. Binyrebarkhæmmende virkning blev observeret i toksicitetsstudier med rotter og hunde ved eksponering svarende til eller større end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker.

Neuronal fosfolipidose forekom hos hunde behandlet i ≥3 måneder ved lavere systemisk eksponering end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker. Denne virkning blev ikke set hos aber, der blev behandlet i et år. I tolv måneders neurotoksicitets­studier med hunde og aber blev der ikke konstateret påvirkning af det centrale eller perifere nervesystem ved systemisk eksponering, der var større end den, der blev opnået terapeutisk.

Pulmonal fosfolipidose, der resulterede i dilatation og obstruktion af alveolerne, blev observeret i et 2-årigt studie med rotter. Disse fund indikerer ikke nødvendigvis et potentiale for funktionelle forandringer hos mennesker.

Der blev ikke konstateret virkning på elektrokardiogrammer, inklusive QT- og QTc-intervaller, i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til aber ved maksimale plasmakoncentrationer, der var 8,5 gange større end de koncentrationer, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker. Ekkokardiografi viste ingen tegn på hjerteinsufficiens i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til rotter ved en systemisk eksponering, der var 2,1 gange større end den, der blev opnået terapeutisk. Forhøjet systolisk og arterielt blodtryk (op til 29 mmHg) blev målt hos rotter og aber ved systemisk eksponering, der var henholdsvis 2,1 gange og 8,5 gange større end den, der blev opnået med terapeutiske doser hos mennesker.

Der er blevet udført studier af reproduktion samt peri- og postnatal udvikling hos rotter. Ved lavere eksponering end den, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker, forårsagede posaconazol skeletforandringer og misdannelser, dystoki, forlænget drægtighedsperiode, reduceret gennemsnitlig kuldstørrelse og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posaconazol embryotoksisk ved eksponering, der var større end den, der blev opnået med terapeutiske doser. Som det er blevet set ved andre antimykotiske azolderivater, ansås indvirkningen på reproduktionen for at være en følge af den terapeutiske hæmning af steroidhormon-syntesen.

Posaconazol var ikke genotoksisk i in vitro- og in vivo-studier. Karcinogenicitetsstudier viste ingen speciel risiko for mennesker.

I et ikke-klinisk studie med intravenøs administration af posaconazol til meget unge hunde (doseret fra 2-8 ugers alderen) blev der observeret en stigning i forekomsten af hjerneventrikelforstørrelse hos behandlede dyr sammenlignet med samtidige kontroldyr. Der blev ikke observeret nogen forskel i forekomsten af hjerneventrikelforstørrelse mellem kontroldyr og behandlede dyr i den efterfølgende 5 måneders behandlingsfri periode. Der var ingen neurologiske, adfærdsmæssige eller udviklingsmæssige abnormiteter hos hundene med dette fund, og et lignende fund blev ikke set ved hverken oral posaconazol administration til unge hunde (4 dage til 9 måneder gamle) eller ved intravenøs posaconazol administreret til unge hunde (10 uger til 23 uger gamle). Den kliniske betydning af dette fund er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Methacrylic acid-Ethyl acrylate copolymer (1:1) (type B)

Triethycitrat

Xylitol

Hydroxypropylcellulose

Propylgallat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Silica, kolloid vandfri

Croscarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol

Titanium dioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i:

Alu-Alu blisterkort: 24 eller 96 enterotabletter i blistere, der ikke er perforeret og 24×1 og 96×1 tabletter i perforeret enkeltdosisblister.

Hvide ikke gennemsigtige PVC/PCTFE-Alu blistere: 24 eller 96 enterotabletter i blistere, der ikke er perforeret og 24×1 og 96×1 tabletter i perforeret enkeltdosisblister.

Hvide ikke gennemsigtige PVC/PE/PVdC-Alu blistere: 24 eller 96 enterotabletter i blistere, der ikke er perforeret og 24×1 og 96×1 tabletter i perforeret enkeltdosisblister.

HDPE-flaske med polypropylenlåg: 60 enterotabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60988

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. marts 2018 (oral suspension)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. januar 2025