

## Posaconazole Sandoz

M R F

### Sandoz AS

Enterotablett 100 mg

(Guldragerad, kapselformad tablett 17,5 mm långa och 6,7 mm bredda märkta med "100P" på ena sidan och icke märkta på andra sidan.)

Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat.

### Aktiv substans:

Posakonazol

### ATC-kod:

J02AC04

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-11-16.

## Indikationer

Posaconazole Sandoz enterotabletter är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna (se avsnitt Dosering och Farmakodynamik):

- Invasiv aspergillusinfektion

Posaconazole Sandoz enterotabletter är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos barn från 2 års ålder med en kroppsvikt > 40 kg och vuxna (se avsnitt Dosering och Farmakodynamik):

- Invasiv aspergillusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller itraconazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.
- Fusariusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller med intolerans mot amfotericin B.
- Kromoblastomykosinfektion och mycetom hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot itraconazol eller med intolerans mot itraconazol.
- Coccidioidomykosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.

Behandlingsresistens definieras som infektionsprogression eller utebliven förbättring efter minst 7 dagars tidigare behandling med terapeutiska doser av effektiv antimykotisk terapi.

Posaconazole Sandoz enterotabletter är också avsett för profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande barn från 2 års ålder med en kroppsvikt > 40 kg och vuxna (se avsnitt Dosering och Farmakodynamik):

- Patienter som erhåller kemoterapi för induktion av remission vid akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiska syndrom (MDS) som förväntas ge utdragen neutropeni och som riskerar att utveckla invasiva svampinfektioner.
- Mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) som genomgår högdos immunosuppressiv behandling för graft versus host disease och som har hög risk för att utveckla invasiva svampinfektioner.

För användning vid orofaryngeal candidiasis hänvisas till Produktresumén för posakonazol oral suspension.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig behandling med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin eftersom detta kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Samtidig behandling med HMG-CoA reductashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig behandling under insättnings- och dositreringsfasen av venetoklax hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

## Dosering

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla svampinfektioner eller ge understödande behandling av högriskpatienter för vilka posakonazol är indicerat som profylax.

### **Posaconazole Sandoz tabletter är inte utbytbara mot posakonazol oral suspension**

Tabletten är inte utbytbar mot den orala suspensionen på grund av skillnader mellan de två läkemedelsformerna gällande doseringsfrekvens, intag med föda och uppnådd plasmakoncentration av läkemedlet. Följ därför den specifika dosrekommendationen för respektive läkemedelsform.

### **Dosering**

Posakonazol är också tillgänglig som 40 mg/ml oral suspension och 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Posakonazol tabletter är den föredragna läkemedelsformen för att optimera plasmakoncentrationen och ger i allmänhet högre läkemedelsexponering i plasma än posakonazol oral suspension.

Rekommenderad dos till barn från 2 års ålder med en kroppsvikt > 40 kg och vuxna visas i tabell 1.

**Tabell 1.** Rekommenderad dos hos barn från 2 års ålder med en kroppsvikt > 40 kg och vuxna beroende på indikation

| Indikation                                                                                         | Dos och behandlingslängd<br>(Se avsnitt Farmakokinetik)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Behandling av invasiv aspergillos (endast för vuxna)                                               | En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning) två gånger dagligen den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg eller 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning) en gång dagligen. Varje tabletdos kan tas utan hänsyn till födointag. Rekommenderad behandlingslängd är 6-12 veckor. Byte mellan intravenös och oral administrering är lämpligt när det är kliniskt indicerat.                                                                                       |
| Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/ patienter med IFI och intolerans mot förstahandsterapi | En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång dagligen. Varje dos kan tas utan hänsyn till födointag. Behandlingens längd ska grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.                                                                                                                                                                                                       |
| Profylax vid invasiva svampinfektioner                                                             | En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång dagligen. Varje dos kan tas utan hänsyn till födointag. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med posakonazol påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm <sup>3</sup> . |

### **Särskilda patientgrupper**

#### *Nedsatt njurfunktion*

Effekt av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av posakonazol förväntas inte och dosjustering rekommenderas inte (se avsnitt Farmakokinetik).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Begränsade data avseende effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering av kronisk leversjukdom) på farmakokinetiken för posakonazol visar på att exponeringen i plasma ökar jämfört med individer med normal leverfunktion, men tyder inte på att en dosjustering är nödvändig (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). Försiktighet rekommenderas på grund av risk för högre exponering i plasma.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Posaconazole Sandoz för barn under 2 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga.

### **Administreringssätt**

För oral användning

Posaconazole Sandoz enterotabletter kan tas med eller utan föda (se avsnitt Farmakokinetik). Tabletterna ska sväljas hela med vatten och får inte krossas, tuggas eller brytas.

## **Varningar och försiktighet**

### **Överkänslighet**

Information saknas avseende korssensitivitet mellan posakonazol och andra azolsvampmedel. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av posakonazol till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

### **Levertoxicitet**

Leverreaktioner (t ex milda till måttliga förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas, totalbilirubin och/eller klinisk hepatit) har rapporterats under behandling med posakonazol. Förhöjda leverfunktionstester var i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen och i vissa fall normaliserades värdena utan att behandlingen avbröts. Allvarigare leverreaktioner med dödlig utgång har rapporterats i sällsynta fall. Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av begränsad klinisk erfarenhet och möjligheten att plasmanivåerna av posakonazol kan vara högre hos dessa patienter (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

### **Monitorering av leverfunktionen**

Leverfunktionstester ska utvärderas vid start och under posakonazolbehandlingens gång. Patienter som utvecklar onormala leverfunktionstester under behandlingen med posakonazol ska följas rutinmässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten ska omfatta laborieutvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin). Utsättande av posakonazol ska övervägas om kliniska tecken och symtom överensstämmer med utvecklande av leversjukdom.

### **QTc-förlängning**

Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Posakonazol får inte ges tillsammans med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner). Posakonazol ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi
- Existerande symtomatisk arytmi
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt Kontraindikationer).

Elektrolytstörningar, speciellt de som involverar kalium-, magnesium- eller kalciumnivåerna, ska följas och korrigeras vid behov före och under posakonazolbehandling.

### **Läkemedelsinteraktioner**

Posakonazol hämmar CYP3A4 och bör endast användas vid specifika omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (se avsnitt Interaktioner).

