

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noxafil 40 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 40 mg posakonazol.

Hjelpestoffer med kjent effekt

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

Dette legemidlet inneholder 10 mg natriumbenzoat (E211) per 5 ml suspensjon.

Dette legemidlet inneholder opptil 1,25 mg benzylalkohol per 5 ml suspensjon.

Dette legemidlet inneholder opptil 24,75 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml suspensjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

Hvit suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Noxafil mikstur, suspensjon er indisert for behandling av følgende soppinfeksjoner hos voksne (se pkt. 5.1):

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

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

Noxafil mikstur, suspensjon er også indisert som profylakse ved invasive soppinfeksjoner hos følgende pasienter:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Noxafil tabletter og Noxafil mikstur, suspensjon er ikke byttbare med hverandre

Tabletter og mikstur, suspensjon bør ikke brukes om hverandre på grunn av ulikheter i doseringsfrekvens, administrering sammen med mat og oppnådd plasmakonsentrasjon mellom de to formuleringene. Spesifikke doseringsanbefalinger for hver av formuleringene bør derfor følges.

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

Dosering

Noxafil er også tilgjengelig som 100 mg enterotabletter og 300 mg konsentrat til infusjonsvæske. Noxafil tabletter er foretrukket formulering for å optimalisere plasmakonsentrasjoner og gir generelt høyere eksponering av legemidlet i plasma enn Noxafil mikstur, suspensjon.

Anbefalt dose er vist i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalt dose etter indikasjon

| Indikasjon | Dose og varighet på behandling (se pkt. 5.2) |
|---|---|
| Refraktære invasive soppinfeksjoner (IFI)/pasienter med IFI intolerante overfor førstelinjebehandling | 200 mg (5 ml) fire ganger daglig. Alternativt kan pasienter som tåler mat eller næringstilskudd ta 400 mg (10 ml) to ganger daglig under eller rett etter et måltid eller et næringstilskudd. Behandlingsvarighet skal baseres på alvorligheten av den underliggende sykdom, bedring fra immunsuppresjon og klinisk respons. |
| Orofaryngeal kandidose | Startdose 200 mg (5 ml) én gang daglig første dagen, deretter 100 mg (2,5 ml) én gang daglig i 13 dager. For å forbedre absorpsjonen og forsikre fullgodt opptak skal hver dose med Noxafil gis under eller rett etter et måltid eller et næringstilskudd hos pasienter som ikke tåler mat. |
| Profylakse mot invasive soppinfeksjoner | 200 mg (5 ml) tre ganger daglig. For å forbedre absorpsjonen og sikre fullgodt opptak skal hver dose med Noxafil gis under eller rett etter et måltid eller et næringstilskudd hos pasienter som ikke tåler mat. Behandlingsvarighet baseres på bedring av nøytropeni eller immunsuppresjon. For pasienter med akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom, bør profylakse med Noxafil starte flere dager før forventet nøytropeni, og fortsette i 7 dager etter at antall nøytrofile er kommet over 500 celler per mm ³ . |

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Noxafil hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Miksturen må ristes godt før bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.5).

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

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

Levertoksisitet

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

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

Monitorering av leverfunksjon

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

QTc-forlengelse

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

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

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

Legemiddelinteraksjoner

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

Midazolam og andre benzodiazepiner

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

Toksisitet av vinkristin

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

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

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

Gastrointestinal dysfunksjon

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

Glukose

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Natriumbenzoat

Dette legemidlet inneholder 10 mg natriumbenzoat (E211) per 5 ml suspensjon.

Benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder opptil 1,25 mg benzylalkohol per 5 ml suspensjon. Benzylalkohol kan forårsake anafylaktiske reaksjoner.

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder opptil 24,75 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml suspensjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på posakonazol

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

Rifabutin

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenytoin

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

H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

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

Mat

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

Effekter av posakonazol på andre legemidler

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

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

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

Ergotalkaloider

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

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

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

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloidene (f.eks. vinkristin og vinblastin) er substrater til CYP3A4. Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av vinkaalkaloider, noe som kan føre til nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør derfor forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp.

Rifabutin

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

Sirolimus

Gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig i 16 dager) hos friske personer økte C_{max} og AUC av sirolimus (2 mg enkelt dose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 6,7 ganger og 8,9 ganger (intervall 3,1 til 17,5 ganger). Effekten av posakonazol på sirolimus hos pasienter er ukjent, men forventes å variere på grunn av den variable posakonazoleksponeringen hos pasienter. Samtidig administrering av posakonazol og sirolimus er ikke anbefalt og bør unngås om mulig. Dersom det vurderes som uunngåelig at de må gis sammen, anbefales meget reduserte doser av sirolimus ved oppstart av posakonazolbehandlingen og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjoner av sirolimus i blod. Sirolimuskonsentrasjonen skal måles ved oppstart, ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazolbehandling, og sirolimUSDosen justeres deretter. Det bør bemerkes at forholdet mellom bunnkonsentrasjon av sirolimus og AUC endres ved samtidig administrering med posakonazol. Som et resultat kan bunnkonsentrasjoner av sirolimus som ligger innen det normale terapeutiske vinduet gi subterapeutiske nivåer. Det er derfor ønskelig med konsentrasjoner som ligger i den øvre delen av det normale terapeutiske vinduet, og man bør følge nøye med på kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vevsbiopsier.

Ciklosporin

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

Takrolimus

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

HIV-proteasehemmere

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

Midazolam og andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4

I en studie på friske frivillige med posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg én gang daglig i 10 dager) økte eksponeringen (AUC) av intravenøs midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annen studie på friske frivillige med gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg to ganger daglig i 7 dager) økte C_{max} og AUC for intravenøs midazolam (0,4 mg enkelt dose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,3 og 4,6 ganger (intervall 1,7 til 6,4 ganger). Posakonazol mikstur, suspensjon 400 mg to ganger daglig i 7 dager økte C_{max} og AUC for intravenøs midazolam med henholdsvis 1,6 og 6,2 ganger (intervall 1,6 til 7,6 ganger). Begge doser med posakonazol økte C_{max} og AUC for midazolam gitt oralt (2 mg enkelt dose gitt oralt) med henholdsvis 2,2 og 4,5 ganger. I tillegg forlenget posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg eller 400 mg) gjennomsnittlig terminal halveringstid for midazolam fra ca 3-4 timer til 8-10 timer ved samtidig administrering. På grunn av risikoen for forlenget beroligende effekt anbefales det at dosejusteringer vurderes ved samtidig administrering av posakonazol og benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

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

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

Digoksin

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

Sulfonylurea

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

All-trans retinsyre (ATRA) eller tretinoin

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

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til posakonazol mikstur, suspensjon er vurdert hos > 2400 pasienter og friske frivillige som har deltatt i kliniske studier, samt ved erfaringer fra bruk etter markedsføring. De hyppigste alvorlige bivirkninger som er rapportert omfatter kvalme, oppkast, diaré, feber og forhøyet bilirubin. Sikkerheten til posakonazol tabletter er vurdert hos 336 pasienter og friske frivillige som har deltatt i kliniske studier. Sikkerhetsprofilen for tabletter var lik som for mikstur, suspensjon.

Liste over bivirkninger i tabellform

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

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

| | |
|---|--|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | nøytropeni trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt hemolytisk uremisk syndrom, trombotisk trombocytopeni purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning |
| Forstyrrelser i immunsystemet Mindre vanlige: Sjeldne: | allergisk reaksjon hypersensitivitetsreaksjon |
| Endokrine sykdommer Sjeldne: Ikke kjent: | binyreinsuffisiens, redusert gonadotropin i blodet pseudoaldosteronisme |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige: Mindre vanlige: | elektrolyttforstyrrelse, anoreksi, redusert appetitt, hypokalemi, hypomagnesemi hyperglykemi, hypoglykemi |
| Psykiatriske lidelser Mindre vanlige: Sjeldne: | unormale drømmer, forvirringstilstand, søvnforstyrrelser psykotisk lidelse, depresjon |
| Nevrologiske sykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | parestesi, svimmelhet, søvnighet, hodepine, dysgeusi kramper, nevropati, hypoestesi, skjelving, afasi, insomni cerebrovaskulær hendelse, encefalopati, perifer nevropati, synkope |
| Øyesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne: | tåkesyn, fotofobi, redusert synsskarphet diplopi, skotom |
| Sykdommer i øre og labyrint Sjeldne: | svekket hørsel |
| Hjertesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne: | lang QT-tid-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitasjoner, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi torsades de pointes, plutselig død, ventrikulær takykardi, hjerte-respiratorisk stans, hjertesvikt, myokardinfarkt |
| Karsykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | hypertensjon hypotensjon, vaskulitt lungeembolisme, dyp venetrombose |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Mindre vanlige: Sjeldne: | hoste, neseblødning, hikke, nesetetthet, pleuritisk smerte, takypné pulmonær hypertensjon, interstitiell pneumoni, pneumonitt |
| Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | kvalme oppkast, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, munntørrehet, flatulens, forstoppelse, anorektalt ubehag pankreatitt, abdominal utvidelse, enteritt, epigastrisk ubehag, oppstøt/raping, gastroøsofageal reflukssykdom, ødem i munn gastrointestinal blødning, ileus |

| | |
|---|---|
| Sykdommer i lever og galleveier Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | forhøyede leverfunksjonstester (økt ALAT, økt ASAT, økt bilirubin, økt alkalisk fosfatase, økt GGT) hepatocellulær skade, hepatitt, gulsott, leverforstørrelse, kolestase, levertoksisitet, unormal leverfunksjon leversvikt, kolestatisk hepatitt, hepatosplenomegali, leverømheth, asteriksis |
| Hud- og underhudssykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | utslett, kløe munnsår, alopeci, dermatitt, erytem, petekkier Stevens-Johnsons syndrom, vesikuløst utslett |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Mindre vanlige: | ryggsmert, nakkesmert, smert i muskler og skjelett, smert i ekstremitetene |
| Sykdommer i nyre og urinveier Mindre vanlige: Sjeldne: | akutt nyresvikt, nyresvikt, økt blodkreatinin renal tubulær acidose, interstitiell nefritt |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige: Sjeldne: | menstruasjonsforstyrrelse brystsmert |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | feber, asteni, tretthet ødem, smert, frysninger, sykdomsfølelse, ubehag i brystet, legemiddelintoleranse, føle seg nervøs, slimhinnebetennelse tungeødem, ansiktsødem |
| Undersøkelser Mindre vanlige: | endrede legemiddelnivåer, redusert fosfor i blodet, unormalt røntgen av bryst |

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

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

I kliniske forsøk har pasienter som fikk posakonazol mikstur, suspensjon i doser opp til 1600 mg/dag ikke fått bivirkninger som var forskjellig fra de rapportert hos pasienter som fikk lavere doser. Utsiktet overdose ble sett hos en pasient som tok posakonazol mikstur, suspensjon, 1200 mg to ganger daglig i 3 dager. Ingen bivirkninger ble sett av utprøver.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02A C04.

