

28. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Posaconazole "Viatris", enterotabletter**

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

31135

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Posaconazole "Viatris"

**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 måler cirka 17,5 mm i længden og 6,7 mm i bredden. Tabletten er præget med ”100P” på den ene side og blank på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Posaconazole "Viatris" er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

* Invasiv aspergillose

Posaconazole ”Viatris” er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos pædiatriske patienter fra 2 år som vejer mere end 40 kg og voksne (se pkt. 4.2 of 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 "Viatris" er også indiceret til forebyggelse af invasive svampeinfektioner hos følgende pædiatriske patienter fra 2 år som 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 hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), der gennemgår højdosis-immunsuppressiv behandling for graft versus host-sygdom, og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

Se produktresuméet for posaconazol i form af 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.

**Tabletter og oral suspension med posaconazol er ikke indbyrdes ombyttelige**

Tabletter er ikke indbyrdes ombyttelige med oral suspension 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 gastroresistent pulver og solvens til oral suspension. Posaconazol tabletter giver generelt højere lægemiddeleksponering i plasma end posaconazol oral suspension i både fastende tilstand og efter et måltid. Derfor er tabletterne den foretrukne formulering af posaconazol til optimering af plasmakoncentrationer.

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

Posaconazole gastroresistent pulver og solvens til oral suspension er anbefalet til oralt brug hos pædiatriske patienter fra 2 år som vejer 40 kg eller mindre. Se produktresumeerne for gastroresistent pulver og solvens til oral suspension for yderligere oplysninger om dosering selvom alle pakningsstørrelser ikke nødvendigvis er markedsført.

**Tabel 1.** Anbefalet dosering til pædiatriske patienter fra 2 år som vejer mere end 40 kg og voksne efter indikation

|  |  |
| --- | --- |
| **Indikation** | **Dosis og varighed af behandling**  (Se pkt. 5.2.) |
| Behandling af invasiv aspergillose (kun for voksne) | Initialdosis på 300 mg (tre tabletter á 100 mg eller 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre tabletter á 100 mg eller 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning) en gang dagligt. Hver dosis kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. Anbefalet totale behandlingsvarighed er 6-12 uger. Der kan skiftes mellem intravenøs og oral administration, når det er klinisk indiceret. |
| Refraktære invasive svampeinfektioner (IFI)/patienter med IFI, som er intolerante over for førstevalgsbehandling | Initialdosis på 300 mg (tre tabletter a 100 mg) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre tabletter a 100 mg) én gang dagligt. Hver dosis kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. Behandlingens varighed afhænger af sværhedsgraden af den grundliggende sygdom, bedring efter immunsuppression og klinisk respons. |
| Forebyggelse af invasive svampeinfektioner | Initialdosis på 300 mg (tre tabletter a 100 mg) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre tabletter a 100 mg) én 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 posaconazol 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 af 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 af 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. Der foreligger ingen kliniske data.

Administration

Oral anvendelse.

Enterotabletterne kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes 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 af sekalealkaloider (se pkt. 4.5).

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

Samtidig administration under initiering og perioden med dosistitrering af venetoclax 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 posaconazol 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 leverfunktionen

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 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 QTc-intervallet (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. Azol-antimykotika, inklusive posaconazol, bør kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, hvis der ikke er andre antimykotiske behandlingsmuligheder (se pkt. 4.5).

Venetoclax-toksicitet

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

Rifamyciner (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 i form af tabletter end efter posaconazol i form af oral suspension. Plasmakoncentrationen af posaconazol kan med tiden stige hos nogle patienter, der får posaconazol i tabletform (se pkt. 5.2).

Gastrointestinal dysfunktion

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

Posaconazole "Viatris" indeholder natrium:

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

**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)-effluks *in vitro.* Hæmmere (f.eks. verapamil, ciclosporin, quinidin, clarithromycin, 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 én 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. også nedenfor vedrørende virkningen af posaconazol på plasmaniveauet af rifabutin.

*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).

*Efavirenz*

Efavirenz (400 mg én 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 i10 dage) nedsatte Cmax og AUC for posaconazol i form af oral suspension (200 mg én 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 én 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.