### **Midazolam och andra bensodiazepiner**

På grund av risken för förlängd sedering och eventuell andningsdepression, bör samtidig administrering av posakonazol med alla bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) endast övervägas om det är absolut nödvändigt. Dosjustering av bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 bör övervägas (se avsnitt Interaktioner).

### **Vinkristintoxicitet**

Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar, inklusive krampfall, perifer neuropati, inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon och paralytisk ileus. Patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, ska endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antitumörbehandlingar (se avsnitt Interaktioner).

### **Venetoklaxtoxicitet**

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare, inklusive posakonazol, med CYP3A4 substratet venetoklax kan öka toxiciteten för venetoklax, inklusive risken för tumörlyssyndrom (TLS) och neutropeni (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner). För detaljerad information hänvisas till produktresumén för venetoklax.

### **Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), vissa antikonvulsiva medel (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) och efavirenz.**

Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför ska samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt Interaktioner).

### **Plasmaexponering**

Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter är i allmänhet högre än den som uppnås med posakonazol oral suspension. Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter kan öka med tiden hos vissa patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

### **Gastrointestinal dysfunktion**

Det finns begränsade farmakokinetiska data hos patienter med allvarlig gastrointestinal dysfunktion (såsom allvarlig diarré). Patienter som har allvarlig diarré eller kräkningar ska följas noggrant avseende utveckling av svampinfektioner.

### **Posaconazole innehåller natrium:**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per enterotablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **Interaktioner**

### **Effekter av andra läkemedel på posakonazol**

Posakonazol metaboliseras via UDP-glukuronidering (fas 2 enzymer) och är ett substrat för p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Därför kan hämmare (t ex verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller inducerare (t ex rifampicin, rifabutin, vissa antikonvulsiva medel etc.) av dessa metaboliseringsvägar öka respektive minska plasmakoncentrationerna av posakonazol.

### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade C<sub>max</sub> (maximal plasmakoncentration) och AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för posakonazol till 57 % respektive 51 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin och liknande inducerare (t ex rifampicin) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Se även nedan angående effekten av posakonazol på plasmanivåerna av rifabutin.

#### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg en gång dagligen) minskade C<sub>max</sub> och AUC för posakonazol med 45 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och efavirenz bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

#### *Fosamprenavir*

Kombination av fosamprenavir och posakonazol kan orsaka minskad plasmakoncentration av posakonazol. Om samtidig administrering är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning avseende eventuell utveckling av svampinfektioner. Upprepad administrering av fosamprenavir (700 mg två gånger dagligen i 10 dagar) minskade C<sub>max</sub> och AUC för posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen, dag 1, 200 mg två gånger dagligen, dag 2, därefter 400 mg två gånger dagligen i 8 dagar) med 21 % respektive 23 %. Effekten av posakonazol på nivåerna av fosamprenavir är okänd när fosamprenavir ges tillsammans med ritonavir.

#### *Fenytoin*

Fenytoin (200 mg en gång dagligen) minskade C<sub>max</sub> och AUC för posakonazol med 41 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och fenytoin och liknande inducerare (t ex karbamazepin, fenobarbital, primidon) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

#### *H<sub>2</sub>-receptorantagonister och protonpumpshämmare*

Inga kliniskt relevanta effekter observerades när posakonazol tabletter gavs samtidigt med antacidum, H<sub>2</sub>-receptorantagonister och protonpumpshämmare. Ingen dosjustering av posakonazol tabletter behövs när posakonazol tabletter används samtidig med antacidum, H<sub>2</sub>-receptorantagonister och protonpumpshämmare.

#### **Effekter av posakonazol på andra läkemedel**

Posakonazol är en kraftfull hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol med CYP3A4-substrat kan resultera i kraftigt ökad exponering för CYP3A4-substrat vilket exemplifieras av effekterna av takrolimus, sirolimus, atazanavir och midazolam här nedan. Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med posakonazol och CYP3A4-substrat som administreras intravenöst och dosen av CYP3A4-substratet kan behöva minskas. Om posakonazol används samtidigt med CYP3A4-substrat som ges oralt och för vilka ökade plasmakoncentrationer kan förknippas med oacceptabla biverkningar ska plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substratet och/eller biverkningarna övervakas noggrant och dosen justeras efter behov. Flera av interaktionsstudierna genomfördes hos friska frivilliga vilka utsätts för en högre exponering för posakonazol jämfört med patienter som ges samma dos. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrat hos patienter kan vara något lägre än den som ses hos friska frivilliga och förväntas variera mellan patienter på grund av den varierande exponeringen för posakonazol hos patienter. Effekten av samtidig administrering med posakonazol på plasmanivåerna av CYP3A4-substrat kan också variera hos samma patient.

#### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin och kinidin (CYP3A4-substrat)*

Samtidig behandling med posakonazol och terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin är kontraindicerat. Samtidig behandling kan resultera i ökad plasmakoncentration av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt Kontraindikationer).

### *Ergotalkaloider*

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av ergotalkaloider (ergotamin och dihydroergotamin), vilket kan leda till ergotism. Samtidig behandling med posakonazol och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).

### *HMG-CoA reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex simvastatin, lovastatin och atorvastatin)*

Posakonazol kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4. Behandling med dessa HMG-CoA reduktashämmare ska avbrytas under behandling med posakonazol, eftersom ökade nivåer har förknippats med rabdomyolys (se avsnitt Kontraindikationer).

### *Vincaalkaloider*

De flesta vincaalkaloider (t ex vinkristin och vinblastin) är CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med allvarliga biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet). Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider, vilket kan leda till neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar. Därför ska patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar.

### *Rifabutin*

Posakonazol ökade C<sub>max</sub> och AUC för rifabutin med 31 % respektive 72 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se även ovan angående effekten av rifabutin på plasmanivåerna av posakonazol). Om dessa läkemedel ges samtidigt rekommenderas att blodstatus och biverkningar relaterade till ökade rifabutinnivåer (t ex uveit) monitoreras noggrant.