Virkningsmekanisme

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

Mikrobiologi

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

Resistens

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

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

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

EUCAST ECOFF-verdier:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,25 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

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

Verdier

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

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

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

Kombinasjon med andre antifungale legemidler

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Klinisk erfaring

Oppsummering av studier med posakonazol mikstur, suspensjon

Invasiv aspergillose

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

Som vist i tabell 3, ble en vellykket respons (fullstendig eller delvis løsning) ved slutten av behandlingen sett i 42 % av de posakonazolbehandlede pasientene sammenlignet med 26 % i den eksterne kontrollgruppen. Dette var imidlertid ikke en prospektiv, randomisert kontrollert studie, så alle sammenligninger med den eksterne kontrollgruppen må vurderes med forsiktighet.

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

| | Posakonazol mikstur, suspensjon | Ekstern kontrollgruppe |
|--|------------------------------------|------------------------|
| Total Respons | 45/107 (42 %) | 22/86 (26 %) |
| Resultat i forhold til arter | | |
| Alle er mykologisk bekreftet <i>Aspergillus</i> spp. ¹ | 34/76 (45 %) | 19/74 (26 %) |
| <i>A. fumigatus</i> | 12/29 (41 %) | 12/34 (35 %) |
| <i>A. flavus</i> | 10/19 (53 %) | 3/16 (19 %) |
| <i>A. terreus</i> | 4/14 (29 %) | 2/13 (15 %) |
| <i>A. niger</i> | 3/5 (60 %) | 2/7 (29 %) |

Fusarium spp.

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

Kromoblastmykose/mycetom

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

Koksidoidomykose

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

Behandling av azolømfintlig orofaryngeal candidiasis (OPC)

En randomisert, evaluatorblindet, kontrollert studie ble gjort med HIV-infiserte pasienter med azolømfintlig orofaryngeal candidiasis (de fleste av pasientene hadde *C. albicans* isolert ved baseline). Den primære effektvariabelen var klinisk fremgang (definert som helbredelse eller forbedring) etter 14 dagers behandling. Pasientene ble behandlet med posakonazol eller flukonazol mikstur (både

¹ Inkluderer andre mindre vanlige arter eller ukjente arter

posakonazol og flukonazol ble gitt som følger: 100 mg to ganger daglig i én dag, deretter 100 mg én gang daglig i 13 dager).

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

Tabell 4. Klinisk fremgang ved orofaryngeal candidiasis

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

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

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

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

Studie 316 var en randomisert, dobbeltblind studie der det ble gitt posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol kapsler (400 mg én gang daglig) til allogene mottakere av hematopoetiske stamcelletransplantat med transplantat-mot-vert reaksjon (GVHD). Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 16 uker etter randomisering, bestemt av et uavhengig blindet eksternt ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomsten av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden (første til siste dose studiemedisin + 7 dager). Majoriteten (377/600, [63 %]) av inkluderte pasienter hadde Akutt grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv (195/600, [32,5 %]) GVHD ved studiens start. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 80 dager for posakonazol og 77 dager for flukonazol.

Studie 1899 var en randomisert, evaluatorblindet studie med posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol mikstur (400 mg én gang daglig) eller itrakonazol mikstur (200 mg to ganger daglig) gitt til pasienter med nøytropeni som ble behandlet med cytotoxisk kjemoterapi mot akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden, bestemt av et eksternt uavhengig blindet ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 100 dager etter randomisering. Ny diagnose av akutt myelogen leukemi var den mest vanlige underliggende tilstanden (435/602, [72 %]). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 29 dager for posakonazol og 25 dager for flukonazol/itrakonazol.

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

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

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

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

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

- b: I 1899 var dette perioden fra randomisering til siste dose av studiemedisin pluss 7 dager; i 316 var det perioden fra første dose til siste dose av studiemedisinen pluss 7 dager.
- c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dager etter randomisering; i 316 var det perioden fra baseline-dagen til dag 111 etter baseline.
- d: Alle randomisert.
- e: Alle behandlet.

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

| Studie | Posakonazol mikstur, suspensjon | Kontroll ^a |
|--|---------------------------------|-----------------------|
| Andel (%) av pasienter med bekreftet/mulig aspergillose | | |
| Behandlingsperiode^b | | |
| 1899 ^d | 2/304 (1) | 20/298 (7) |
| 316 ^e | 3/291 (1) | 17/288 (6) |
| Bestemt tidsperiode^c | | |
| 1899 ^d | 4/304 (1) | 26/298 (9) |
| 316 ^d | 7/301 (2) | 21/299 (7) |

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

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

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

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

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

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

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

Pediatrik populasjon

Seksten pasienter i alderen 8-17 år ble behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i en studie på invasive soppinfeksjoner (studie 0041). Basert på tilgjengelige data fra 16 av disse barna, ser sikkerhetsprofilen ut til å være lik den for pasienter ≥ 18 år.

I tillegg fikk tolv pasienter i alderen 13-17 år posakonazol mikstur, suspensjon 600 mg/dag som profylakse mot invasive soppinfeksjoner (studiene 316 og 1899). Sikkerhetsprofilen for disse pasientene som er < 18 år ser ut til å være lik sikkerhetsprofilen for voksne. Basert på farmakokinetiske data fra 10 av disse barna ser den farmakokinetiske profilen ut til å være lik den for pasienter ≥ 18 år. I en studie (studie 03579) hos 136 nøytrøpene pediatriske pasienter i alderen 11 måneder – 17 år, som ble behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon i doser på opptil 18 mg/kg/dag fordelt på 3 doser daglig, oppnådde omtrent 50 % det prespesifiserte målet (gjennomsnittlig konsentrasjon [C_{av}] mellom 500 ng/ml – 2500 ng/ml på Dag 7) (se pkt. 5.2).

Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

Evaluerings av elektrokardiogram

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Effekten av mat på oral absorpsjon hos friske frivillige

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Barn (< 18 år)

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

Kjønn

Farmakokinetikken til posakonazol er sammenlignbar hos menn og kvinner.

Eldre (≥ 65 år)

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

Menneskerase

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

Vekt

Farmakokinetisk modellering med en oral tablettformulering antyder at pasienter som veier mer enn 120 kg kan ha en lavere eksponering av posakonazol. Grundig monitorering for gjennombruddsinfeksjoner av sopp er derfor anbefalt hos pasienter som veier ≥ 120 kg. Pasienter med lav kroppsvekt (< 60 kg) har større sannsynlighet for å oppleve høyere plasmakonsentrasjon av posakonazol, og bør undersøkes nøye for bivirkninger.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter enkeltdoseadministrering av posakonazol mikstur, suspensjon var det ingen effekt av lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) på farmakokinetikken til posakonazol. Dosejustering er derfor ikke påkrevd. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) var AUC av posakonazol høyst variabel [> 96 % KV (varianskoeffisient)] sammenlignet med andre nyregrupper [< 40 % KV]. Siden den renale utskillelsen av posakonazol ikke er signifikant, forventes det likevel ikke at alvorlig nedsatt nyrefunksjon har en effekt på farmakokinetikken til posakonazol, og ingen dosejustering er anbefalt. Posakonazol fjernes ikke ved hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkelt oral dose på 400 mg posakonazol mikstur, suspensjon til pasienter med lett (Child-Pugh klassifisering A), moderat (Child-Pugh klassifisering B) eller alvorlig (Child-Pugh klassifisering C) leversykdom (seks per gruppe) var gjennomsnittlig AUC 1,3 til 1,6-ganger høyere sammenlignet med AUC i forhold til kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Frie konsentrasjoner ble ikke fastslått og det kan ikke utelukkes at det er en større økning i ubundet posakonazoleksponering enn den observerte 60 % økningen i total AUC. Eliminasjonshalveringstiden ($t^{1/2}$) ble forlenget fra ca. 27 timer i kontrollgruppen til ~ 43 timer i gruppene med nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon, men forsiktighet anbefales på grunn av mulighet for høyere plasmakonsponering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som for andre azolsoppmidler, er effekter relatert til hemming av steroidhormonsyntese sett i toksisitetstudier med gjentatte doser av posakonazol. Adrenale suppressive effekter ble sett i toksisitetstudier hos rotter og hunder ved eksponering lik eller større enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker.

Akkumulering av fosfolipider i nevroner hos hunder ble observert ved dosering i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker. Dette ble ikke sett hos aper ved dosering i ett år. I 12-måneders nevrotoksitetstudier hos hunder og aper, ble ingen funksjonelle effekter sett i det sentrale eller perifere nervesystemet ved systemisk eksponering større enn de som ble oppnådd terapeutisk.

Akkumulering av fosfolipider i lungene som resulterte i dilatering og obstruksjon av alveolene ble sett i en 2-års- studie hos rotter. Disse funnene indikerer nødvendigvis ikke et potensial for funksjonelle endringer hos mennesker.

Ingen effekter på elektrokardiogram, inkludert QT- og QTc-intervaller, ble sett i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos aper ved systemisk eksponering 4,6 ganger

større enn konsentrasjonen som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker. Ekkokardiografi ga ingen indikasjon på hjertedekompensasjon i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos rotter ved systemisk eksponering 1,4 ganger større enn den som ble oppnådd terapeutisk. Økt systolisk og arterielt blodtrykk (opp til 29 mm-Hg) ble sett hos rotter og aper ved systemisk eksponering henholdsvis 1,4 ganger og 4,6 ganger større enn den som ble oppnådd med terapeutiske doser hos mennesker.

Reproduksjons-, peri- og postnatale utviklingsstudier ble gjennomført hos rotter. Ved eksponeringer lavere enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker, førte posakonazol til skjelettendringer og misdannelser, vanskelig fødsel, forlenget svangerskap, redusert gjennomsnittsstørrelse på kullet og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posakonazol embryotoksisk ved eksponering større enn den som ble oppnådd ved terapeutiske doser. Som for andre antimykotiske azolforbindelser, ble disse effektene på reproduksjonen antatt å være forårsaket av en behandlingsrelatert effekt på steroidgenesen.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Polysorbat 80
Simetikon
Natriumbenzoat (E211)
Natriumsitratdihydrat
Sitronsyremonohydrat
Glyserol
Xantangummi
Flytende glukose
Titandioksid (E171)
Kunstig kirsebærsmak som inneholder benzylalkohol og propylenglykol (E1520)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske: 3 år

Etter første åpning av flasken: 4 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

105 ml mikstur, suspensjon i en flaske (ravgult glass type IV) lukket med en barnesikker plastkork (polypropylen) og en måleskje (polystyren) med 2 graderinger: 2,5 ml og 5 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/320/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 25. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 25. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noxafil 100 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder 100 mg posakonazol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett (tablett)

Gul, kapselformet tablett som er 17,5 mm lang, preget med "100" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Noxafil enterotabletter er indisert for behandling av følgende soppinfeksjoner hos voksne (se pkt. 5.1):

- Invasiv aspergillose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller itrakonazol, eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene;
- Fusariose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller hos pasienter som ikke tolererer amfotericin B;
- Kromoblastmykose og mycetom hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot itrakonazol eller hos pasienter som ikke tolererer itrakonazol;
- Koksidioidomykose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene.