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 eksponeringen 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-substratet 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 får den samme dosis. Virkningen af posaconazol på CYP3A4-substrater hos patienter kan være noget lavere end den virkning, der er 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 plasmaniveauet af CYP3A4-substrater 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, hvilket 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), hvilket kan medføre ergotisme. Samtidig administration af posaconazol og sekalealkaloider er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

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

Posaconazol kan øge plasmaniveauerne af HMG-CoA-reduktasehæmmere, som metaboliseres via CYP3A4, betydeligt. Behandling med disse HMG-CoA-reduktasehæmmere bør seponeres under behandling med posaconazol, da forhøjede niveauer har været forbundet med rabdomyolyse (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, hvis der ikke er andre antimykotiske behandlingsmuligheder.

*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 plasmaniveauet 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 i form af oral suspension (400 mg to gange dagligt i 16 dage) øgede Cmax og AUC for sirolimus (2 mg enkeltdosis) henholdsvis 6,7 gange og 8,9 gange i gennemsnit (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 dalkoncentrationen af sirolimus i fuldblod. Koncentrationen 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 i form af oral suspension 200 mg én 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 leukoencefalopati. 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 blodniveauet af tacrolimus monitoreres omhyggeligt under samtidig administration og ved seponering af posaconazol, og doseringen af tacrolimus bør justeres, om nødvendigt.

*Hiv-proteasehæmmere*

Da hiv-proteasehæmmere er CYP3A4-substrater, forventes det, at posaconazol vil øge plasmaniveauet af disse antiretrovirale midler. Efter samtidig administration af posaconazol i form af oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir (300 mg én gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes Cmax og AUC for atazanavir henholdsvis 2,6 gange og 3,7 gange i gennemsnit (interval 1,2 til 26 gange). Efter samtidig administration af posaconazol i form af oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir og ritonavir (300/100 mg én gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes Cmax og AUC for atazanavir henholdsvis 1,5 gange og 2,5 gange i gennemsnit (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 via CYP3A4*

I et studie med raske frivillige øgede posaconazol i form af oral suspension (200 mg én 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 i form af oral suspension (200 mg to gange dagligt i 7 dage) Cmax og AUC for intravenøst midazolam (0,4 mg enkeltdosis) henholdsvis 1,3 og 4,6 gange i gennemsnit (interval 1,7 til 6,4 gange); posaconazol i form af oral suspension 400 mg to gange dagligt i 7 dage øgede Cmax og AUC for intravenøst midazolam 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) henholdsvis 2,2 og 4,5 gange. Posaconazol i form af 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 overvejes, når posaconazol gives samtidig med et hvilket som helst benzodiazepin, der metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

*Calciumantagonister, der metaboliseres 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 muligvis 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 glucosekoncentrationen 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 hyperkalcæmi). 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 administration alene, så øger samtidig administration af 300 mg posaconazole, en stærk CYP3A-hæmmer, med venetoclax 50 mg og 100 mg i 7 dage hos 12 patienter, venetoclax’ Cmax til 1,6-gange og 1,9-gange og AUC til 1,9-gange og 2,4-gange, respektivt (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. Dyreforsøg 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 steady state hos patienter). Der er ingen klinisk erfaring vedrørende posaconazols indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkning 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**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdata stammer hovedsageligt fra studier med den orale suspension.

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

*Posaconazol-tabletter*

Sikkerheden af posaconazol i tabletform er vurderet hos 104 raske frivillige forsøgspersoner og 230 patienter inkluderet i kliniske studier af svampehæmmende profylakse.

Sikkerheden af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning og posaconazol tabletter er vurderet hos 288 patienter inkluderet i et klinisk studie af aspergillose hvoriblandt 161 patienter modtog koncentrat til infusionsvæske, opløsning og 127 patienter modtog tabletformuleringen.

Tabletformuleringen er udelukkende blevet undersøgt hos patienter med AML og patienter med MDS samt hos patienter efter HSCT med eller i 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. En højere forekomst af bivirkninger kan ikke udelukkes.

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 immunkompromitterede 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 til infusionsvæske, opløsning er også vurderet i et kontrolleret studie af behandlingen af invasiv aspergillose. Den maksimale varighed af behandling af invasiv aspergillose var lig varigheden for den orale suspension for salvage-behandling og var længere end varigheden af behandling med tabletterne eller koncentratet til infusionsvæske, opløsning for profylakse.

