

14. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Posaconazole "Stada", oral suspension**

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

30575

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Posaconazole "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml oral suspension indeholder 40 mg posaconazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 2,11 g flydende glucose og 10 mg natriumbenzoat (E211) per 5 ml suspension.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral suspension

Hvid til gullig, oral suspension med kirsebærsmag.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Posaconazole "Stada" oral suspension er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos voksne (se pkt. 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;
* Oropharyngeal candidiasis: som first-line behandling hos patienter, der har alvorlig sygdom eller har nedsat immunforsvar, hos hvem respons på lokal behandling forventes at være dårlig.

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" oral suspension er også indiceret til forebyggelse af invasive svampeinfektioner hos følgende patienter:

* 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 en høj-dosis immunsuppressiv behandling for graft versus host-sygdom og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

Se produktresuméet for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning og gastro-resistente tabletter for oplysninger om brug ved primær behandling af invasiv aspergillose.

**4.2 Dosering og administration**

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

**Posaconazole "Stada" oral suspension og posaconazol tabletter eller posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension er ikke indbyrdes ombyttelige.**

Posaconazole "Stada" oral suspension er kun indiceret til den voksne population (≥ 18 år). En anden formulering (posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension) er tilgængelig til pædiatriske patienter 2 år til under 18 år, dog ikke under dette handelsnavn.

Den orale suspension er ikke indbyrdes ombyttelige med enten tabletter eller enteropulver og solvens til oral suspension på grund af forskelle i doseringshyppighed, administration sammen med mad og opnået lægemiddelkoncentration i plasma. Følg derfor de specifikke doseringsanbefalinger for hver formulering.

**Dosering**

Posaconazol findes også som 100 mg gastroresistente tabletter 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. Derfor er tabletter den foretrukne formulering frem for den orale suspension til optimering af plasmakoncentrationer.

Anbefalet dosering er vist i tabel 1.

**Tabel 1.** Anbefalet dosering hos voksne efter indikation

|  |  |
| --- | --- |
| **Indikation** | **Dosis og varighed af behandling (se pkt. 5.2)** |
| Refraktære invasive svampeinfektioner (IFI)/patienter med IFI som er intolerante over for førstevalgsbehandling | 200 mg (5 ml) fire gange daglig. Alternativt kan patienter, der tåler mad eller ernæringstilskud, tage 400 mg (10 ml) to gange daglig sammen med eller umiddelbart efter et måltid eller et ernæringstilskud.  Behandlingens varighed afhænger af sværhedsgraden af den grundliggende sygdom, bedring efter immunsuppression og klinisk respons. |
| Oropharyngeal candidiasis | Initialdosis á 200 mg (5 ml) en gang daglig den første dag, herefter 100 mg (2,5 ml) en gang daglig i 13 dage. Hver Posaconazole "Stada" dosis bør gives sammen med eller umiddelbart efter et måltid, eller et ernæringstilskud hos patienter, som ikke kan tåle fødeindtagelse, for at øge den orale absorption og for at sikre tilstrækkelig optagelse. |
| Forebyggelse af invasive svampeinfektioner | 200 mg (5 ml) tre gange daglig. Hver Posaconazole "Stada" dosis bør gives sammen med eller umiddelbart efter et måltid, eller et ernæringstilskud hos patienter, som ikke kan tåle fødeindtagelse, for at øge den orale absorption og for at sikre tilstrækkelig optagelse. Behandlingens varighed afhænger af bedring efter neutropeni eller immun­suppression. For patienter med akut myeloid leukæmi eller myelodysplastisk syndrom, bør forebyggelse med Posaconazole "Stada" påbegyndes flere dage før den forventede optræden af neutropeni og fortsætte i 7 dage efter det neutrofile antal stiger til over 500 celler per 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*

Sikkerhed og virkning af posaconazol hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. To andre orale formuleringer, posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension og posaconazol tabletter, er tilgængelige til den pædiatriske population.

**Administration**

Til oral anvendelse.

Den orale suspension skal rystes godt før anvendelse (5-10 sekunder).

**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) (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 Posaconazole "Stada" ordineres til patienter, som er overfølsomme over for andre azoler.

Levertoksicitet

Der er rapporteret hepatiske reaktioner (f.eks. lette 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 Posaconazole "Stada", 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 Posaconazole "Stada" 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 QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posaconazole "Stada" 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, der metaboliseres af CYP3A4

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 potente 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), visse antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon), efavirenz og cimetidin

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.