### *Sirolimus*

Upprepad administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i 16 dagar) ökade C<sub>max</sub> och AUC för sirolimus (2 mg singeldos) i genomsnitt 6,7 gånger respektive 8,9 gånger (variationsbredd 3,1 till 17,5 gånger) hos friska individer. Effekten av posakonazol på sirolimus hos patienter är okänd, men förväntas variera beroende på den varierande mängd posakonazol patienterna utsätts för. Samtidig administrering av posakonazol med sirolimus rekommenderas inte och ska undvikas när det är möjligt. Om det anses att samtidig administrering är oundviklig rekommenderas det att dosen sirolimus sänks kraftigt när posakonazolbehandlingen påbörjas och att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod mäts frekvent. Sirolimuskoncentrationerna ska mätas vid insättande, vid samtidig administrering och vid avbrytande av posakonazolbehandling, och sirolimusdosen justeras i enlighet med detta. Det bör uppmärksammas att förhållandet mellan dalkoncentrationen och AUC för sirolimus förändras vid samtidig administrering med posakonazol. Som ett resultat av detta kan dalkoncentrationer av sirolimus som ligger inom det vanliga terapeutiska intervallet resultera i subterapeutiska nivåer. Därför ska dalkoncentrationer som ligger i den övre delen av det vanliga terapeutiska intervallet eftersträvas och kliniska tecken och symtom, laboratorieparametrar och vävnadsbiopsier noga följas.

### *Ciklosporin*

För hjärttransplanterade patienter på stabila doser av ciklosporin, ökade posakonazol oral suspension 200 mg en gång dagligen ciklosporinkoncentrationen så att dosjusteringar krävdes. Fall av förhöjda ciklosporinkoncentrationer som resulterade i allvarliga biverkningar inklusive nefrotoxicitet och ett dödsfall i leukoencefalopati rapporterades i kliniska effektstudier. När behandling med posakonazol påbörjas hos patienter som redan får ciklosporin ska dosen ciklosporin minskas (t ex till omkring tre fjärdedelar av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av ciklosporin monitoreras noggrant under den samtida

behandlingen och när behandlingen med posakonazol avslutas och ciklosporindosen ska justeras om så krävs.

#### *Takrolimus*

Posakonazol ökade C<sub>max</sub> och AUC för takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvikt singeldos) med 121 % respektive 358 %. Kliniskt signifikanta interaktioner som resulterade i sjukhusinläggning och/eller utsättande av posakonazol rapporterades i kliniska effektstudier. När posakonazolbehandling påbörjas hos patienter som redan får takrolimus, ska takrolimusdosen reduceras (t ex till ungefär en tredjedel av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av takrolimus monitoreras noggrant under samtidig behandling samt vid utsättande av behandling med posakonazol och takrolimusdosen ska justeras om så krävs.

#### *Hiv-proteashämmare*

Eftersom hiv-proteashämmare är CYP3A4-substrat förväntas det att posakonazol ska ge ökade plasmanivåer av dessa antiretrovirala medel. Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir (300 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade C<sub>max</sub> och AUC för atazanavir i genomsnitt 2,6 gånger respektive 3,7 gånger (variationsbredd 1,2 till 26 gånger). Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir och ritonavir (300/100 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade C<sub>max</sub> och AUC för atazanavir i genomsnitt 1,5 gånger respektive 2,5 gånger (variationsbredd 0,9 till 4,1 gånger). Tillägg av posakonazol till behandling med atazanavir eller atazanavir plus ritonavir var förenat med ökade bilirubinnivåer i plasma. Frekvent monitorering av biverkningar och toxicitet som är relaterade till antiretrovirala medel som är CYP3A4-substrat rekommenderas vid samtidig administrering med posakonazol.

#### *Midazolam och andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4*

I en studie hos friska frivilliga ökade posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) exponeringen (AUC) för intravenöst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annan studie hos friska frivilliga ökade upprepad dosering av posakonazol oral suspension (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar) C<sub>max</sub> och AUC för intravenöst midazolam (0,4 mg singeldos) med i genomsnitt 1,3 respektive 4,6 gånger (variationsbredd 1,7 till 6,4 gånger). Posakonazol oral suspension 400 mg två gånger dagligen i 7 dagar ökade C<sub>max</sub> och AUC för intravenöst midazolam 1,6 respektive 6,2 gånger (variationsbredd 1,6 till 7,6 gånger). Båda posakonazoldoserna ökade C<sub>max</sub> och AUC för oralt midazolam (2 mg singeldos oralt) med 2,2 respektive 4,5 gånger. Dessutom förlängde posakonazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) den genomsnittliga terminala halveringstiden för midazolam från cirka 3-4 timmar till 8-10 timmar vid samtidig administrering.

På grund av risken för förlängd sedation rekommenderas att dosjusteringar övervägs när posakonazol ges samtidigt med en bensodiazepin som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

#### *Kalciumkanalblockerare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)*

Tät monitorering av biverkningar och toxicitet relaterade till kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig administrering av posakonazol. Dosjustering av kalciumkanalblockerarna kan krävas.

#### *Digoxin*

Administrering av andra azoler har förknippats med öknings av digoxinnivåerna. Därför kan posakonazol öka plasmakoncentrationen av digoxin och digoxinnivåerna måste monitoreras när behandling med posakonazol inleds eller avslutas.

#### *Sulfonylurea*



Glukoskoncentrationerna minskade hos vissa friska frivilliga när glipizid gavs samtidigt med posakonazol. Monitorering av glukoskoncentrationerna rekommenderas för diabetespatienter.

#### *All-trans retinoinsyra (ATRA) eller tretinoin*

Eftersom ATRA metaboliseras av leverenzymerna CYP450, särskilt CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som är en stark hämmare av CYP3A4, leda till ökad exponering för tretinoin resulterande i en ökad toxicitet (särskilt hyperkalcemi). Serumkalciumnivåerna bör övervakas och vid behov bör lämpliga dosjusteringar av tretinoin övervägas under behandlingen med posakonazol och under de följande dagarna efter behandlingen.

#### *Venetoklax*

Samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en stark CYP3A-hämmare, tillsammans med venetoklax 50 mg och 100 mg under 7 dagar till 12 patienter, ökade  $C_{max}$  för venetoklax 1,6-faldigt respektive 1,9-faldigt och AUC ökade 1,9-faldigt respektive 2,4-faldigt, jämfört med venetoklax 400 mg administrerat ensamt (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). Se produktresumén för venetoklax.