Bivirkningstabel

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

**Tabel 2.** Bivirkninger 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 gastroresistent pulver og solvens til oral suspension.

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Lever og galdeveje*

Efter markedsføringen af posaconazol i form 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen erfaring med overdosering af posaconazol-tabletter.

I kliniske studier har patienter, som fik posaconazol i form af 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 én patient, som tog 1.200 mg posaconazol i form af oral suspension 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 af 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: 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 tilgængelig, men den kliniske betydning er ukendt. I et overvågningsstudie af >3000 kliniske skimmelsvamp-isolater fra 2010-2018, udviste 90 % ikke-aspergillus svampe 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-værdier (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).

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

ECOFF-værdierne er ikke lig med de kliniske grænseværdier.

Grænseværdier

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

* *Aspergillus fumigatus*1,2: S ≤0,13 mg/l, R >0,25 mg/l
* *Aspergillus terreus*1,2: S ≤0,13 mg/l, R >0,25 mg/l
* *Candida albicans*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
* *Candida dubliniensis*: 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

1 Det anbefales at monitorere dalkoncentrationenerne af azol hos patienter, der behandles for svampeinfektion.

2 Forudsat at adækvat lægemiddeleksponering er blevet bekræftet med anvendelse af terapeutisk lægemiddel monitorering (TDM). Der er stadig nogen uvished for så vidt angår cut-off-værdierne for posaconazol-koncentrationer, der adskiller patienter med stor sandsynlighed for et klinisk godt resultat fra patienter med lille sandsynlighed for et klinisk godt resultat. Under visse omstændigheder (f.eks. patienter med vedvarende og markant neutropeni, store læsioner eller med andre karakteristika forbundet med et dårligt klinisk resultat) bør en forholdsvis høj dalkoncentration tilstræbes. Prækliniske og kliniske data indikerer, at denne værdi bør være >1 mg/l ved steady state. Hos andre patientgrupper kan en lavere dalkoncentration være acceptabel. Ved profylakse er en målkoncentration på >0,7 mg/l foreslået (kliniske EUCAST-grænseværdier for fungi v9.0).

Der er for nuværende utilstrækkelige data til at fastsætte kliniske grænseværdier for andre *Candida*-eller *Aspergillus*-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

*Sammendrag af invasiv aspergillose-studiet med posaconazol koncentrat for infusionsvæske, opløsning og tabletter*

Posaconazols sikkerhed og virkning i behandlingen af patienter med invasiv aspergillose blev undersøgt i et dobbeltblindt kontrolleret studie (study-69) med 575 patienter med verificeret, sandsynlig eller eventuel invasiv svampeinfektion per EORTC/MSG kriterie.

Patienter blev behandlet med posaconazol (n=288) koncentrat for infusionsvæske, opløsning eller tablet givet i en dosis på 300 mg dagligt (2 gange dagligt på dag 1). Komparator-patienter blev behandlet med voriconazol (n=287) administreret intravenøst med en dosis på 6 mg/kg 2 gange dagligt på dag 1 efterfulgt af 4 mg/kg 2 gange dagligt, eller oralt med en dosis på 300 mg 2 gange dagligt på dag 1 efterfulgt af 200 mg 2 gange dagligt. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 67 dage (posaconazole) og 64 dage (voriconazole).

I intent-to-treat-populationen (ITT) (alle forsøgspersoner som fik mindst én dosis forsøgslægemiddel), fik 288 patienter posaconazol og 287 patienter fik voriconazol. Populationen i det fulde analysesæt (FAS) er undergruppen af alle forsøgspersoner i ITT-populationen som blev klassificeret af en uafhængig bedømmelseskomité til at have verificeret eller sandsynlig invasiv aspergillose: 163 forsøgspersoner fik posaconazol og 171 forsøgspersoner fik voriconazol. Total mortalitet og global klinisk respons i disse to populationer er præsenteret i Tabel 3 og 4, respektivt.