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

Noxafil enterotabletter er også indisert som profylakse ved invasive soppinfeksjoner hos følgende pasienter:

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

Se preparatomtalen for Noxafil mikstur, suspensjon for behandling av orofaryngeal candidiasis.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Noxafil tabletter og Noxafil mikstur, suspensjon er ikke byttbare med hverandre

Tabletter og mikstur, suspensjon bør ikke brukes om hverandre på grunn av ulikheter i doseringsfrekvens, administrering sammen med mat og oppnådd plasmakonsentrasjon mellom de to formuleringene. Spesifikke doseringsanbefalinger for hver av formuleringene bør derfor følges.

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

Dosering

Noxafil er også tilgjengelig som 40 mg/ml mikstur, suspensjon og 300 mg konsentrat til infusjonsvæske. Noxafil tabletter er foretrukket formulering for å optimalisere plasmakonsentrasjoner og gir generelt høyere eksponering av legemidlet i plasma enn Noxafil mikstur, suspensjon.

Anbefalt dose er vist i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalt dose etter indikasjon

| Indikasjon | Dose og varighet på behandling (se pkt. 5.2) |
|---|---|
| Refraktære invasive soppinfeksjoner (IFI)/pasienter med IFI intolerante overfor førstelinjebehandling | Startdose 300 mg (tre 100 mg tabletter) 2 ganger daglig første dagen, deretter 300 mg (tre 100 mg tabletter) 1 gang daglig. Hver dose kan tas uavhengig av måltid. Behandlingsvarighet skal baseres på alvorligheten av den underliggende sykdom, bedring fra immunsuppresjon og klinisk respons. |
| Profylakse mot invasive soppinfeksjoner | Startdose 300 mg (tre 100 mg tabletter) 2 ganger daglig første dagen, deretter 300 mg (tre 100 mg tabletter) 1 gang daglig. Hver dose kan tas uavhengig av måltid. Behandlingsvarighet baseres på bedring av nøyтроpeni eller immunsuppresjon. For pasienter med akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom, bør profylakse med Noxafil starte flere dager før forventet nøyтроpeni, og fortsette i 7 dager etter at antall nøyтроfile er kommet over 500 celler per mm ³ . |

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Noxafil hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Det er ingen tilgjengelige data for tablettformuleringen.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Noxafil enterotabletter kan tas med eller utenom måltid (se pkt. 5.2). Tablettene skal svelges hele med vann og må ikke knuses, tygges eller deles.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.5).

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

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

Levertoksisitet

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

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

Monitorering av leverfunksjon

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

QTc-forlengelse

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

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

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

Legemiddelinteraksjoner

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

Midazolam og andre benzodiazepiner

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

Toksisitet av vinkristin

Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger, inkludert kramper/anfall, perifer nevropati,

tilstand med økt dannelse av antidiuretisk hormon (SIADH) og paralytisk ileus. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp (se pkt. 4.5).

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

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

Eksposering i plasma

Plasmakonsentrasjonen av posakonazol er generelt høyere etter administrering av posakonazol tabletter enn ved posakonazol mikstur, suspensjon. Plasmakonsentrasjonen av posakonazol etter administrering av posakonazol tabletter kan hos noen pasienter øke over tid (se pkt. 5.2). Sikkerhetsdata ved høyere eksponeringsnivåer med posakonazol tabletter er på det nåværende tidspunkt begrenset.

Gastrointestinal dysfunksjon

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på posakonazol

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

Rifabutin

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenytoin

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

H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

Ingen klinisk relevante effekter ble observert når posakonazol tabletter ble brukt samtidig med antacida, H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere. Det er ikke nødvendig med dosejustering av posakonazol tabletter ved samtidig administrering med antacida, H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere.

Effekter av posakonazol på andre legemidler

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

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

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

Ergotalkaloider

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

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

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

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloidene (f.eks. vinkristin og vinblastin) er substrater til CYP3A4. Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av vinkaalkaloider, noe som kan føre til nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør derfor forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp.

Rifabutin

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

Sirolimus

Gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig i 16 dager) hos friske personer økte C_{max} og AUC av sirolimus (2 mg enkeltdose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 6,7 ganger og 8,9 ganger (intervall 3,1 til 17,5 ganger). Effekten av posakonazol på sirolimus hos pasienter er ukjent, men forventes å variere på grunn av den variable posakonazoleksponeringen hos pasienter. Samtidig administrering av posakonazol og sirolimus er ikke anbefalt og bør unngås om mulig. Dersom det vurderes som uunngåelig at de må gis sammen, anbefales meget reduserte doser av sirolimus ved oppstart av posakonazolbehandlingen og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjoner av sirolimus i blod. Sirolimuskonsentrasjonen skal måles ved oppstart, ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazolbehandling, og sirolimUSDosen justeres tilsvarende. Det bør bemerkes at forholdet mellom bunnkonsentrasjon av sirolimus og AUC endres ved samtidig administrering med posakonazol. Som et resultat kan bunnkonsentrasjoner av sirolimus som ligger innen det normale terapeutiske vinduet gi subterapeutiske nivåer. Det er derfor ønskelig med konsentrasjoner som ligger i den øvre delen av det normale terapeutiske vinduet, og man bør følge nøye med på kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vevsbiopsier.

Ciklosporin

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

Takrolimus

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

HIV-proteasehemmere

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

Midazolam og andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4

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

forlenget posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg eller 400 mg) gjennomsnittlig terminal halveringstid for midazolam fra ca 3-4 timer til 8-10 timer ved samtidig administrering. På grunn av risikoen for forlenget beroligende effekt anbefales det at dosejusteringer vurderes ved samtidig administrering av posakonazol og benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

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

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

Digoksin

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

Sulfonylurea

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

All-trans retinsyre (ATRA) eller tretinoin

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

Posakonazol hadde ingen effekt på fertilitet hos hannrotter ved doser på opptil 180 mg/kg (3,4 ganger regimet med 300 mg tablett, basert på plasmakonsentrasjoner ved steady state hos pasienter) eller hos hunnrotter ved en dose på opptil 45 mg/kg (2,6 ganger regimet med 300 mg tablett, basert på plasmakonsentrasjoner ved steady state hos pasienter). Det finnes ingen klinisk erfaring med posakonazol og effekter på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sikkerhetsdata er hovedsakelig fra studier med mikstur, suspensjon.

Tablettformuleringen ble kun undersøkt hos pasienter med AML og MDS, og hos pasienter etter HSCT med, eller med risiko for, transplantat-mot-vert-reaksjon (GVHD). Maksimal varighet av eksponering for tablettformuleringen var kortere enn for mikstur, suspensjon. Eksponering i plasma var høyere for tablettformuleringen enn observert for mikstur, suspensjon. En høyere forekomst av bivirkninger kan ikke utelukkes.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Posakonazol tabletter

Sikkerheten til posakonazol tabletter er vurdert hos 230 pasienter som har deltatt i den pivotale kliniske studien. Pasienter ble inkludert i en ikke-sammenlignbar farmakokinetisk- og sikkerhetsstudie for posakonazol tabletter ved antifungal profylaktisk bruk. Pasienter var immunkompromitterte med underliggende tilstander, inkludert hematologisk malignitet, nøytropeni etter kjemoterapi, GVHD og post-HSCT. Behandling med posakonazol ble gitt med en median varighet på 28 dager. Tjue pasienter mottok en daglig dose på 200 mg og 210 pasienter mottok en daglig dose på 300 mg (etter dosering to ganger daglig på dag 1 i hver kohort).

Sikkerheten til posakonazol tabletter og mikstur, suspensjon

Sikkerheten til posakonazol mikstur, suspensjon er vurdert hos > 2400 pasienter og friske frivillige som har deltatt i kliniske studier, samt ved erfaringer fra bruk etter markedsføring. De hyppigste alvorlige bivirkninger som er rapportert omfatter kvalme, oppkast, diaré, feber og forhøyet bilirubin. Sikkerheten til posakonazol tabletter er vurdert hos 336 pasienter og friske frivillige som har deltatt i kliniske studier. Sikkerhetsprofilen for tabletter var lik som for mikstur, suspensjon.

Liste over bivirkninger i tabellform

Innenfor hvert organclassesystem er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupper: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

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

| | |
|---|--|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | |
| Vanlige: | nøytropeni |
| Mindre vanlige: | trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt |
| Sjeldne: | hemolytisk uremisk syndrom, trombotisk trombocytopen purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning |
| Forstyrrelser i immunsystemet | |
| Mindre vanlige: | allergisk reaksjon |
| Sjeldne: | hypersensitivitetsreaksjon |
| Endokrine sykdommer | |
| Sjeldne: | binyreinsuffisiens, redusert gonadotropin i blodet |
| Ikke kjent: | pseudoaldosteronisme |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | |
| Vanlige: | elektrolyttforstyrrelse, anoreksi, redusert appetitt, hypokalemi, hypomagnesemi |
| Mindre vanlige: | hyperglykemi, hypoglykemi |

| | |
|---|--|
| Psykiatriske lidelser Mindre vanlige: Sjeldne: | unormale drømmer, forvirringstilstand, søvnforstyrrelser psykotisk lidelse, depresjon |
| Nevrologiske sykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | parestesi, svimmelhet, søvnighet, hodepine, dysgeusi kramper, nevropati, hypoestesi, skjelving, afasi, insomni cerebrovaskulær hendelse, encefalopati, perifer nevropati, synkope |
| Øyesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne: | tåkesyn, fotofobi, redusert synsskarphet diplopi, skotom |
| Sykdommer i øre og labyrint Sjeldne: | svekket hørsel |
| Hjertesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne: | lang QT-tid-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitasjoner, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi torsades de pointes, plutselig død, ventrikulær takykardi, hjerne-respiratorisk stans, hjertesvikt, myokardinfarkt |
| Karsykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | hypertensjon hypotensjon, vaskulitt lungeembolisme, dyp venetrombose |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Mindre vanlige: Sjeldne: | hoste, neseblødning, hikke, nesetetthet, pleuritisk smerte, takypné pulmonær hypertensjon, interstitiell pneumoni, pneumonitt |
| Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | kvalme oppkast, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, munntørighet, flatulens, forstoppelse, anorektalt ubehag pankreatitt, abdominal utvidelse, enteritt, epigastrisk ubehag, oppstøt/raiping, gastroøsofageal reflukssykdom, ødem i munn gastrointestinal blødning, ileus |
| Sykdommer i lever og galleveier Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | forhøyede leverfunksjonstester (økt ALAT, økt ASAT, økt bilirubin, økt alkalisk fosfatase, økt GGT) hepatocellulær skade, hepatitt, gulsott, leverforstørrelse, kolestase, levertoksisitet, unormal leverfunksjon leversvikt, kolestatisk hepatitt, hepatosplenomegali, leverømhhet, asteriksis |
| Hud- og underhudssykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | utslett, kløe munnsår, alopeci, dermatitt, erytem, petekkier Stevens-Johnsons syndrom, vesikuløst utslett |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Mindre vanlige: | ryggsmarter, nakkesmerter, smerter i muskler og skjelett, smerter i ekstremitetene |
| Sykdommer i nyre og urinveier Mindre vanlige: Sjeldne: | akutt nyresvikt, nyresvikt, økt blodkreatinin renal tubulær acidose, interstitiell nefritt |

| | |
|--|--|
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | |
| Mindre vanlige: | menstruasjonsforstyrrelse |
| Sjeldne: | brystmerter |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | |
| Vanlige: | feber, asteni, tretthet |
| Mindre vanlige: | ødem, smerter, frysninger, sykdomsfølelse, ubehag i brystet, legemiddelintoleranse, føle seg nervøs, slimhinnebetennelse |
| Sjeldne: | tungeødem, ansiktsødem |
| Undersøkelser | |
| Mindre vanlige: | endrede legemiddelnivåer, redusert fosfor i blodet, unormalt røntgen av bryst |

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

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdose av posakonazol tabletter.