#### **Pediatrisk population**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **Graviditet**

Det finns otillräckligt med information från behandling av gravida kvinnor med posakonazol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling. Posakonazol får inte användas under graviditet om inte nytta för modern klart överväger riskerna för fostret.

## **Amning**

Posakonazol utsöndras i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Utsöndringen av posakonazol i human bröstmjolk har inte undersökts. Amning måste upphöra när behandlingen med posakonazol påbörjas.

## **Fertilitet**

Posakonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor vid doser upp till 180 mg/kg (3,4 gånger 300 mg tabletter baserad på jämviktskoncentrationen hos patienter) eller honråttor vid en dos upp till 45 mg/kg (2,6 gånger 300 mg tabletter baserad på jämviktskoncentrationen hos patienter). Det finns ingen klinisk erfarenhet för värdering av posakonazols inverkan på fertiliteten hos människa.

## **Trafik**

Försiktighet bör iakttas, eftersom vissa biverkningar (t ex yrsel, somnolens, etc.) har rapporterats vid användning av posakonazol, vilka potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon/använda maskiner.

## **Biverkningar**

#### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

Säkerhetsdata har i huvudsak erhållits från studier med den orala suspensionen.

Säkerheten med posakonazol oral suspension har utvärderats hos > 2 400 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska prövningar och genom erfarenhet efter marknadsföring. De vanligaste rapporterade relaterade allvarliga biverkningarna omfattade illamående, kräkningar, diarré, pyrexia och förhöjt bilirubin.

### **Posakonazol tabletter**

Säkerheten för posakonazol tabletter har utvärderats hos 104 friska frivilliga och 230 patienter som deltagit i en klinisk studie avseende antimykotisk profylax.

Säkerheten för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och posakonazol tabletter har utvärderats hos 288 patienter som deltagit i en klinisk studie för behandling mot aspergillos av vilka 161 patienter gavs koncentrat till infusionsvätska, lösning och 127 patienter gavs tabletter.

Tablettformuleringen har undersökts hos AML- och MDS-patienter och de efter HSCT med eller endast vid risk för graft versus host disease (GVHD). Maximal duration för exponering av tablettformuleringen var kortare än för den orala suspensionen. Exponering i plasma resulterande från tablettformuleringen var högre än vad som observerades med den orala suspensionen.

Säkerheten med posakonazol tabletter har utvärderats hos 230 patienter som deltagit i den pivotala kliniska prövningen. Patienterna deltog i en icke jämförande farmakokinetisks och säkerhetsprövning av posakonazol tabletter när det gavs som antifungalprofylax. Patienterna hade nedsatt immunförsvar med underliggande tillstånd så som hematologisk malignitet, neutropeni efter kemoterapi, GVHD och efter HSCT. Posakonazolbehandling gavs under en genomsnittlig längd av 28 dagar. Tjugo patienter erhöll en dos om 200 mg en gång om dagen och 210 patienter erhöll 300 mg en gång om dagen (efter dosering två gånger om dagen på dag 1 i varje behandlingsgrupp).

Säkerheten för posakonazol tabletter och koncentrat till infusionsvätska, lösning undersöktes även i en kontrollerad behandlingsstudie av invasiv aspergillos. Den maximala behandlingstiden vid invasiv aspergillos liknade den för undersökningen med oral suspension vid salvage-terapi och var längre än vid profylaxbehandling med tabletter eller koncentrat till infusionsvätska, lösning.

### **Tabell över biverkningar**

Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$  till  $< 1/1\,000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2.** Biverkningar per organsystem och frekvens rapporterade i kliniska prövningar och/eller användning efter marknadsföring\*

|                                                                             |                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b><br>Vanliga:<br>Mindre vanliga:<br>Sällsynta: | neutropeni<br>trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, mjältinfarkt<br>hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenipurpura, pancytopeni, koagulopati, blödning |
| <b>Immunsystemet</b><br>Mindre vanliga:<br>Sällsynta:                       | allergisk reaktion<br>överkänslighetsreaktion                                                                                                                                                 |
| <b>Endokrina systemet</b><br>Sällsynta:<br>Ingen känd frekvens:             | binjureinsufficiens, minskade nivåer av gonadotropin i blodet<br>pseudoaldosteronism                                                                                                          |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                                             |                                                                                                                                                                                               |

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vanliga:                                       | elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokal<br>emi, hypomagnesemi                                                                                                                                                                       |
| Mindre vanliga:                                | hyperglykemi, hypoglykemi                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Psykiska störningar</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mindre vanliga:                                | onormala drömmar, förvirringstillstånd,<br>sömnstörningar                                                                                                                                                                                         |
| Sällsynta:                                     | psykotiska tillstånd, depression                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Vanliga:                                       | parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi<br>konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi,<br>sömnlöshet                                                                                                                             |
| Mindre vanliga:                                | cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuro<br>pati, synkope                                                                                                                                                                            |
| Sällsynta:                                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Ögon</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mindre vanliga:                                | dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa                                                                                                                                                                                                           |
| Sällsynta:                                     | diplopi, skotom                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Öron och balansorgan</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Sällsynta:                                     | hörselnedsättning                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Hjärtat</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mindre vanliga:                                | långt QT-syndrom <sup>§</sup> , onormalt EKG <sup>§</sup> , palpitationer, bra<br>dykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi<br>torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi<br>, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt |
| Sällsynta:                                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Blodkär</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Vanliga:                                       | hypertension                                                                                                                                                                                                                                      |
| Mindre vanliga:                                | hypotension, vaskulit                                                                                                                                                                                                                             |
| Sällsynta:                                     | lungemboli, djup ventrombos                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mindre vanliga:                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Sällsynta:                                     | hosta, näsblod, hicka, nästäppa, pleuritisk smärta, ta<br>kypné<br>pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneu<br>monit                                                                                                                   |
| <b>Magtarmkanalen</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mycket vanliga:                                | illamående                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vanliga:                                       | kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet,<br>flatulens, förstoppning, anorektalt obehag                                                                                                                                                |
| Mindre vanliga:                                | pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt<br>obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom,<br>munödem                                                                                                                                       |
| Sällsynta:                                     | gastrointestinal blödning, ileus                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Lever och gallvägar</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Vanliga:                                       | förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT,<br>ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfatas, ökat GGT)                                                                                                                                        |
| Mindre vanliga:                                | hepatocellulär skada, hepatit, gulsot, leverförstoring,<br>kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion<br>leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali,<br>ömhet i levern, asterixis                                                   |