**Tabel 3.** Posaconazol invasiv aspergillose behandlingsstudie 1: Total mortalitet på dag 42 og dag 84 i ITT- og FAS-populationer

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **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 Nurminens metode stratificeret i forhold til en tilfældighedsfaktor (risiko for mortalitet/dårligt endepunkt) ved brug af Cochran-Mantel-Haenszel vægtskema. | | | | | |

**Tabel 4.** Posaconazol invasiv aspergillose behandlingsstudie 1: global klinisk respons ved uge 6 og uge 12 i FAS-populationen

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Posaconazol** | | **Voriconazol** | |  |
| Population | N | Succes (%) | N | Succes (%) | Difference\* (95 % CI) |
| Global klinisk respons i FAS-populationen efter 6 uger | 163 | 73 (44,8) | 171 | 78 (45,6) | -0,6 % (-11,2; 10,1) |
| Global klinisk respons i FAS-populationen efter 12 uger | 163 | 69 (42,3) | 171 | 79 (46,2) | -3,4 % (13,9; 7,1) |
| \*Succesfuld global klinisk respons var defineret som overlevelse med en delvis eller komplet respons. Justeret behandlingsforskel baseret på Miettinen og Nurminens metode stratificeret i forhold til en tilfældighedsfaktor (risiko for mortalitet/dårligt endepunkt) ved brug af Cochran-Mantel-Haenszel vægtskema. | | | | | |

*Sammendrag af bridging-studiet med posaconazol-tabletter*

Studie 5615 var et ikke-sammenlignende multicenterstudie, som blev udført for at vurdere de farmakokinetiske egenskaber, sikkerheden og tolerabiliteten af posaconazol-tabletter. Studie 5615 blev udført med en patientpopulation, der lignede den patientpopulation, som blev undersøgt i det pivotale kliniske program med posaconazol i form af oral suspension. De farmakokinetiske og sikkerhedsmæssige data fra studie 5615 blev overført til de allerede eksisterende data (inklusive data for virkning) for 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 én gang dagligt (del IA) og 300 mg to gange dagligt på dag 1, herefter efterfulgt af 300 mg én gang dagligt (del 1B og del 2).

Serielle farmakokinetiske prøver blev indhentet på dag 1 og ved steady state på dag 8 hos alle forsøgspersoner i del 1 og en delgruppe af forsøgspersonerne i del 2. Derudover blev der indhentet spredte farmakokinetiske prøver på flere dage under steady state før den næste dosis (Cmin) hos 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 én 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 i form af tabletter og posaconazol i form af oral suspension ved terapeutiske doser til patienter vist som en kvartilanalyse. Eksponeringen efter administration af tabletter er generelt højere, men overlapper med eksponeringen efter administration af posaconazol i form af oral suspension.

**Tabel 5.** Cav-kvartilanalyser af pivotale patientstudier med posaconazol i form af tabletter og oral suspension

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Posaconazol-tabletter** | **Posaconazol i form af oral suspension** | | |
|  | **Profylakse for AML og HSCT Studie 5615** | **Profylakse for GVHD**  **Studie 316** | **Profylakse for neutropeni Studie 1899** | **Behandling - Invasiv Aspergillosis**  **Studie 0041** |
|  | **300 mg én 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** |
| **Kvartil** | **pCav-område**  **(ng/ml)** | **Cav-område**  **(ng/ml)** | **Cav-område**  **(ng/ml)** | **Cav-område**  **(ng/ml)** |
| **K1** | 442-1.223 | 22-557 | 90-322 | 55-277 |
| **K2** | 1.240-1.710 | 557-915 | 322-490 | 290-544 |
| **K3** | 1.719-2.291 | 915-1.563 | 490-734 | 550-861 |
| **K4** | 2.304-9.523 | 1.563-3.650 | 734-2.200 | 877-2.010 |
| pCav: formodet Cav  Cav = den gennemsnitlige koncentration målt ved steady state  \*20 patienter fik 200 mg én gang dagligt (på dag 1.200 mg to gange dagligt) | | | | |

*Sammendrag af studier med posaconazol i form af oral suspension*

*Invasiv aspergillosis*

I et ikke-sammenlignende studie med salvage-behandling (studie 0041) blev posaconazol i form af oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser vurderet som behandling af invasiv aspergillose hos patienter, hvis sygdom var refraktær 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, der blev behandlet med tilgængelig terapi (som ovenfor) på omtrent samme tidspunkt og på de samme afdelinger som de patienter, der blev 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 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 6. 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 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 i form af 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 i form af 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, hovedsageligt 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)) medposaconazol i form af 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 i form af oral suspension (200 mg tre gange dagligt) versus fluconazol-kapsler (400 mg én gang dagligt) 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 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 studiets start. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 80 dage for posaconazol og 77 dage for fluconazol.