I kliniske forsøk har pasienter som fikk posakonazol mikstur, suspensjon i doser opp til 1600 mg/dag ikke fått bivirkninger som var forskjellig fra de rapportert hos pasienter som fikk lavere doser. Utisiktet overdose ble sett hos en pasient som tok posakonazol mikstur, suspensjon, 1200 mg to ganger daglig i 3 dager. Ingen bivirkninger ble sett av utprøver.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02A C04.

Virkningsmekanisme

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

Mikrobiologi

Posakonazol har *in vitro* vist å være aktiv mot følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* og arter av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, og *Rhizopus*. Mikrobiologiske data tyder på at

posakonazol er aktiv mot *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*, men det finnes per i dag ikke tilstrekkelige kliniske data for å vurdere effekten av posakonazol på disse mikroorganismene.

Resistens

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

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

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

EUCAST ECOFF-verdier:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,25 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

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

Verdier

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

- *Candida albicans*: S ≤ 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

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

Kombinasjon med andre antifungale legemidler

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

Klinisk erfaring

Oppsummering av "bridging"-studie med posakonazol tablett

Studie 5615 var en ikke-komparativ multisenterstudie utført for å evaluere farmakokinetiske egenskaper, sikkerhet og toleranse av posakonazol tablett. Studie 5615 ble gjennomført i en tilsvarende pasientpopulasjon som tidligere ble studert i det pivotale kliniske programmet for posakonazol mikstur, suspensjon. Farmakokinetiske- og sikkerhetsdata fra studie 5615 ble overført til allerede tilgjengelige data (inkludert effektdata) for mikstur, suspensjon.

Populasjonen inkluderte: 1) pasienter med AML eller MDS som nylig hadde fått kjemoterapi og som hadde utviklet eller ble forventet å utvikle betydelig nøytropeni, eller 2) pasienter som hadde gjennomgått en HSCT og som fikk immunsuppressiv behandling til forebygging eller behandling av GVHD. To ulike doseringsgrupper ble evaluert: 200 mg to ganger daglig på dag 1, etterfulgt av 200 mg én gang daglig (Del IA) og 300 mg to ganger daglig på dag 1, etterfulgt av 300 mg én gang daglig (Del 1B og Del 2).

En rekke med farmakokinetiske (PK) prøver ble samlet inn på dag 1 og ved steady state på dag 8 for alle pasienter fra Del 1 og en undergruppe av pasienter fra Del 2. For en større pasientpopulasjon ble for øvrig spredte PK-prøver samlet over flere dager ved steady state før neste dose (C_{min}). Basert på gjennomsnittlig C_{min} -konsentrasjon, kunne forventet gjennomsnittlig konsentrasjon (C_{av}) beregnes for 186 pasienter med dosering på 300 mg. PK-analyse hos pasienter med C_{av} viste at 81 % av pasientene som fikk behandling med 300 mg én gang daglig, oppnådde forventet C_{av} på mellom 500-2500 ng/ml ved steady state. En pasient (< 1 %) hadde forventet C_{av} på under 500 ng/ml og 19 % av pasientene

hadde forventet C_{av} på over 2500 ng/ml. Pasientene oppnådde en gjennomsnittlig forventet C_{av} på 1970 ng/ml ved steady state.

En sammenligning av pasienteksponering (C_{av}) etter administrering av posakonazol tablett og posakonazol mikstur, suspensjon ved terapeutiske doser er fremstilt som kvartil analyse i tabell 3. Eksponering etter administrering av tablett er generelt høyere, men overlappende, med eksponering etter administrering av posakonazol mikstur, suspensjon.

Tabell 3. C_{av} kvartil analyse for pivotale pasientstudier med posakonazol tablett og mikstur, suspensjon

| | Posakonazol tablett | Posakonazol mikstur, suspensjon | | |
|---|---|---|--|--|
| | Profylakse ved AML og HSCT studie 5615 | Profylakse ved GVHD studie 316 | Profylakse ved nøytropeni studie 1899 | Behandling - invasiv aspergillose studie 0041 |
| | 300 mg én gang daglig (dag 1 300 mg to ganger daglig)* | 200 mg tre ganger daglig | 200 mg tre ganger daglig | 200 mg fire ganger daglig (innlagt på sykehus) så 400 mg to ganger daglig |
| Kvartil | pC_{av} område (ng/ml) | C_{av} område (ng/ml) | C_{av} område (ng/ml) | C_{av} område (ng/ml) |
| Q1 | 442-1223 | 22-557 | 90-322 | 55-277 |
| Q2 | 1240-1710 | 557-915 | 322-490 | 290-544 |
| Q3 | 1719-2291 | 915-1563 | 490-734 | 550-861 |
| Q4 | 2304-9523 | 1563-3650 | 734-2200 | 877-2010 |
| <p>pC_{av}: forventet C_{av}. C_{av} = gjennomsnittlig konsentrasjon målt ved steady state. *20 pasienter fikk 200 mg én gang daglig (200 mg to ganger daglig på dag 1).</p> | | | | |

Oppsummering av studier med posakonazol mikstur, suspensjon

Invasiv aspergillose

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

Som vist i tabell 4, ble en vellykket respons (fullstendig eller delvis løsning) ved slutten av behandlingen sett i 42 % av de posakonazolbehandlede pasientene sammenlignet med 26 % i den eksterne kontrollgruppen. Dette var imidlertid ikke en prospektiv, randomisert kontrollert studie, så alle sammenligninger med den eksterne kontrollgruppen må vurderes med forsiktighet.

Tabell 4. Total effekt av posakonazol mikstur, suspensjon etter avsluttet behandling for invasiv aspergillose sammenlignet med en ekstern kontrollgruppe

| | Posakonazol mikstur, suspensjon | Ekstern kontrollgruppe |
|--|---------------------------------|------------------------|
| Total Respons | 45/107 (42 %) | 22/86 (26 %) |
| Resultat i forhold til arter | | |
| Alle er mykologisk bekreftet <i>Aspergillus</i> spp. ² | 34/76 (45 %) | 19/74 (26 %) |
| <i>A. fumigatus</i> | 12/29 (41 %) | 12/34 (35 %) |
| <i>A. flavus</i> | 10/19 (53 %) | 3/16 (19 %) |
| <i>A. terreus</i> | 4/14 (29 %) | 2/13 (15 %) |
| <i>A. niger</i> | 3/5 (60 %) | 2/7 (29 %) |

Fusarium spp.

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

Kromoblastmykose/mycetom

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

Koksidoidomykose

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

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

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

Studie 316 var en randomisert, dobbeltblind studie der det ble gitt posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol kapsler (400 mg én gang daglig) til alloge mottakere av hematopoetiske stamcelletransplantat med transplantat-mot-vert reaksjon (GVHD). Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 16 uker etter randomisering, bestemt av et uavhengig blindet eksternt ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomsten av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden (første til siste dose studiemedisin + 7 dager). Majoriteten (377/600, [63 %]) av inkluderte pasienter hadde Akutt grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv (195/600, [32,5 %]) GVHD ved studiens start. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 80 dager for posakonazol og 77 dager for flukonazol.

Studie 1899 var en randomisert, evaluatorblindet studie med posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol mikstur (400 mg én gang daglig) eller itrakonazol mikstur (200 mg to ganger daglig) gitt til pasienter med nøyropeni som ble behandlet med cytotoxisk kjemoterapi mot akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden, bestemt av et eksternt uavhengig blindet ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 100 dager etter randomisering. Ny diagnose av akutt myelogen leukemi var den mest vanlige underliggende tilstanden (435/602, [72 %]). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 29 dager for posakonazol og 25 dager for flukonazol/itrakonazol.

² Inkluderer andre mindre vanlige arter eller ukjente arter

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

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

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

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

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

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

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

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

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

| Studie | Posakonazol mikstur, suspensjon | Kontroll ^a |
|--|---------------------------------|-----------------------|
| Andel (%) av pasienter med bekreftet/mulig aspergillose | | |
| Behandlingsperiode^b | | |
| 1899 ^d | 2/304 (1) | 20/298 (7) |
| 316 ^e | 3/291 (1) | 17/288 (6) |
| Bestemt tidsperiode^c | | |
| 1899 ^d | 4/304 (1) | 26/298 (9) |
| 316 ^d | 7/301 (2) | 21/299 (7) |

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

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

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

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

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

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

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

Pediatrisk populasjon

Det er ingen erfaring med posakonazol tabletter hos pediatriske pasienter.

Seksten pasienter i alderen 8-17 år ble behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i en studie på invasive soppinfeksjoner. Basert på tilgjengelige data fra 16 av disse barna, ser sikkerhetsprofilen ut til å være lik som den for pasienter ≥ 18 år.

I tillegg fikk tolv pasienter i alderen 13-17 år posakonazol mikstur, suspensjon 600 mg/dag som profylakse mot invasive soppinfeksjoner (studiene 316 og 1899). Sikkerhetsprofilen for disse pasientene som er < 18 år viser seg å være lik sikkerhetsprofilen for voksne. Basert på farmakokinetiske data fra 10 av disse barna viser den farmakokinetiske profilen seg å være lik den for pasienter ≥ 18 år.

Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

Evaluering av elektrokardiogram

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er sett en sammenheng mellom total legemiddeleksponering delt på MIC (AUC/MIC) og klinisk resultat. Det kritiske forholdet for pasienter med *Aspergillus*-infeksjoner var ~ 200 . Det er spesielt viktig å tilstrebe at maksimale plasmanivåer oppnås hos pasienter som er infisert med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 for anbefalte doseringsregimer).

Absorpsjon

Posakonazol tabletter absorberes med en median T_{max} på 4-5 timer og viser doseproposjonal farmakokinetikk etter enkel og flerdoseadministrering opp til 300 mg.

Etter administrering av enkeltdose på 300 mg posakonazol tabletter etter et fettrikt måltid hos friske frivillige, var $AUC_{0-72 \text{ timer}}$ og C_{max} høyere sammenlignet med administrering i fastende tilstand (51 % og 16 % for henholdsvis $AUC_{0-72 \text{ timer}}$ og C_{max}).

Plasmakonsentrasjon av posakonazol etter administrering av posakonazol tabletter kan hos noen pasienter øke over tid. Bakgrunnen for denne tidsavhengigheten er ikke fullstendig kjent.

Distribusjon

Etter administrering av tabletter, har posakonazol et gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum på 394 l (42 %), i området mellom 294-583 l i studiene med friske frivillige.