|                                                                                                                 |                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sällsynta:                                                                                                      |                                                                                                                                                                            |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b><br>Vanliga:<br>Mindre vanliga:<br>Sällsynta:                                     | utslag, klåda<br>munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier<br>Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag                                                                |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b><br>Mindre vanliga:                                                 | ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna                                                                                                    |
| <b>Njurar och urinvägar</b><br>Mindre vanliga:<br>Sällsynta:                                                    | akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet<br>acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit                                                                  |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b><br>Mindre vanliga:<br>Sällsynta:                                      | menstruationsrubbningar<br>smärta i bröstet                                                                                                                                |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b><br>Vanliga:<br>Mindre vanliga:<br>Sällsynta: | pyrexia (feber), asteni, trötthet<br>ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, slemhinneinflammation<br>tungödem, ansiktsödem |
| <b>Undersökningar</b><br>Mindre vanliga:                                                                        | ändrade nivåer av läkemedel i blodet, minskat fosfor i blodet, onormal lungröntgen                                                                                         |

\* Baserat på biverkningar som observerats med den orala suspensionen, enterotabletter och koncentrat till infusionsvätska, lösning

§ Se avsnitt Varningar och försiktighet

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Lever och gallvägar*

Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföringen av posakonazol oral suspension har allvarlig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

Det finns ingen erfarenhet med överdos av posakonazol tabletter.

I kliniska prövningar upplevde patienter, som fick posakonazol oral suspension i doser upp till 1 600 mg/dag, inga biverkningar som skiljer sig från de som rapporterades hos patienter vid lägre doser. Oavsiktlig överdosering noterades hos en patient som tog posakonazol oral suspension 1 200 mg två gånger dagligen i 3 dagar. Inga biverkningar noterades av prövaren.

Posakonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen speciell behandling tillgänglig vid överdosering med posakonazol. Stödjande behandling bör övervägas.

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

Posakonazol hämmar enzymet lanosterol 14 $\alpha$ -demetylas (CYP51), som katalyserar ett väsentligt steg i ergosterolbiosyntesen.

### Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*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* och spp. av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande för begränsade för att man ska kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

Följande *in vitro* data är tillgänglig, men dess kliniska effekt är inte känd. I en övervakningsstudie med > 3 000 kliniska mögelsvampsisolat från 2010-2018, visade 90 % av icke-*Aspergillus* svampar följande *in vitro* minsta hämmande koncentration (MIC): *Mucorales* spp (n=81) på 2 mg/ml; *Scedosporium apiospermum*/S. *boydii* (n=65) på 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) på 0,5 mg/l, och *Purpureocillium lilacinum* (n=21) på 1 mg/l.

### Resistens

Kliniska isolat med nedsatt känslighet för posakonazol har identifierats. Den huvudsakliga resistensmekanismen är utveckling av substitutioner i målproteinet, CYP51.

### Epidemiologiska cut-off (ECOFF) värden för *Aspergillus* spp.

ECOFF värdena för posakonazol, vilka särskiljer vildtyp populationen från isolat med förvärvad resistens har bestämts med hjälp av EUCAST-metoden.

EUCAST ECOFF värden:

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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för *Aspergillus* spp. ECOFF värden är inte likställt med kliniska brytpunkter.

### Brytpunkter

EUCAST MIC brytpunkter för posakonazol [känslighet (S); resistens (R)]:

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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för andra *Candida* spp.

### Kombinationer med andra antimykotika

Användningen av antimykotisk behandling i kombination bör inte minska effekten av vare sig posakonazol eller de andra behandlingarna. Det finns emellertid för närvarande inga kliniska bevis på att kombinationsbehandling ger en additiv nytta.

### Klinisk erfarenhet

*Sammanfattning av studie med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter mot invasiv aspergillos*

Säkerheten och effekten av posakonazol för behandling av invasiv aspergillos har utvärderats i en kontrollerad dubbelblind studie (studie 69) hos 575 patienter med påvisad, sannolik eller möjlig invasiv svampinfektion enligt EORTC/MSG-kriterier.

Patienter behandlades med posakonazol (n=288) koncentrat till infusionsvätska, lösning eller tabletter med en dos på 300 mg en gång dagligen (två gånger om dagen på dag 1). Patienter som jämfördes behandlades med vorikonazol given en intravenös dos på 6 mg/kg kroppsvikt två gånger om dagen dag 1 följt av 4 mg/kg kroppsvikt två gånger om dagen eller peroralt med en dos på 300 mg två gånger om dagen dag 1 följt av 200 mg två gånger om dagen. Genomsnittlig behandlingstid var 67 dagar (posakonazol) och 64 dagar (vorikonazol).

Hos intent-to-treat (ITT) populationen (alla patienter som mottog minst en dos av studieläkemedlet) fick 288 patienter posakonazol och 287 patienter vorikonazol. Full analysis set population (FAS) är en undergrupp av alla patienter inom ITT populationen som genom oberoende adjudikation klassificerades med påvisad eller sannolik aspergillos: 163 patienter för posakonazol och 171 patienter för vorikonazol. Samtliga mortalitetsorsaker och global klinisk respons för dessa populationer presenteras i Tabell 3 och Tabell 4.

**Tabell 3.** Posakonazol-behandling invasiv aspergillos studie 1: samtliga mortalitetsorsaker vid dag 42 och dag 84 i ITT och FAS populationerna

|                               | Posakonazol |           | Vorikonazol |           |                      |
|-------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|----------------------|
| Population                    | N           | n (%)     | N           | n (%)     | Differens* (95 % KI) |
| Mortalitet hos ITT vid dag 42 | 288         | 44 (15,3) | 287         | 59 (20,6) | -5,3 % (-11,6; 1,0)  |
| Mortalitet hos ITT vid dag 84 | 288         | 81 (28,1) | 287         | 88 (30,7) | -2,5 % (-9,9; 4,9)   |
| Mortalitet hos FAS vid dag 42 | 163         | 31 (19,0) | 171         | 32 (18,7) | 0,3% (-8,2; 8,8)     |
| Mortalitet hos FAS vid dag 84 | 163         | 56 (34,4) | 171         | 53 (31,0) | 3,1% (-6,9; 13,1)    |

\* Justerad behandlingsskillnad baserad på Miettinen och Nurminens metod, stratifierat efter randomiseringsfaktor (dödlighetsrisk/dåligt utfall), enligt Cochran-Mantel-Haenszels metod (weighting scheme).