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 glucose

Dette lægemiddel indeholder ca. 2,11 g glucose per 5 ml suspension. Bør ikke anvendes til patienter med glucose/galactosemalabsorption. Kan være skadeligt for tænderne.

Posaconazole "Stada" indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml suspension, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Posazonazole "Stada" indeholder natriumbenzoat

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natriumbenzoat (E211) pr. 5 ml suspension.

**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 p-glykoprotein (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 daglig) 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 daglig) nedsatte Cmax og AUC på 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 svampeinfektionen. Gentagne doser af fosamprenavir (700 mg to gange daglig i 10 dage) nedsatte Cmax og AUC for posaconazol oral suspension (200 mg en gang daglig på dag 1, 200 mg to gange daglig på dag 2, derefter 400 mg to gange daglig 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 daglig) 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*

Posaconazolplasmakoncentrationer (Cmax og AUC) reduceredes med 39 %, da posaconazol blev administreret samtidig med cimetidin (400 mg 2 gange daglig) på grund af reduceret absorption, som muligvis var sekundær til reduktion af mavesyreproduktionen. Samtidig administration af posaconazol og H2-receptorantagonister bør om muligt undgås.

Ligeledes nedsatte administration af 400 mg posaconazol med esomeprazol (40 mg daglig) middel Cmax og AUC med henholdsvis 46 % og 32 % sammenlignet med dosering med 400 mg posaconazol alene.

Samtidig administration af posaconazol og protonpumpehæmmere bør om muligt undgås.

*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).

*Føde*

Føde forøger signifikant absorptionen af posaconazol (se pkt. 4.2 og 5.2).

Virkning af posaconazol på andre lægemidler

Posaconazol er en potent hæmmer af CYP3A4. Samtidig indtagelse af posaconazol med 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, medmindre posaconazol administreres på en strengt standardiseret måde sammen med føde på grund af den store virkning af føde på posaconazol-eksponering (se pkt. 5.2).

*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 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 plasmakoncentrationer 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 virkningen af rifabutin på plasmaniveauer af posaconazol). Hvis disse lægemidler administreres samtidigt, anbefales omhyggelig monitorering af fuldstændigt blodtælling og bivirkninger relateret til forhøjede niveauer af rifabutin (f.eks. uveitis).

*Sirolimus*

Gentagen administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange daglig i 16 dage) øgede Cmax og AUC for sirolimus (2 mg enkelt dosis) 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 patienter. 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.

Dalkoncentrationer 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 daglig øgede koncentrationerne af ciclosporin hos hjertetransplanterede patienter på 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 daglig) og atazanavir (300 mg en gang daglig) 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 daglig) og atazanavir og ritonavir (300/100 mg en gang daglig) 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 daglig 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 daglig i 7 dage) Cmax og AUC for intravenøst midazolam (0,4 mg enkelt dosis) 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 daglig 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 enkelt oral dosis) 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 hvilket 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 (navnligt hypercalcæmi). Kalciumniveauet 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 til henholdsvis 1,6 gange og 1,9 gange samt AUC til henholdsvis 1,9 gange og 2,4 gange ved samtidig administration af 300 mg posaconazol, en potent 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 (1,7 gange 400 mg to gange daglig baseret på plasmakoncentrationer ved steady-state hos raske frivillige) eller hunrotter ved en dosis på op til 45 mg/kg (2,2 gange 400 mg to gange daglig). Der er ingen klinisk erfaring som vurderer posaconazols indflydelse på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller 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

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 er kvalme, opkastning, diarré, pyreksi og øget bilirubinniveau.

Bivirkningstabel

Inden for systemorganklasserne 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 (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**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, thrombotisk 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: | *Torsades 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, abdominalsmerte, 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-Johnsons syndrom, vesikulært udslæt |
| Ikke kendt | Lysfølsomhedsreaktion§ |
| **Muskler og bindevæv** | |
| Ikke almindelig | Rygsmerter, nakkesmerter, muskuloskeletale smerter, ekstremitetssmerter |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Ikke almindelig: | Akut nyresvigt, nyresvigt, forhøjet kreatininkoncentration i blodet |
| Sjælden: | Renal tubulær acidose, interstitiel 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 brystområdet |

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

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lever og galdeveje: Efter markedsføring 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

2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

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 daglig 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**

Terapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse, triazolderivater, ATC-kode: J02AC04.