Posakonazol har høy proteinbinding (> 98 %), hovedsakelig til serumalbumin.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Etter administrering av tabletter, elimineres posakonazol sakte med en gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 29 timer (fra 26 til 31 timer) og en gjennomsnittlig tilsynelatende clearance i området fra 7,5-11 liter/time. Etter administrering av ^{14}C -posakonazol, ble radioaktivitet hovedsakelig gjenfunnet i

feces (77 % av den radiomerkede dosen) hvorav hovedkomponenten var utgangsstoffet (66 % av den radiomerkede dosen). Nyreclearance er en mindre eliminasjonsvei der 14 % av den radiomerkede dosen ble utskilt i urinen (< 0,2 % av den radiomerkede dosen er utgangsstoffet). Plasmakonsentrasjon ved steady state oppnås ved 300 mg dose på dag 6 (én gang daglig etter to ganger daglig startdose på dag 1).

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Barn (< 18 år)

Det er ingen erfaring med posakonazol tabletter hos pediatriske pasienter.

Farmakokinetikken til posakonazol mikstur, suspensjon er evaluert hos pediatriske pasienter. Etter administrering av 800 mg posakonazol mikstur, suspensjon per dag som delt dose for behandling av invasive soppinfeksjoner, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i plasma hos 12 pasienter i alderen 8-17 år (776 ng/ml) lik konsentrasjonen hos 194 pasienter i alderen 18-64 år (817 ng/ml). Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige hos barn yngre enn 8 år. I profylaksestudiene hos ti ungdommer (13-17 år) var gjennomsnittlig konsentrasjon ved steady state (C_{av}) av posakonazol sammenlignbar med C_{av} hos voksne (≥ 18 år).

Kjønn

Farmakokinetikken til posakonazol tabletter er sammenlignbar hos menn og kvinner.

Eldre

Farmakokinetikken til posakonazol tabletter er sammenlignbar hos yngre og eldre pasienter. Ingen generell forskjell ble sett i sikkerhetsprofilen til eldre pasienter og yngre pasienter. Det er derfor ikke anbefalt noen dosejustering for eldre pasienter.

Menneskerase

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om posakonazol tabletter for ulike menneskeraser.

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

Vekt

Farmakokinetisk modellering med en oral tablettformulering antyder at pasienter som veier mer enn 120 kg kan ha en lavere eksponering av posakonazol. Grundig monitorering for gjennombruddsinfeksjoner av sopp er derfor anbefalt hos pasienter som veier ≥ 120 kg.

Pasienter med lav kroppsvekt (< 60 kg), spesielt pasienter som får posakonazol etter HSCT, er trolig mer utsatt for å få høyere plasmakonsentrasjon av posakonazol, og bør monitoreres nøye for bivirkninger.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter enkeltdoseadministrering av posakonazol mikstur, suspensjon var det ingen effekt av lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) på farmakokinetikken til posakonazol. Dosejustering er derfor ikke påkrevd. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) var AUC av posakonazol høyst variabel [> 96 % KV (varianskoeffisient)] sammenlignet med andre nyregrupper [< 40 % KV]. Siden den renale utskillelsen av posakonazol ikke er signifikant, forventes det likevel ikke at alvorlig nedsatt nyrefunksjon har en effekt på farmakokinetikken til posakonazol, og ingen dosejustering er anbefalt. Posakonazol fjernes ikke ved hemodialyse.

Tilsvarende anbefalinger gjelder for posakonazol tabletter, men en spesifikk studie med posakonazol tabletter er ikke gjennomført.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkelt oral dose på 400 mg posakonazol mikstur, suspensjon, til pasienter med lett (Child-Pugh klassifisering A), moderat (Child-Pugh klassifisering B) eller alvorlig (Child-Pugh klassifisering

C) leversykdom (seks per gruppe) var gjennomsnittlig AUC 1,3 til 1,6-ganger høyere sammenlignet med AUC i forhold til kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Frie konsentrasjoner ble ikke fastslått og det kan ikke utelukkes at det er en større økning i ubundet posakonazoleksponering enn den observerte 60 % økningen i total AUC. Eliminasjonshalveringstiden ($t^{1/2}$) ble forlenget fra ca. 27 timer i kontrollgruppen til ~43 timer i gruppene med nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon, men forsiktighet anbefales på grunn av mulighet for høyere plasmaeksponering.

Tilsvarende anbefalinger gjelder for posakonazol tabletter, men en spesifikk studie med posakonazol tabletter er ikke gjennomført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som for andre azolsoppmidler, er effekter relatert til hemming av steroidhormonsyntese sett i toksisitetstudier med gjentatte doser av posakonazol. Adrenale suppressive effekter ble sett i toksisitetstudier hos rotter og hunder ved eksponering lik eller større enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker.

Akkumulering av fosfolipider i nevroner hos hunder ble observert ved dosering i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker. Dette ble ikke sett hos aper ved dosering i ett år. I 12-måneders nevrotoksitetstudier hos hunder og aper, ble ingen funksjonelle effekter sett i det sentrale eller perifere nervesystemet ved systemisk eksponering større enn de som ble oppnådd terapeutisk.

Akkumulering av fosfolipider i lungene som resulterte i dilatering og obstruksjon av alveolene ble sett i en 2-års- studie med rotter. Disse funnene indikerer nødvendigvis ikke et potensial for funksjonelle endringer hos mennesker.

Ingen effekter på elektrokardiogram, inkludert QT- og QTc-intervaller, ble sett i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos aper ved maksimal plasmakonsentrasjon 8,5 ganger større enn konsentrasjonen som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker. Ekkokardiografi ga ingen indikasjon på hjertedekompensasjon i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos rotter ved systemisk eksponering 2,1 ganger større enn den som ble oppnådd terapeutisk. Økt systolisk og arterielt blodtrykk (opp til 29 mm-Hg) ble sett hos rotter og aper ved systemisk eksponering henholdsvis 2,1 ganger og 8,5 ganger større enn den som ble oppnådd med terapeutiske doser hos mennesker.

Reproduksjons-, peri- og postnatale utviklingsstudier ble gjennomført hos rotter. Ved eksponeringer lavere enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker, førte posakonazol til skjelettendringer og misdannelser, vanskelig fødsel, forlenget svangerskap, redusert gjennomsnittsstørrelse på kullet og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posakonazol embryotoksisk ved eksponering større enn den som ble oppnådd ved terapeutiske doser. Som for andre antimykotiske azolforbindelser, ble disse effektene på reproduksjonen antatt å være forårsaket av en behandlingsrelatert effekt på steroidgenesen.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Hypromelloseacetatsuksinat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Hydroksypropylcellulose (E463)

Silika til dental bruk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Titandioksid (E171)
Talkum
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Noxafil 100 mg enterotabletter er pakket i blisterbrett av polyvinylklorid (PVC)/polyklortrifluoroetylenlaminat med gjennomtrykksfolie i aluminium.

Noxafil enterotabletter er pakket i blisterbrett som leveres i esker med 24 (2x12) eller 96 (8x12) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

| | |
|-----------------|--------------|
| EU/1/05/320/002 | 24 tabletter |
| EU/1/05/320/003 | 96 tabletter |

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 25. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 25. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noxafil 300 mg konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 300 mg posakonazol.

Hver ml inneholder 18 mg posakonazol.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 462 mg (20 mmol) natrium.

Dette legemidlet inneholder 6680 mg syklodekstrin (som Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD)).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske.

Klar, fargeløs til gul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske er indisert for behandling av følgende soppinfeksjoner hos voksne (se pkt. 5.1):

- Invasiv aspergillose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller itrakonazol, eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene
- Fusariose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller hos pasienter som ikke tolererer amfotericin B
- Kromoblastmykose og mycetom hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot itrakonazol eller hos pasienter som ikke tolererer itrakonazol
- Koksidioidomykose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol, eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene.

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

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske er også indisert som profylakse ved invasive soppinfeksjoner hos følgende pasienter:

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

Se preparatomtalen for Noxafil mikstur, suspensjon for behandling av orofaryngeal candidiasis.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Noxafil er også tilgjengelig for oral administrering (Noxafil 100 mg enterotabletter og 40 mg/ml mikstur, suspensjon). Overgang til oral administrering er anbefalt så snart pasientens tilstand tillater det (se pkt. 4.4).

Anbefalt dose er vist i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalt dose etter indikasjon

| Indikasjon | Dose og varighet på behandling (se pkt. 5.2) |
|---|--|
| Refraktære invasive soppinfeksjoner (IFI)/pasienter med IFI intolerante overfor førstelinjebehandling | Startdose 300 mg Noxafil 2 ganger daglig første dagen, deretter 300 mg 1 gang daglig. Behandlingsvarighet skal baseres på alvorligheten av den underliggende sykdom, bedring fra immunsuppresjon og klinisk respons. |
| Profylakse mot invasive soppinfeksjoner | Startdose 300 mg Noxafil 2 ganger daglig første dagen, deretter 300 mg 1 gang daglig. Behandlingsvarighet baseres på bedring av nøytropeni eller immunsuppresjon. For pasienter med AML eller MDS, bør profylakse med Noxafil starte flere dager før forventet nøytropeni, og fortsette i 7 dager etter at antall nøytrofile er kommet over 500 celler per mm ³ . |

Noxafil skal gis via en sentral slange, som inkluderer sentralt venekateter eller perifert innsatt sentralt kateter (PICC), ved langsom intravenøs infusjon over cirka 90 minutter. Noxafil konsentrat til infusjonsvæske skal ikke gis som bolusdose. Dersom sentralt venekateter ikke er tilgjengelig, kan en enkelt infusjon gis via perifert venekateter. Ved administrering via perifert venekateter skal infusjonen gis over cirka 30 minutter (se pkt. 4.8 og 6.6).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <50 ml/min), er akkumulering av det intravenøse hjelpestoffet Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD) forventet. Orale formuleringer av Noxafil bør brukes hos disse pasientene, med mindre nytte/risikovurdering av pasienten kan forsvare bruk av Noxafil konsentrat til infusjonsvæske. Kreatininnivåer i serum bør monitoreres nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Noxafil konsentrat til infusjonsvæske hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske skal som følge av prekliniske sikkerhetshensyn ikke brukes hos barn under 18 år (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske (se pkt. 6.6) krever fortykning før administrering. Noxafil skal gis via en sentral slange, som inkluderer sentralt venekateter eller perifert innsatt sentralt kateter (PICC), ved langsom intravenøs (i.v.) infusjon over cirka 90 minutter (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske skal ikke gis som bolusdose.

Dersom sentralt venekateter ikke er tilgjengelig, kan en enkelt infusjon gis via perifert venekateter. Ved administrering via perifert venekateter skal infusjonen gis over cirka 30 minutter for å redusere sannsynligheten for reaksjoner på infusjonsstedet (se pkt. 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.5).

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

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

Levertoksisitet

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

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

Monitorering av pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon

Som følge av varierende eksponering, bør pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon overvåkes nøye for gjennombrudds soppinfeksjoner (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering av leverfunksjon

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

QTc-forlengelse

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

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

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

Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) hos pasienter etter administrering av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske er 4-doblet sammenlignet med administrering av mikstur. Økt effekt på QTc-intervallet kan ikke utelukkes. Særlig forsiktighet bør utvises i slike tilfeller hvor posakonazol gis perifert, da anbefalt infusjonstid på 30 minutter kan øke C_{max} ytterligere.