**Tabell 4.** Posakonazol-behandling invasiv aspergillos studie 1: global klinisk respons vid vecka 6 och vid vecka 12 i FAS populationen

|                                             | Posakonazol |             | Vorikonazol |             |                      |
|---------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|
| Population                                  | N           | Respons (%) | N           | Respons (%) | Differens* (95 % KI) |
| Global klinisk respons hos FAS Vid vecka 6  | 163         | 73 (44,8)   | 171         | 78 (45,6)   | -0,6 % (-11,2; 10,1) |
| Global klinisk respons hos FAS vid vecka 12 | 163         | 69 (42,3)   | 171         | 79 (46,2)   | -3,4 % (-13,9; 7,1)  |

\* Framgångsrik global klinisk respons definierades som överlevnad med delvis eller fullständig respons. Justerad behandlingsskillnad baserad på Miettinen och Nurminens metod, stratifierat efter randomiseringsfaktor (dödlighetsrisk/dåligt utfall), enligt Cochran-Mantel-Haenszels metod (weighting scheme).

#### **Sammanfattning av överbryggande studie med posakonazol tabletter**

Studie 5615 var en icke-jämförande multicenter studie utförd för att utvärdera farmakokinetiska egenskaper, säkerhet och tolerabilitet av posakonazol tabletter. Studie 5615 utfördes hos en liknande patientpopulation som tidigare studerats i det pivotala studieprogrammet för posakonazol oral suspension. Farmakokinetik och säkerhetsdata från studie 5615 förenades med existerade data (inklusive effektdata) för den orala suspensionen.

Studiepopulationen inkluderade: 1) patienter med AML eller MDS som nyligen fått kemoterapi och har utvecklat eller förväntas utveckla signifikant neutropeni, eller 2) patienter som har genomgått en HSTC och har fått immunosuppressiv behandling för prevention eller behandling av GVHD. Två olika doseringsgrupper utvärderades: 200 mg två gånger om dagen på dag 1, följt av 200 mg en gång om dagen därefter (Del 1A) och 300 mg två gånger om dagen på dag 1 följt av 300 mg en gång om dagen därefter (Del 1B och Del 2).

Periodiska PK prover togs dag 1 och vid steady-state under dag 8 för alla Del 1 patienter och en grupp av Del 2 patienterna. Dessutom togs sparsamt med PK prover i flera dagar under steady-state före nästa dos ( $C_{min}$ ) för en större studiepopulation. Baserat på en genomsnittlig  $C_{min}$  koncentration kunde en förutsägbar medelkoncentration ( $C_{av}$ ) beräknas för 186 patienter doserade med 300 mg. PK analyser av  $C_{av}$  visade att 81 % av patienterna behandlade med 300 mg en gång om dagen uppnådde en förutsägbar steady-state  $C_{av}$  mellan 500-2500 ng/ml. En patient (<1 %) hade ett förutsägbart  $C_{av}$  under 500 ng/ml och 19 % av patienterna hade ett förutsägbart  $C_{av}$  över 2500 ng/ml. I genomsnitt uppnådde patienterna ett  $C_{av}$  vid steady state på 1970 ng/ml.

I tabell 5 visas en jämförelse av exponering ( $C_{av}$ ) efter administrering av posakonazol tablett och posakonazol oral suspension vid terapeutiska doser hos patienter visade som kvartilsanalyser. Exponeringen efter tablettadministrering är generellt högre än, men överlappande med, exponeringen efter administrering av posakonazol oral suspension.

**Tabell 5.**  $C_{av}$  kvartilsanalyser av pivotala patientstudier med posakonazol tablett och oral suspension

|                                                                                                                                                                                  | Posakonazol tablett                                         | Posakonazol oral suspension     |                                     |                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                  | Profylax vid AML och HSCT Studie 5615                       | Profylax vid GVHD Studie 316    | Profylax vid Neutropeni Studie 1899 | Behandling - Invasiv Aspergillos Studie 0041                                  |
|                                                                                                                                                                                  | 300 mg en gång om dagen (Dag 1 300 mg två gånger om dagen)* | 200 mg tre gånger om dagen      | 200 mg tre gånger om dagen          | 200 mg fyra gånger om dagen (hospitaliserad) sedan 400 mg två gånger om dagen |
| Kvartil                                                                                                                                                                          | $pC_{av}$ Variationsvidd (ng/ml)                            | $C_{av}$ Variationsvidd (ng/ml) | $C_{av}$ Variationsvidd (ng/ml)     | $C_{av}$ Variationsvidd (ng/ml)                                               |
| Kvartil 1                                                                                                                                                                        | 442 - 1223                                                  | 22 - 557                        | 90 - 322                            | 55 - 277                                                                      |
| Kvartil 2                                                                                                                                                                        | 1240 - 1710                                                 | 557 - 915                       | 322 - 490                           | 290 - 544                                                                     |
| Kvartil 3                                                                                                                                                                        | 1719 - 2291                                                 | 915 - 1563                      | 490 - 734                           | 550 - 861                                                                     |
| Kvartil 4                                                                                                                                                                        | 2304 - 9523                                                 | 1563 - 3650                     | 734 - 2200                          | 877 - 2010                                                                    |
| $pC_{av}$ : förutsägbar $C_{av}$<br>$C_{av}$ = koncentrationen i medeltal mätt vid steady-state<br>*20 patienter fick 200 mg en gång om dagen (Dag 1 200 mg två gånger om dagen) |                                                             |                                 |                                     |                                                                               |

### Sammanfattning av studier med posakonazol oral suspension

#### Invasiv aspergillos

Posakonazol oral suspension i dosen 800 mg/dag givet i delade doser utvärderades avseende invasiv aspergillos i en öppen icke-jämförande studie (Studie 0041) hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B (inklusive liposomala beredningar) eller itraconazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel. De kliniska resultaten jämfördes med de hos en extern kontrollgrupp, som erhöles genom en retrospektiv genomgång av journalanteckningar. I den externa kontrollgruppen ingick 86 patienter behandlade med tillgänglig behandling (såsom ovan) huvudsakligen samtidigt och vid samma studiekliniker som de posakonazolbehandlade patienterna. De flesta fallen av aspergillos ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %).