**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: *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 af *Fusarium, Rhizomucor, Mucor og Rhizopus.* De mikrobiologiske data antyder, at posaconazol er aktiv mod *Rhizomucor, Mucor* og *Rhizopus;* de aktuelle kliniske data er imidlertid for begrænsede 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) på 2 mg/l; Scedosporium apiospermum/S. boydii (n=65) på 2 mg/l; Exophiala dermatiditis (n=15) på 0,5 mg/l, og Purpureocillium lilacinum (n=21) på 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)]:

* *Candida albicans*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
* *Candida tropicalis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
* *Candida parapsilosis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
* *Candida dubliniensis*: S ≤ 0.06 mg/l, R > 0.06 mg/l

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.

**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 *Aspergillus*infektioner 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).

**Klinisk erfaring**

Sammendrag af studier med posaconazol oral suspension

*Invasiv aspergillose*

I et ikke-sammenlignende studie med salvage-behandling blev posaconazol oral suspension 800 mg daglig 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 3 sås 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 3.** Samlet virkning af posaconazol oral suspension efter endt behandling af invasiv aspergillose sammenlignet med en ekstern kontrolgruppe.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Posaconazol oral  suspension | Ekstern kontrolgruppe |
| Samlet respons | 45/107 (42 %) | 22/86 (26 %) |
| **Virkning per art**  Alle mykotisk bekræftet  *Aspergillus*-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 daglig 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 daglig 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 daglig fordelt på flere doser i op til 460 dage med en median på 296 dage.

*Behandling af azol-følsom Oropharyngeal Candidiasis (OPC)*

Et randomiseret, evaluator-blindet, kontrolleret studie hos hiv-inficerede patienter med azol-følsom oropharyngeal candidiasis blev afsluttet (de fleste undersøgte patienter havde C. Albicans isoleret ved *baseline*). Den primære virkningsvariabel var den kliniske succesrate (defineret som helbredelse eller forbedring) efter 14 dages behandling. Patienterne blev behandlet med posaconazol eller fluconazol oral suspension (både posaconazol og fluconazol blev givet som følger: 100 mg to gange daglig i 1 dag efterfulgt af 100 mg en gang daglig i 13 dage).

De kliniske responsrater fra ovennævnte studie er vist i tabel 4 nedenfor.

Posaconazol blev påvist til at være ikke-underlegen i forhold til fluconazol for klinisk succesrate på dag 14 samt 4 uger efter endt behandling.

**Tabel 4.** Kliniske succesrater i Oropharyngeal Candidiasis

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Endepunkt | Posaconazol | Fluconazol |
| Klinisk succesrate på dag 14 | 91,7 % (155/169) | 92,5 % (148/160) |
| Klinisk succesrate 4 uger efter endt behandling | 68,5 % (98/143) | 61,8 % (84/136) |

Klinisk succesrate blev defineret som antal forsøgspersoner vurderet som havende et klinisk respons (helbredelse eller forbedring) delt med det totale antal forsøgspersoner kvalificeret til analyse.

*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 daglig) *versus* fluconazolkapsler (400 mg en gang daglig) til patienter med *graft versus host*sygdom (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 forekomsten 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 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 daglig) *versus* fluconazol suspension (400 mg en gang daglig) eller itraconazol oral opløsning (200 mg to gange daglig) 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 profylaksiske studier var udbrud af aspergillose den hyppigste infektion. Se tabel 5 og 6 for resultater fra begge studier. Der var færre udbrud af *Aspergillus-*infektion hos patienter, der fik posaconazol forebyggende, sammenlignet med kontrolpatienter.

**Tabel 5.** Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studier** | **Posaconazol oral suspension** | **Kontrola** | **P-Værdi** |
| **Andel af patienter (%) med verificeret/sandsynlig IFI** | | | |
| **On-treatment periodeb** | | | |
| 1899d | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0,0009 |
| 316e | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0,0038 |
| **Fixed-time periodec** | | | |
| 1899d | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0,0031 |
| 316d | 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

**Tabel 6.** Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner.

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

Ingen dosis af posaconazol oral suspension kunne anbefales til pædiatriske patienter. Sikkerhed og virkning af andre formuleringer af posaconazol (posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension; posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning) er dog klarlagt hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år. Se produktresumérne for disse formuleringer for yderligere information.