Legemiddelinteraksjoner

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

Midazolam og andre benzodiazepiner

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

Toksisitet av vinkristin

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

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

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

Eksponering i plasma

Plasmakonsentrasjoner etter intravenøs administrering av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske er generelt høyere enn ved bruk av posakonazol mikstur. Plasmakonsentrasjoner av posakonazol etter administrering av posakonazol kan øke over tid hos noen pasienter (se pkt. 5.2). Det er foreløpig begrensede sikkerhetsdata for høyere eksponeringsnivåer oppnådd ved posakonazol konsentrat til infusjonsvæske.

Tromboemboliske hendelser

Tromboemboliske hendelser er identifisert som en mulig risiko ved bruk av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, men er ikke observert i kliniske studier. Tromboflebitt er observert i kliniske studier. Forsiktighet må utvises ved tegn eller symptomer på tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.8 og 5.3).

Natrium

Dette legemidlet inneholder 462 mg (20 mmol) natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 23 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Maksimal daglig dose av dette legemidlet tilsvarer 46 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Noxafil 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er ansett som «natriumrik». Dette må spesielt tas i betraktning hos personer som går på en saltfattig diett.

Syklodekstrin

Dette legemidlet inneholder 6680 mg syklodekstrin per hetteglass.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende informasjon stammer fra data med posakonazol mikstur eller tidlig tablettformulering. Alle legemiddelinteraksjoner med posakonazol mikstur, med unntak av dem som påvirker absorpsjonen av posakonazol (via gastrisk pH og motilitet) er antatt å være relevante også for posakonazol konsentrat til infusjonsvæske.

Effekter av andre legemidler på posakonazol

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

Rifabutin

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenytoin

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

Effekter av posakonazol på andre legemidler

Posakonazol er en potent hemmer av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4-substrater kan resultere i store økninger i eksponering av CYP3A4-substrater som vist av effektene på takrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam nedenfor. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4-substrater gitt intravenøst, og det kan være behov for å redusere dosen av CYP3A4-substratet. Dersom posakonazol brukes samtidig med CYP3A4-substrater som gis oralt, og hvor en økt plasmakonsentrasjon kan assosieres med uakseptable bivirkninger, skal plasmakonsentrasjoner av CYP3A4-substratet og/eller bivirkninger overvåkes nøye og dosen justeres etter behov.

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

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

Ergotalkaloider

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

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

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

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloidene (f.eks. vinkristin og vinblastin) er substrater til CYP3A4. Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av vinkaalkaloider, noe som kan føre til nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør derfor forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp.

Rifabutin

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

Sirolimus

Gjentatt administrering av oral posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig i 16 dager) hos friske personer økte C_{max} og AUC av sirolimus (2 mg enkeltdose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 6,7 ganger og 8,9 ganger (intervall 3,1 til 17,5 ganger). Effekten av posakonazol på sirolimus hos pasienter er ukjent, men forventes å variere på grunn av den variable posakonazoleksponeringen hos pasienter. Samtidig administrering av posakonazol og sirolimus er ikke anbefalt og bør unngås om mulig. Dersom det vurderes som uunngåelig at de gis sammen, anbefales meget reduserte doser av sirolimus ved oppstart av posakonazolbehandlingen og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjoner av sirolimus i blod. Sirolimuskonsentrasjonen skal måles ved oppstart, ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazolbehandling, og sirolimusdosen justeres tilsvarende. Det bør bemerkes at forholdet mellom bunnkonsentrasjon av sirolimus og AUC endres ved samtidig administrering med posakonazol. Som et resultat kan bunnkonsentrasjoner av sirolimus som ligger innen det normale terapeutiske vinduet gi subterapeutiske nivåer. Det er derfor ønskelig med konsentrasjoner som ligger i den øvre delen av det normale terapeutiske vinduet, og man bør følge nøye med på kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vevsbiopsier.

Ciklosporin

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

Takrolimus

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

HIV-proteasehemmere

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

Midazolam og andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4

I en studie på friske frivillige med posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg én gang daglig i 10 dager) økte eksponeringen (AUC) av intravenøs midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annen studie på friske frivillige med gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg to ganger daglig i 7 dager) økte C_{max} og AUC for intravenøs midazolam (0,4 mg enkeltdose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,3 og 4,6 ganger (intervall 1,7 til 6,4 ganger). Posakonazol mikstur, suspensjon 400 mg to ganger daglig i 7 dager økte C_{max} og AUC for intravenøs midazolam med henholdsvis 1,6 og 6,2 ganger (intervall 1,6 til 7,6 ganger). Begge doser med posakonazol økte C_{max} og AUC for midazolam gitt oralt (2 mg enkeltdose gitt oralt) med henholdsvis 2,2 og 4,5 ganger. I tillegg forlenget posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg eller 400 mg) gjennomsnittlig terminal halveringstid for midazolam fra ca 3-4 timer til 8-10 timer ved samtidig administrering. På grunn av risikoen for forlenget beroligende effekt anbefales det at dosejusteringer vurderes ved samtidig administrering av posakonazol og benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

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

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

Digoksin

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

Sulfonylurea

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

All-trans retinsyre (ATRA) eller tretinoin

Siden ATRA metaboliseres av CYP450-enzymene i lever, særlig CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som er en sterk hemmer av CYP3A4, føre til økt eksponering for tretinoin. Dette kan resultere i økt toksisitet (spesielt hyperkalsemi). Kalsiumnivået i serum bør

overvåkes og om nødvendig, bør dosejustering av tretinoin vurderes under behandling med posakonazol og i dagene etter behandling.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

Posakonazol hadde ingen effekt på fertilitet hos hannrotter ved doser på opptil 180 mg/kg (2,8 ganger eksponeringen oppnådd med 300 mg intravenøs dose hos mennesker) eller hos hunnrotter ved en dose på opptil 45 mg/kg (3,4 ganger eksponeringen fra en 300 mg intravenøs dose hos pasienter). Det finnes ingen klinisk erfaring med posakonazol og effekter på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sikkerhetsdata stammer hovedsakelig fra studier med mikstur.

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske ble kun undersøkt hos pasienter med AML og MDS, og hos pasienter etter HSCT med, eller med risiko for, GVHD. Maksimal varighet av eksponering for konsentrat til infusjonsvæske var kortere enn for mikstur, suspensjon. Eksponering i plasma var høyere for infusjonsvæsken enn observert for mikstur, suspensjon. En høyere forekomst av bivirkninger kan ikke utelukkes.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske

I initiale studier med friske frivillige ble administrering av en enkeltdose med posakonazol, infundert over 30 minutter via perifert venekateter assosiert med en forekomst av reaksjoner på infusjonsstedet på 12 % (4 % forekomst av tromboflebitt). Flere doser med posakonazol gitt via perifert venekateter var assosiert med tromboflebitt (60 % forekomst). I påfølgende studier ble derfor posakonazol gitt via sentralt venekateter. Dersom sentralt venekateter ikke var lett tilgjengelig, kunne pasientene få en enkelt infusjon over 30 minutter via perifert venekateter. Perifer infusjonstid utover 30 minutter fører til økt forekomst av reaksjoner på infusjonsstedet og tromboflebitt.

Sikkerheten av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske er vurdert hos 268 pasienter i kliniske studier. Pasienter ble inkludert i en ikke-sammenlignbar farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie for posakonazol konsentrat til infusjonsvæske gitt som antifungal profylakse (studie 5520). Elleve pasienter mottok en enkeltdose med 200 mg posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, 21 pasienter mottok en daglig dose på 200 mg med en median på 14 dager og 237 pasienter mottok en daglig dose

på 300 mg med en median på 9 dager. Det finnes ingen sikkerhetsdata for administrering > 28 dager. Det er begrensede sikkerhetsdata hos eldre pasienter.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen (> 25 %), som begynte i løpet av den intravenøse posakonazolfasen med dosering 300 mg en gang daglig, var diaré (32 %).

Den mest vanlige bivirkningen (> 1 %) som førte til seponering av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske 300 mg en gang daglig var AML (1 %).

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Innenfor hvert organsystem er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupper: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

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

| | |
|---|---|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | |
| Vanlige: | nøytropeni |
| Mindre vanlige: | trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt |
| Sjeldne: | hemolytisk uremisk syndrom, trombotisk trombocytopen purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning |
| Forstyrrelser i immunsystemet | |
| Mindre vanlige: | allergisk reaksjon |
| Sjeldne: | hypersensitivitetsreaksjon |
| Endokrine sykdommer | |
| Sjeldne: | binyreinsuffisiens, redusert gonadotropin i blodet |
| Ikke kjent: | pseudoaldosteronisme |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | |
| Vanlige: | elektrolyttforstyrrelse, anoreksi, redusert appetitt, hypokalemi, hypomagnesemi |
| Mindre vanlige: | hyperglykemi, hypoglykemi |
| Psykiatriske lidelser | |
| Mindre vanlige: | unormale drømmer, forvirringstilstand, søvnforstyrrelser |
| Sjeldne: | psykotisk lidelse, depresjon |
| Nevrologiske sykdommer | |
| Vanlige: | parestesi, svimmelhet, søvnighet, hodepine, dysgeusi |
| Mindre vanlige: | kramper, nevropati, hypoestesi, skjelving, afasi, insomni |
| Sjeldne: | cerebrovaskulær hendelse, encefalopati, perifer nevropati, synkope |
| Øyesykdommer | |
| Mindre vanlige: | tåkesyn, fotofobi, redusert synsskarphet |
| Sjeldne: | diplopi, skotom |
| Sykdommer i øre og labyrint | |
| Sjeldne: | svekket hørsel |
| Hjertesykdommer | |
| Mindre vanlige: | lang QT-tid-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitasjoner, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi |
| Sjeldne: | torsades de pointes, plutselig død, ventrikulær takykardi, hjerte-respiratorisk stans, hjertesvikt, myokardinfarkt |

| | |
|---|--|
| Karsykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | hypertensjon hypotensjon, tromboflebitt, vaskulitt lungeembolisme, dyp venetrombose |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Mindre vanlige: Sjeldne: | hoste, epistakse, hikke, nesetetthet, pleuritisk smerte, takypné pulmonær hypertensjon, interstitiell pneumoni, pneumonitt |
| Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | kvalme oppkast, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, munntørrehet, flatulens, forstoppelse, anorektalt ubehag pankreatitt, abdominal utvidelse, enteritt, epigastrisk ubehag, oppstøt/raping, gastroøsofageal reflukssykdom, ødem i munn gastrointestinal blødning, ileus |
| Sykdommer i lever og galleveier Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | forhøyede leverfunksjonstester (økt ALAT, økt ASAT, økt bilirubin, økt alkalisk fosfatase, økt GGT) hepatocellulær skade, hepatitt, gulsott, leverforstørrelse, kolestase, levertoksisitet, unormal leverfunksjon leversvikt, kolestatisk hepatitt, hepatosplenomegali, leverømhet, asteriksis |
| Hud- og underhudssykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | utslett, kløe munnsår, alopeci, dermatitt, erytem, petekker Stevens-Johnsons syndrom, vesikuløst utslett |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Mindre vanlige: | ryggsmarter, nakkesmerter, smerter i muskler og skjelett, smerter i ekstremitetene |
| Sykdommer i nyre og urinveier Mindre vanlige: Sjeldne: | akutt nyresvikt, nyresvikt, økt blodkreatinin renal tubulær acidose, interstitiell nefritt |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige: Sjeldne: | menstruasjonsforstyrrelse brystmerter |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administreringsstedet Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: | feber, asteni, tretthet ødem, smerter, frysninger, sykdomsfølelse, ubehag i brystet, legemiddelintoleranse, føle seg nervøs, smerter på infusjonsstedet, flebitt på infusjonsstedet, trombose på infusjonsstedet, slimhinnebetennelse tungeødem, ansiktsødem |
| Undersøkelser Mindre vanlige: | endrede legemiddelnivåer, redusert fosfor i blodet, unormalt røntgen av bryst |

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

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

I forbindelse med bivirkningsovervåking etter markedsføring er alvorlig leverskade med fatalt utfall rapportert (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdose av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske.