Som framgår av tabell 6 sågs ett lyckat svar (fullständig eller partiell resolution) vid slutet av behandlingen hos 42 % av de posakonazolbehandlade patienterna jämfört med 26 % i den externa gruppen. Detta var emellertid inte en prospektiv, randomiserad kontrollerad studie och alla jämförelser med den externa kontrollgruppen ska därför betraktas med försiktighet.

**Tabell 6.** Totaleffekt av posakonazol oral suspension vid slutet av behandlingen för invasiv aspergillos i jämförelse med en extern kontrollgrupp

|                                                                  | Posakonazol oral suspension |        | Extern kontrollgrupp |        |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------|----------------------|--------|
| Totaleffekt                                                      | 45/107 (42 %)               |        | 22/86 (26 %)         |        |
| <b>Resultat per species</b>                                      | 34/76                       | (45 %) | 19/74                | (26 %) |
| Alla mykologiskt bekräftade <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup> |                             |        |                      |        |



|                     |       |        |       |        |
|---------------------|-------|--------|-------|--------|
| <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 patienter med konstaterad eller trolig fusarios behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 124 dagar och upp till 212 dagar. Av arton patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itrakonazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

#### *Kromoblastomykos/Mycetom*

9 av 11 patienter behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 268 dagar och upp till 377 dagar. Fem av dessa patienter hade kromoblastomykos orsakad av *Fonsecaea pedrosoi* och 4 hade mycetom, huvudsakligen orsakad av *Madurella* spp.

#### *Coccidioidomykos*

11 av 16 patienter behandlades med gott resultat (komplett eller partiell frånvaro av tecken och symtom i slutet av behandlingen, vilka fanns i utgångsläget) med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 296 dagar och upp till 460 dagar.

#### *Profylax mot invasiva svampinfektioner (IFIs) (Studierna 316 och 1899)*

Två randomiserade, kontrollerade profylaxstudier genomfördes hos patienter med hög risk att utveckla invasiva svampinfektioner.

Studie 316 var en randomiserad och dubbel-blind prövning med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol kapslar (400 mg en gång dagligen) hos allogena mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) med graft versus host disease (GVHD).

Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI 16 veckor efter randomisering fastställt av en oberoende, blindad extern expertgrupp. En viktig sekundär endpoint var förekomst av påvisade/sannolika IFI under pågående behandling (första dos till sista dos studieläkemedel + 7 dagar). Majoriteten (377/600, [63 %]) av de inkluderade patienterna hade akutstadium 2 eller 3 eller kronisk omfattande (195/600, [32,5 %]) GVHD vid studiens början. Behandlingen varade i genomsnitt 80 dagar för posakonazol och 77 dagar för flukonazol.

Studie 1899 var en randomiserad och prövar-blindad studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol suspension (400 mg en gång dagligen) eller itrakonazol oral lösning (200 mg två gånger dagligen) hos neutropena patienter som erhöll cytostatikabehandling för akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom. Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI såsom fastställts av en oberoende, blindad extern expertgrupp under behandlingsperioden. En viktig sekundär endpoint var förekomsten av påvisade/sannolika IFI 100 dagar efter randomisering. Ny diagnos av AML var den vanligaste underliggande sjukdomen (435/602, [72 %]). Den genomsnittliga behandlingens längden var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itrakonazol.

<sup>1</sup> Inkluderar andra mindre vanliga species eller okända species

I båda profylaxstudierna var aspergillos den vanligaste infektionen som bröt ut. Se tabell 7 och 8 för resultat från båda studierna. Det var färre utbrott av *Aspergillus*-infektioner hos patienter som fick posakonazol profylaktiskt jämfört med kontrollpatienter.

**Tabell 7.** Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

| Studie                                                   | Posakonazol oral suspension | Kontroll <sup>a</sup> | p-värde |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------|
| <b>Andel (%) av patienter med påvisade/sannolika IFI</b> |                             |                       |         |
| <b>Aktiv behandlingsperiod<sup>b</sup></b>               |                             |                       |         |
| 1899 <sup>d</sup>                                        | 7/304 (2)                   | 25/298 (8)            | 0,0009  |
| 316 <sup>e</sup>                                         | 7/291 (2)                   | 22/288 (8)            | 0,0038  |
| <b>Fast behandlingsperiod<sup>c</sup></b>                |                             |                       |         |
| 1899 <sup>d</sup>                                        | 14/304 (5)                  | 33/298 (11)           | 0,0031  |
| 316 <sup>d</sup>                                         | 16/301 (5)                  | 27/299 (9)            | 0,0740  |

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

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

**Tabell 8.** Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

| Studie                                                         | Posakonazol oral suspension | Kontroll <sup>a</sup> |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Andel (%) av patienter med påvisad/sannolik aspergillos</b> |                             |                       |
| <b>Aktiv behandlingsperiod<sup>b</sup></b>                     |                             |                       |
| 1899 <sup>d</sup>                                              | 2/304 (1)                   | 20/298 (7)            |
| 316 <sup>e</sup>                                               | 3/291 (1)                   | 17/288 (6)            |
| <b>Fast behandlingsperiod<sup>c</sup></b>                      |                             |                       |
| 1899 <sup>d</sup>                                              | 4/304 (1)                   | 26/298 (9)            |
| 316 <sup>d</sup>                                               | 7/301 (2)                   | 21/299 (7)            |

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

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

I studie 1899 sågs en signifikant minskning av samtliga mortalitetsorsaker till förmån för posakonazol [POS 49/304 (16 %) jämfört med FLU/ITZ 67/298 (22 %)  $p=0,048$ ]. Baserat på Kaplan-Meier estimat var sannolikheten för överlevnad till dag 100 efter randomisering signifikant högre för dem som fick posakonazol; denna bättre överlevnad påvisades när analysen omfattade alla dödsorsaker ( $p=0,0354$ ) så väl som IFI-relaterad död ( $p=0,0209$ ).

I studie 316 var den sammanlagda mortaliteten jämförbar (POS, 25 %; FLU, 28 %), andelen IFI-relaterad död var emellertid signifikant lägre i POS-gruppen (4/301) jämfört med FLU-gruppen (12/299;  $p=0,0413$ ).