Elektrokardiogramundersøgelser

Fra 173 raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner i alderen 18-85 år, blev der før og under administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange daglig 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**

Absorption

Posaconazol absorberes med en median Tmax på 3 timer (patienter, der har indtaget føde). Posaconazol udviser lineær kinetik efter enkeltdosis og flergangsdosering af op til 800 mg indtaget med et fedtrigt måltid. Der ses ingen yderligere stigning i eksponering ved administration af doser over 800 mg daglig til patienter og raske forsøgspersoner. Under faste steg AUC mindre end i forhold til doser over 200 mg. Hos fastende raske forsøgspersoner gav en opdeling af den totale daglige dosis (800 mg) på 200 mg fire gange daglig sammenlignet med 400 mg to gange daglig en øget eksponering for posaconazol med 2,6 gange.

Virkning af føde på oral absorption hos raske forsøgspersoner

Absorptionen af posaconazol var signifikant større, når posaconazol 400 mg en gang daglig blev administreret sammen med eller lige efter et måltid med højt fedtindhold (~50 gram fedt) sammenlignet med administration før et måltid. Cmax og AUC steg med hhv. 330 % og 360 %. AUC for posaconazol er sammenlignet med fastende tilstand: 4 gange større, når det administreres med et måltid med højt fedtindhold (~50 gram fedt), og omkring 2,6 gange større, når det administreres sammen med et måltid med lavt fedtindhold eller et ernæringstilskud (14 gram fedt) (se pkt. 4.2 og 4.5).

Fordeling

Posaconazol absorberes langsomt og elimineres langsomt med et stort tilsyneladende fordelingsvolumen (1.774 liter), og proteinbindingen, hovedsagelig til serum albumin, er høj (> 98 %).

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

Posaconazol udskilles langsomt med en gennemsnitlig halveringstid (t½) på 35 timer (20 - 66 timer).

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).

*Steady-state* opnås efter 7 til 10 dages flergangsdosering.

Farmakokinetik i særlige populationer

*Børn (< 18 år)*

Efter administration af 800 mg posaconazol daglig 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). 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). I et studie med 136 pædiatriske patienter med neutropeni i alderen 11 måneder – 17 år, der blev behandlet med posaconazol oral suspension i doser på op til 18 mg/kg/dag fordelt på tre gange daglig, opfyldte ca. 50% det præspecificerede mål (gennemsnitlig koncentration (Cav) dag 7 mellem 500 ng/ml-2.500 ng/ml). Generelt syntes eksponeringen at være højre hos ældre patienter (7 til < 18 år) end hos yngre patienter (2 til < 7 år).

*Køn*

Farmakokinetikken for posaconazol er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

*Ældre (≥* *65 år)*

En stigning i Cmax (26 %) og AUC (29 %) kunne påvises i ældre (24 personer ≥65 år) i forhold til yngre (24 personer 18 - 45 år). Sikkerhedsprofilen af posaconazol mellem de unge og ældre patienter, var endvidere tilsvarende i kliniske effektstudier.

*Race*

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 farmakokinetiske populationsmodel for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning og tabletter indikerer, at posaconazol-clearance er vægtrelateret. Hos patienter > 120 kg falder Cav med 25 % og hos patienter < 50 kg stiger Cav 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.

*Nedsat leverfunktion*

Efter en enkelt oral dosis på 400 mg posaconazol oral suspension til patienter med mild (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svær (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (seks pr. gruppe) var den 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 60 % øgning i totalt AUC. Eliminationshalveringstiden (t1/2) 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.

**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 års 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 systemisk eksponering, der var 4,6 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 1,4 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 1,4 gange og 4,6 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.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Citronsyremonohydrat

Mononatriumcitrat, vandfri

Natriumbenzoat (E211)

Natriumlaurilsulfat

Simeticon emulsion 30 % indeholdende:

Simeticon

Methylcellulose

Sorbinsyre

Vand

Glycerol

Xanthangummi

Glucose

Titandioxid (E171)

Kirsebærsmag

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 3 år.

Efter første åbning: 30 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ravfarvet glas (type III) med børnesikret lukning/plast, skruelukning) indeholdende 105 ml oral suspension.

Hver flaske er forsynet med en måleske egnet til at levere doser på 2,5 ml og 5 ml.

Pakningsstørrelser: 1 flaske.

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)**

58794

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. marts 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. januar 2025