Studie 1899 var et randomiseret, evaluator-blindet studie af posaconazol i form af oral suspension (200 mg tre gange dagligt) versus fluconazol-suspension (400 mg én gang dagligt) eller itraconazol i form af oral opløsning (200 mg to gange dagligt) hos patienter med neutropeni, der fik cytotoksisk kemoterapi for akut myeloid leukæmi 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.

**Tabel 7.** Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studie** | **Posaconazol i form af 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

**Tabel 8.** Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studie** | | **Posaconazol i form af 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 foreligger begrænset erfaring med posaconazol-tabletter til børn.

Tre patienter i alderen 14-17 år blev behandlet med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning og tablet 300 mg/dag (2 gange på dag 1 efterfulgt af 1 gang dagligt derefter) i studiet omkring behandling af invasiv aspergillose.

Sikkerheden og virkningen af posaconazol (gastroresistent pulver og solvens til oral suspension; koncentrat for infusionsvæske, opløsning) er blevet etableret i pædiatriske patienter fra 2 år til yngre end 18 år. Brug af posaconazol i disse aldersgrupper er støttet af beviser fra tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser af posaconazol hos voksne og farmakokinetiske og sikkerhedsdata fra pædiatriske studier (se pkt. 5.2). Ingen nye sikkerhedssignaler associeret med brugen af posaconazol hos pædiatriske patienter blev identificeret i de pædiatriske studier (se pkt. 4.8).

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

Der foreligger ingen data.

Elektrokardiogramundersøgelser

Hos 173 raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner i alderen 18 til 85 år blev der før og under administration af posaconazol i form af 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 *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 dosisregimer).

Absorption

Posaconazol-tabletter absorberes med en median Tmax på 4 til 5 timer og udviser dosisproportional farmakokinetik efter enkelt og gentagen dosering af op til 300 mg.

Efter administration af en enkeltdosis af 300 mg posaconazol i form af tabletter efter et måltid med højt fedtindhold til raske, frivillige 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 farmakokinetisk populationsmodel, blev posaconazols Cav øget med 20 % når det blev givet sammen med et måltid sammenlignet med i 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 %), hovedsageligt 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 (interval 26-31 timer) og en gennemsnitlig tilsyneladende udskillelse i intervallet 7,5 til 11 l/time. Efteradministration af 14C-posaconazol blev radioaktiviteten hovedsageligt 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 (én gang dagligt efter en initialdosis to gange dagligt på dag 1).

Farmakokinetik i særlige populationer

Baseret på en farmakokinetisk populationsmodel som evaluerede posaconazols farmakokinetik, blev steady state koncentration af posaconazol forudsagt hos patienter som fik posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning eller 300 mg tabletter én gang om dagen, (startende med 2 gange daglig dosis på dag 1), for behandling af invasiv aspergillose og profylakse af invasive svampeinfektioner.

**Tabel 9.** Forudsagt population median (10. percentil, 90. percentil) steady state plasmakoncentrationer af posaconazol hos patienter efter administration af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tabletter 300 mg én gang dagligt (2 gange dagligt på dag 1)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Regime | Population | Cav (ng/mL) | Cmin (ng/ml) |
| Tablet (fastende) | Profylakse | 1,550  (874; 2,690) | 1,330  (667; 2,400) |
| Behandling af invasiv aspergillose | 1,780  (879; 3,540) | 1,490  (663; 3,230) |
| Koncentrat til infusionsvæske, opløsning | Profylakse | 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 farmakokinetiske populationsanalyse af posaconazol hos patienter tyder på, at race, køn, nedsat nyrefunktion og sygdom (profylakse eller behandling) ikke har klinisk betydningsfuld effekt på posaconazols farmakokinetik.

*Børn (<18 år)*

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

Farmakokinetikken for posaconazol i form af oral suspension er blevet vurderet hos pædiatriske patienter. Efter administration af 800 mg posaconazol i form af 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 farmakokinetiske populationsmodel af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning og tabletter indikerer, at posaconazol clearance er relateret til alder. Posaconazol Cav er generelt sammenlignelig mellem unge og ældre patienter (≥65 år); dog blev Cav øget med 11% hos de meget ældre (≥80 år). Det foreslås derfor at følge meget ældre patienter (≥ 80 år) nøje for bivirkninger.