I kliniske forsøk har pasienter som fikk posakonazol mikstur, suspensjon i doser opp til 1600 mg/dag ikke fått bivirkninger som var forskjellig fra de rapportert hos pasienter som fikk lavere doser. Utisiktet overdose ble sett hos en pasient som tok posakonazol mikstur, suspensjon 1200 mg to ganger daglig i 3 dager. Ingen bivirkninger ble sett av utprøver.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02A C04.

Virkningsmekanisme

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

Mikrobiologi

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

Resistens

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

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

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

EUCAST ECOFF-verdier:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,25 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

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

Verdier

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

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

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

Kombinasjon med andre antifungale legemidler

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

Klinisk erfaring

Oppsummering av "bridging"-studie med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske

Studie 5520 var en ikke-komparativ multisenterstudie utført for å evaluere farmakokinetiske egenskaper, sikkerhet og toleranse av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske.

Studie 5520 inkluderte totalt 279 pasienter, inkludert 268 som fikk minst en dose posakonazol konsentrat til infusjonsvæske. Kohort 0 var designet for å evaluere tolerabiliteten til en enkeltdose posakonazol konsentrat til infusjonsvæske når det ble gitt via sentral slange.

Pasientpopulasjonen i kohort 1 og 2 inkluderte pasienter med AML eller MDS som nylig hadde mottatt kjemoterapi og som hadde utviklet eller som ble forventet å utvikle betydelig nøytropeni. To ulike doseringsgrupper ble evaluert i kohort 1 og 2: 200 mg to ganger daglig på dag 1 etterfulgt av 200 mg én gang daglig (kohort 1) og 300 mg to ganger daglig på dag 1 etterfulgt av 300 mg én gang daglig (kohort 2).

Pasientpopulasjonen i kohort 3 inkluderte: 1) pasienter med AML eller MDS som nylig hadde fått kjemoterapi og som hadde utviklet eller ble forventet å utvikle betydelig nøytropeni, eller 2) pasienter som hadde gjennomgått en HSCT og som fikk immunsuppressiv behandling til forebygging eller behandling av GVHD. Disse pasientgruppene var tidligere blitt studert i en pivotal, kontrollert studie med posakonazol mikstur [se Clinical Studies (14.2)]. Basert på farmakokinetikk- og sikkerhetsresultater i kohort 1 og 2, mottok alle pasientene i kohort 3 300 mg to ganger daglig på dag 1, etterfulgt av 300 mg én gang daglig.

Den totale pasientpopulasjonen hadde gjennomsnittsalder 51 år (intervall 18-82 år), 95 % var hvite, den største etnisiteten var av ikke-spansk eller latinsk opprinnelse (92 %) og 55 % var menn. Studien behandlet 155 (65 %) pasienter med AML eller MDS og 82 (35 %) pasienter med HSCT, som var de primære sykdommene ved studiestart.

En rekke farmakokinetikkprøver ble samlet inn på dag 1 og ved steady state på dag 14 for alle pasienter fra kohort 1 og 2, og på dag 10 for en undergruppe av pasienter fra kohort 3. Rekken med farmakokinetikkanalyse viste at 94 % av pasientene som fikk behandling med 300 mg én gang daglig, oppnådde Cav på mellom 500-2500 ng/ml ved steady state. [Cav var gjennomsnittskonsentrasjonen av posakonazol ved steady state, beregnet som AUC/doseringsintervall (24 timer).]. Denne eksponeringen ble valgt basert på farmakokinetiske/farmakodynamiske vurderinger med posakonazol mikstur, suspensjon. Pasienter som mottok 300 mg én gang daglig, oppnådde en gjennomsnittlig Cav på 1500 ng/ml ved steady state.

Oppsummering av studier med posakonazol mikstur, suspensjon

Invasiv aspergillose

Posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser gitt oralt ble evaluert for behandlingen av invasiv aspergillose hos pasienter med en sykdom motstandsdyktig mot amfotericin B (inkludert liposomale formuleringer) eller itraconazol eller hos pasienter som ikke tolererte disse legemidlene i en ikke-komparativ "salvage therapy"-studie. Kliniske resultater ble sammenlignet med de i en ekstern kontrollgruppe tatt ut fra en retrospektiv gjennomgang av medisinske journaler. Den eksterne

kontrollgruppen inkluderte 86 pasienter som fikk tilgjengelig behandling (som over) for det meste på samme tid og samme sted som pasientene behandlet med posakonazol. De fleste aspergillosetilfellene var å betrakte som motstandsdyktige mot tidligere behandling i både posakonazolgruppen (88 %) og i den eksterne kontrollgruppen (79 %).

Som vist i tabell 3, ble en vellykket respons (fullstendig eller delvis løsning) ved slutten av behandlingen sett i 42 % av de posakonazolbehandlede pasientene sammenlignet med 26 % i den eksterne kontrollgruppen. Dette var imidlertid ikke en prospektiv, randomisert kontrollert studie, så alle sammenligninger med den eksterne kontrollgruppen må vurderes med forsiktighet.

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

| | Posakonazol mikstur, suspensjon | Ekstern kontrollgruppe |
|---|---------------------------------|------------------------|
| Total Respons | 45/107 (42 %) | 22/86 (26 %) |
| Resultat i forhold til arter | | |
| Alle er mykologisk bekreftet <i>Aspergillus</i> spp. ³ | 34/76 (45 %) | 19/74 (26 %) |
| <i>A. fumigatus</i> | 12/29 (41 %) | 12/34 (35 %) |
| <i>A. flavus</i> | 10/19 (53 %) | 3/16 (19 %) |
| <i>A. terreus</i> | 4/14 (29 %) | 2/13 (15 %) |
| <i>A. niger</i> | 3/5 (60 %) | 2/7 (29 %) |

Fusarium spp.

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

Kromoblastmykose/mycetom

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

Koksidoidomykose

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

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

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

Studie 316 var en randomisert, dobbeltblindet studie der det ble gitt posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol kapsler (400 mg én gang daglig) til allogene mottakere av hematopoetiske stamcelletransplantat med transplantat-mot-vert reaksjon (GVHD). Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 16 uker etter randomisering, bestemt av et uavhengig blindet eksternt ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomsten av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden (første til siste dose studiemedisin + 7 dager). Majoriteten (377/600, [63 %]) av inkluderte pasienter hadde akutt grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv (195/600, [32,5 %]) GVHD ved studiens start. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 80 dager for posakonazol og 77 dager for flukonazol.

³ Inkluderer andre mindre vanlige arter eller ukjente arter

Studie 1899 var en randomisert, evaluatorblindet studie med posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol mikstur (400 mg én gang daglig) eller itrakonazol mikstur (200 mg to ganger daglig) gitt til pasienter med nøytropeni som ble behandlet med cytotoxisk kjemoterapi mot akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden, bestemt av et eksternt uavhengig blindet ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 100 dager etter randomisering. Ny diagnose av akutt myelogen leukemi var den mest vanlige underliggende tilstanden (435/602, [72 %]). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 29 dager for posakonazol og 25 dager for flukonazol/itrakonazol.

I begge profylaksestudiene var aspergillose den mest vanlige gjennombruddsinfeksjonen. Se tabell 4 og 5 for resultater fra begge studier. Det var færre gjennombruddsinfeksjoner av typen *Aspergillus* hos pasienter som fikk posakonazolprofylakse sammenlignet med kontrollpasienter.

Tabell 4. Resultater fra kliniske studier ved profylakse av invasive soppinfeksjoner

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

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

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

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

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

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

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

| Studie | Posakonazol mikstur, suspensjon | Kontroll ^a |
|--|---------------------------------|-----------------------|
| Andel (%) av pasienter med bekreftet/mulig aspergillose | | |
| Behandlingsperiode^b | | |
| 1899 ^d | 2/304 (1) | 20/298 (7) |
| 316 ^e | 3/291 (1) | 17/288 (6) |
| Bestemt tidsperiode^c | | |
| 1899 ^d | 4/304 (1) | 26/298 (9) |
| 316 ^d | 7/301 (2) | 21/299 (7) |

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

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

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

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

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

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

posakonazol. Denne overlevelsesfordelen kom frem når analysen tok i betraktning alle dødsårsaker ($p=0,0354$) og IFI-relaterte dødsfall ($p=0,0209$).

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

Pediatrisk populasjon

Det er ingen erfaring med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske hos pediatriske pasienter.

Seksten pasienter i alderen 8-17 år ble behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i en studie på invasive soppinfeksjoner. Basert på tilgjengelige data fra 16 av disse barna, ser sikkerhetsprofilen ut til å være lik som den for pasienter ≥ 18 år.

I tillegg fikk tolv pasienter i alderen 13-17 år posakonazol mikstur, suspensjon 600 mg/dag som profylakse mot invasive soppinfeksjoner (studiene 316 og 1899). Sikkerhetsprofilen for disse pasientene som var < 18 år viser seg å være lik sikkerhetsprofilen for voksne. Basert på farmakokinetiske data fra 10 av disse barna viser den farmakokinetiske profilen seg å være lik den for pasienter ≥ 18 år.

Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

Evaluerings av elektrokardiogram

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er sett en sammenheng mellom total legemiddeleksponering delt på MIC (AUC/MIC) og klinisk resultat. Det kritiske forholdet for pasienter med *Aspergillus*-infeksjoner var ~ 200 . Det er spesielt viktig å tilstrebe at maksimale plasmanivåer oppnås hos pasienter som er infisert med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 for anbefalte doseringsregimer).

Distribusjon

Etter administrering av 300 mg posakonazol konsentrat til infusjonsvæske over 90 minutter var gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon 3280 ng/ml (74 % KV) i slutten av infusjonen. Posakonazol viser doseproposjonal farmakokinetikk etter enkel og flerdoseadministrering i det terapeutiske doseintervallet (200-300 mg). Posakonazol har et distribusjonsvolum på 26 l, noe som indikerer ekstravaskulær distribusjon.

Posakonazol har høy proteinbinding (> 98 %), hovedsakelig til serumalbumin.