Farmakokinetikken af posaconazol-tabletterne er sammenlignelige mellem unge og ældre (≥ 65 år) forsøgspersoner.

Farmakokinetiske forskelle baseret på alder anses ikke for at være klinisk relevante, og 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 i form af 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 af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning og tabletter indikerer, at posaconazol clerance er relateret til vægt. Hos patienter >120 kg, er Cav nedsat med 25% og i 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 posaconazol i form af oral suspension sås ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved let og moderat nedsat nyrefunktion (n=18 Clcr ≥20 ml/min/1,73 m2); dosisjustering er således ikke nødvendig. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (n=6, Clcr< 20 ml/min/1,73 m2) var AUC for posaconazol meget variabel [>96 % CV (variationskoefficient)] sammenlignet med andre renale grupper [<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 i form af tabletter. Der er dog ikke udført et særligt studie med posaconazol-tabletter.

*Nedsat leverfunktion*

Efter en enkelt oral dosis på 400 mg posaconazol i form af oral suspension til patienter med let (Child-Pugh-klasse A), moderat (Child-Pugh-klasse B) eller svært (Child-Pugh-klasse C) nedsat leverfunktion (seks pr. gruppe) var det gennemsnitlige AUC 1,3 til 1,6 gange højere end 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 (t1/2) blev forlænget fra ca. 27 timer op til ~43 timer i de respektive grupper. Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion, men der bør udvises forsigtighed på grund af potentialet for højere plasmaeksponering.

Tilsvarende anbefalinger gælder for posaconazol i form af 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 eksponeringer 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 funktionel påvirkning af det centrale eller perifere nervesystem ved systemiske eksponeringer, der var større end den, der bliver 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 bliver 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 bliver opnået terapeutisk. Forhøjet systolisk og arterielt blodtryk (op til 29 mmHg) blev målt hos rotter og aber ved systemiske eksponeringer, der var henholdsvis 2,1 gange og 8,5 gange større end den, der bliver 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 bliver opnået med terapeutiske doser hos mennesker, forårsagede posaconazol skeletforandringer og misdannelser, dystoki, forlænget drægtighedsperiode, reduceret gennemsnitlig kuldstørrelse og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posaconazol embryotoksisk ved eksponeringer, der var større end den, der bliver opnået med terapeutiske doser. Som det er blevet set med 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 (fik dosis fra 2-8 ugers alderen) blev der observeret en stigning i forekomsten af hjerneventrikelforstørrelse hos behandlede dyr sammenlignet med samtlige kontroldyr. Der blev ikke observeret nogen forskel i forekomsten af hjerneventrikelforstørrelse mellem kontroldyr og behandlede dyr efter 5 måneders behandlingsfri periode. Der var ingen neurologiske, adfærdsmæssige eller udviklingsmæssige abnormiteter hos hundene med dette fund, og et lignende hjernefund blev ikke set med hverken oral posaconazol administration til unge hunde (4 dage til 9 måneder gamle) eller intravenøs posaconazol administration til unge hunde (10 uger til 23 ugers alderen). Den kliniske betydning af dette fund er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Methacrylsyre-ethylacrylat-copolymer (1:1) (Type B)

Triethylcitrat

Xylitol

Hydroxypropylcellulose

Propylgallat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Silica, kolloid vandfri

Croscarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

Jernoxid, gul (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 blisterkort af alu/alu.

Pakninger med 24 eller 96 enterotabletter i ikke-perforerede blisterkort og 24×1 og 96×1 tabletter i perforerede enkeltdosisblisterkort.

Hvide, uigennemsigtige blisterkort af PVC/PCTFE-alu.

Pakninger med 24 eller 96 enterotabletter i ikke-perforerede blisterkort og 24×1 og 96×1 tabletter i perforerede enkeltdosisblisterkort.

Hvide, uigennemsigtige blisterkort af PVC/PE/PVdC-alu.

Pakninger med 24 eller 96 enterotabletter i ikke-perforerede blisterkort og 24×1 og 96×1 tabletter i perforerede enkeltdosisblisterkort.

HDPE-beholdere med polypropylen-låg indeholdende 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**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Irland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60992

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. december 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. januar 2025