Biotransformasjon

Posakonazol har ingen sirkulerende hovedmetabolitter. Av de sirkulerende metabolittene er flertallet glukuronidkonjugater av posakonazol og kun små mengder av oksidative (CYP450 medierte) metabolitter er sett. De utskilte metabolittene i urin og feces tilsvarer ca. 17 % av den administrerte radiomerkede dosen med posakonazol mikstur, suspensjon.

Eliminasjon

Etter administrering av 300 mg posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, elimineres posakonazol sakte med en gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 27 timer og en gjennomsnittlig clearance på 7,3 liter/time. Etter administrering av ^{14}C -posakonazol som mikstur, suspensjon ble radioaktivitet hovedsakelig gjenfunnet i feces (77 % av den radiomerkede dosen) hvorav hovedkomponenten var utgangsstoffet (66 % av den radiomerkede dosen). Nyreclearance er en mindre eliminasjonsvei der

14 % av den radiomerkede dosen ble utskilt i urinen (< 0,2 % av den radiomerkede dosen er utgangsstoffet). Plasmakonsentrasjon ved steady state oppnås ved 300 mg dose på dag 6 (én gang daglig etter to ganger daglig startdose på dag 1).

Etter administrering av en enkeltdose posakonazol konsentrat til infusjonsvæske økte plasmakonsentrasjonen av posakonazol mer enn doseproporsjonalt i intervallet 50-200 mg. Til sammenligning ble det observert doseavhengig økning i intervallet 200-300 mg.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Barn (< 18 år)

Det er ingen erfaring med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2 og 5.3).

Kjønn

Farmakokinetikken til posakonazol konsentrat til infusjonsvæske er sammenlignbar hos menn og kvinner.

Eldre

Farmakokinetikken til posakonazol konsentrat til infusjonsvæske er sammenlignbar hos yngre og eldre pasienter. Ingen generell forskjell ble sett i sikkerhetsprofilen til eldre pasienter og yngre pasienter. Det er derfor ikke anbefalt noen dosejustering for eldre pasienter.

Menneskerase

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om posakonazol konsentrat til infusjonsvæske for ulike menneskeraser.

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

Vekt

Farmakokinetisk modellering med en oral tablettformulering antyder at pasienter som veier mer enn 120 kg kan ha en lavere eksponering av posakonazol. Grundig monitorering for gjennombruddsinfeksjoner av sopp er derfor anbefalt hos pasienter som veier ≥ 120 kg. Pasienter med lav kroppsvekt (< 60 kg) har større sannsynlighet for å oppleve høyere plasmakonsentrasjon av posakonazol, og bør undersøkes nøye for bivirkninger.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter enkeltdoseadministrering av posakonazol mikstur, suspensjon var det ingen effekt av lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) på farmakokinetikken til posakonazol. Dosejustering er derfor ikke påkrevd. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) var AUC av posakonazol høyst variabel [> 96 % KV (varianskoeffisient)] sammenlignet med andre nyregrupper [< 40 % KV]. Siden den renale utskillelsen av posakonazol ikke er signifikant, forventes det likevel ikke at alvorlig nedsatt nyrefunksjon har en effekt på farmakokinetikken til posakonazol, og ingen dosejustering er anbefalt. Posakonazol fjernes ikke ved hemodialyse. Som følge av variasjonen i eksponering bør pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon følges nøye for gjennombrudds soppinfeksjoner (se pkt. 4.2).

Tilsvarende anbefalinger gjelder for posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, men en spesifikk studie med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske er ikke gjennomført.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkelt oral dose på 400 mg posakonazol mikstur, suspensjon til pasienter med lett (Child-Pugh klassifisering A), moderat (Child-Pugh klassifisering B) eller alvorlig (Child-Pugh klassifisering C) leversykdom (seks per gruppe) var gjennomsnittlig AUC 1,3 til 1,6 ganger høyere sammenlignet med AUC i forhold til kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Frie konsentrasjoner ble ikke fastslått og det kan ikke utelukkes at det er en større økning i ubundet

posakonazoleksponering enn den observerte 60 % økningen i total AUC. Eliminasjonshalveringstiden ($t^{1/2}$) ble forlenget fra ca. 27 timer i kontrollgruppen til ~43 timer i gruppene med nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon, men forsiktighet anbefales på grunn av mulighet for høyere plasmaeksponering.

Tilsvarende anbefalinger gjelder for posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, men en spesifikk studie med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske er ikke gjennomført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som for andre azolsoppmidler, er effekter relatert til hemming av steroidhormonsyntese sett i toksisitetsstudier med gjentatte doser av posakonazol. Adrenale suppressive effekter ble sett i toksisitetsstudier hos rotter og hunder ved eksponering lik eller større enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker.

Akkumulering av fosfolipider i nevroner hos hunder ble observert ved dosering i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker. Dette ble ikke sett hos aper ved dosering i ett år. I 12-måneders nevrotoksitetsstudier hos hunder og aper, ble ingen funksjonelle effekter sett i det sentrale eller perifere nervesystemet ved systemisk eksponering større enn de som ble oppnådd terapeutisk.

Akkumulering av fosfolipider i lungene som resulterte i dilatering og obstruksjon av alveolene ble sett i en 2-års- studie med rotter. Disse funnene indikerer nødvendigvis ikke et potensial for funksjonelle endringer hos mennesker.

Ingen effekter på elektrokardiogram, inkludert QT- og QTc-intervaller, ble sett i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos aper ved maksimal plasmakonsentrasjon 8,9 ganger større enn konsentrasjonen som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker ved administrering av 300 mg intravenøs infusjon. Ekkokardiografi ga ingen indikasjon på hjertedekompensasjon i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos rotter ved systemisk eksponering 2,2 ganger større enn den som ble oppnådd terapeutisk. Økt systolisk og arterielt blodtrykk (opp til 29 mmHg) ble sett hos rotter og aper ved systemisk eksponering henholdsvis 2,2 ganger og 8,9 ganger større enn den som ble oppnådd med terapeutiske doser hos mennesker.

En ikke-doserelatert forekomst av tromber/lungeemboli ble sett i en 1 måneders repetert dosestudie hos aper. Klinisk signifikans av funnene er ukjent.

Reproduksjons-, peri- og postnatale utviklingsstudier ble gjennomført hos rotter. Ved eksponeringer lavere enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker, førte posakonazol til skjelettendringer og misdannelser, vanskelig fødsel, forlenget svangerskap, redusert gjennomsnittsstørrelse på kullet og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posakonazol embryotoksisk ved eksponering større enn den som ble oppnådd ved terapeutiske doser. Som for andre antimykotiske azolforbindelser, ble disse effektene på reproduksjonen antatt å være forårsaket av en behandlingsrelatert effekt på steroidgenesen.

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

I en preklinisk studie med intravenøs administrering av posakonazol hos svært unge hunder (dosert i alderen 2-8 uker) ble det observert en økning i forekomsten av hjerneventrikkelforstørrelse hos behandlede dyr sammenlignet med kontrolldyr. Det ble ikke observert forskjell i forekomsten av hjerneventrikkelforstørrelse hos kontrolldyr og behandlede dyr etter den påfølgende 5-måneders behandlingsfrie perioden. Det ble ikke sett nevrologiske, adferds- eller utviklingsmessige abnormaliteter hos hundene med dette funnet, og tilsvarende hjernefunn ble ikke sett ved oral administrering av posakonazol hos juvenile hunder (i alderen 4 dager til 9 måneder). Klinisk

signifikans av funnene er ukjent. Bruk av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske er derfor ikke anbefalt hos pasienter under 18 år (se pkt. 4.2).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Betadex Sulfbutyl Ether Sodium (SBECD)
Dinatriumedetat
Saltsyre [til pH-justering]
Natriumhydroksid [til pH-justering]
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Noxafil må ikke fortynnes med:

| |
|--|
| Ringer-laktat oppløsning |
| Glukose 50 mg/ml infusjonsvæske med Ringer-laktat oppløsning |
| Natriumhydrogenkarbonat 42 mg/ml |

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart etter tilberedning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, kan oppløsningen oppbevares i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C - 8 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type 1 glass, lukket med brombutylgummikork og aluminiumforsegling, som inneholder 16,7 ml oppløsning.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for administrering av Noxafil konsentrat til infusjonsvæske

- Avkjølt hetteglass med Noxafil ekvilibrerer til romtemperatur.
- Under aseptiske forhold, overfør 16,7 ml posakonazol til infusjonspose (eller flaske) som inneholder en kompatibel fortynningsvæske (se nedenfor for liste over fortynningsvæsker). Volumet av fortynningsvæsken bør være 150 ml til 283 ml avhengig av den endelige konsentrasjonen som skal oppnås (ikke lavere enn 1 mg/ml og heller ikke høyere enn 2 mg/ml).
- Administrer via en sentral slange, som inkluderer et sentralt venekateter eller perifert innsatt sentralt kateter (PICC), ved langsom intravenøs infusjon over cirka 90 minutter. Noxafil konsentrat til infusjonsvæske skal ikke gis som bolusdose.

- Dersom sentralt venekateter ikke er tilgjengelig, kan en enkelt infusjon administreres via et perifert venekateter med et volum for å oppnå en fortykning på ca. 2 mg/ml. Ved administrering via perifert venekateter skal infusjonen gis over cirka 30 minutter.
Bemerk: I kliniske studier har gjentatte perifere infusjoner gitt via samme vene resultert i reaksjoner på infusjonsstedet (se pkt. 4.8).
- Noxafil er til engangsbruk.

Følgende legemidler kan gis som infusjon samtidig med og gjennom samme slange (eller kanyle) som Noxafil konsentrat til infusjonsvæske:

| |
|------------------------|
| Amikacinsulfat |
| Caspofungin |
| Ciprofloksacin |
| Daptomycin |
| Dobutaminhydroklorid |
| Famotidin |
| Filgrastim |
| Gentamicinsulfat |
| Hydromorfonhydroklorid |
| Levofloksacin |
| Lorazepam |
| Meropenem |
| Mikafungin |
| Morfinsulfat |
| Noradrenalinbitartrat |
| Kaliumklorid |
| Vankomycinhydroklorid |

Legemidler som ikke er nevnt i tabellen over skal ikke administreres samtidig med Noxafil via samme intravenøse slange (eller kanyle).

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske skal inspiseres visuelt for partikler før administrering. Oppløsningen med Noxafil er fargeløs til blekgul. Variasjoner i dette fargeområdet påvirker ikke kvaliteten til legemidlet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Noxafil må ikke fortynnes med:

| |
|--|
| Ringer-laktat oppløsning |
| Glukose 50 mg/ml infusjonsvæske med Ringer-laktat oppløsning |
| Natriumhydrogenkarbonat 42 mg/ml |

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn dem som er angitt under:

Glukose 50 mg/ml infusjonsvæske
 Natriumklorid 9 mg/ml
 Natriumklorid 4,5 mg/ml
 Glukose 50 mg/ml og Natriumklorid 4,5 mg/ml
 Glukose 50 mg/ml og Natriumklorid 9 mg/ml
 Glukose 50 mg/ml og Kaliumklorid 20 mekv

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/320/004 1 hetteglass

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 25. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 25. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

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