### Pediatrisk population

Det finns begränsad pediatrisk erfarenhet för posakonazol tabletter.

Tre barn i åldern 14-17 år behandlades med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter 300 mg/dag (två gånger om dagen på dag 1 följt av en gång dagligen därefter) i en studie avseende behandling av invasiv aspergillos.

Säkerhet och effekt av posakonazol till oral suspension har fastställts hos barn från 2 år till < 18 år. Användning av posakonazol i dessa åldersgrupper stöds av bevis från adekvata och välkontrollerade studier av posakonazol hos vuxna och farmakokinetiska data samt säkerhetsdata från pediatrika studier (se avsnitt Farmakokinetik). Inga nya säkerhetssignaler identifierades i samband med användning av posakonazol hos barn i de pediatrika studierna (se avsnitt Biverkningar).

Säkerhet och effekt hos barn under 2 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Utvärdering av elektrokardiogram

Multipla, tidsmatchade EKGn tagna över en 12 timmars period före och under administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i samband med en fettrik måltid) erhöles från 173 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18 till 85 år. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs jämfört med utgångsläget i det genomsnittliga QTc (Fridericia)-intervallet.

## Farmakokinetik

### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Ett samband mellan total läkemedelsexponering dividerad med MIC ( $AUC/MIC$ ) och kliniskt utfall observerades. Den kritiska kvoten för personer med *Aspergillus* infektioner var  $\sim 200$ . Det är särskilt viktigt att försäkra sig om att maximala plasmanivåer uppnås hos patienter som är infekterade med *Aspergillus* (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik avseende rekommenderad dosering).

### Absorption

Posakonazol tabletter absorberas med ett medianvärde av  $T_{max}$  på 4 till 5 timmar och har dosproportionell farmakokinetik efter enkel och flerdosadministrering upp till 300 mg.

Efter enkeldos administrering av 300 mg posakonazol tabletter i samband med en fettrik måltid till friska var  $AUC_{0-72 \text{ timmar}}$  och  $C_{max}$  högre jämfört med administrering i fastande tillstånd (51 % och 16 % respektive för  $AUC_{0-72 \text{ timmar}}$  och  $C_{max}$ ). Baserat på en farmakokinetisk populationsmodell, ökar posakonazol  $C_{av}$  med 20 % när den ges i samband med måltid till skillnad från ett fastande tillstånd.

Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter kan öka med tiden hos vissa patienter. Skälet till detta tidsberoende är inte helt klarlagt.

## Distribution

Posakonazol har, efter administrering av en tablett, en genomsnittlig skenbar distributionsvolym om 394 l (42 %), i ett intervall mellan 294-583 l i studierna med friska frivilliga.

Posakonazol är proteinbundet i hög grad (> 98 %), främst till serumalbumin.

## Metabolism

Posakonazol har inga cirkulerande huvudmetaboliter och dess koncentration påverkas sannolikt inte av hämmare av CYP450 enzymer. Av de cirkulerande metaboliterna är majoriteten glukuronidkonjugat av posakonazol med bara mindre mängder observerade oxidativa (CYP450- medierade) metaboliter. De i urin och feces utsöndrade metaboliterna svarar för cirka 17 % av den givna radioaktivt märkta dosen.

## Eliminering

Posakonazol, efter administrering av en tablett, utsöndras långsamt med en genomsnittlig halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 29 timmar (variationsvidd 26 till 31 timmar) och en genomsnittlig märkbar clearance med variationsvidd från 7,5 till 11 l/timme. Efter administrering av <sup>14</sup>C-posakonazol, återfanns radioaktiviteten huvudsakligen i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med modersubstans som den huvudsakliga delen (66 % av den radioaktivt märkta dosen). Renalt clearance är en mindre utsöndringsväg med 14 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndrad i urin (< 0,2 % av den radioaktivt märkta dosen är modersubstansen). Steady-state plasmakoncentration uppnås dag 6 vid dosering 300 mg (en gång om dagen efter en start dos dag 1 två gånger om dagen).

## Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Baserat på en farmakokinetisk populationsmodell som utvärderade farmakokinetiken för posakonazol, kunde posakonazol steady-state koncentrationer beräknas hos patienter som administrerats posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning eller tabletter 300 mg en gång dagligen följt av två gånger om dagen på dag 1 som behandling av invasiv aspergillos och profylax mot invasiva svampinfektioner.

**Tabell 9.** Population-beräknad median (10:e percentilen, 90:e percentilen) posakonazol steady-state plasmakoncentrationer hos patienter efter administrering med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning eller tabletter 300 mg en gång om dagen (två gånger om dagen på dag 1)

| Behandlingsregim                         | Population                        | C <sub>av</sub> (ng/ml) | C <sub>min</sub> (ng/ml) |
|------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Tabletter-(Fastande)                     | Profylax                          | 1550 (874; 2690)        | 1330 (667; 2400)         |
|                                          | Behandling av invasiv aspergillos | 1780 (879; 3540)        | 1490 (663; 3230)         |
| Koncentrat till infusionsvätska, lösning | Profylax                          | 1890 (1100; 3150)       | 1500 (745; 2660)         |
|                                          | Behandling av invasiv aspergillos | 2240 (1230; 4160)       | 1780 (874; 3620)         |

Den farmakokinetiska populationsanalysen för posakonazol hos patienter tyder på att ras, kön, nedsatt njurfunktion och sjukdom (profylax eller behandling) inte har någon kliniskt betydande effekt på farmakokinetiken för posakonazol.

### Barn (< 18 år)

Det finns begränsad (n=3) pediatrik erfarenhet med posakonazol tabletter.

Farmakokinetiken för posakonazol oral suspension har utvärderats hos pediatrika patienter.

Efter administrering av 800 mg posakonazol oral suspension per dag i delade doser för behandling av invasiva svampinfektioner, var den genomsnittliga dalkoncentrationen i plasma hos 12 patienter i åldern 8 - 17 år (776 ng/ml) jämförbar med koncentrationerna hos 194 patienter i åldern 18 - 64 år (817 ng/ml). Inga

farmakokinetiska data finns från barn under 8 års ålder. Likaså var den genomsnittliga koncentrationen steady-state av posakonazol ( $C_{av}$ ) i profylaxstudier jämförbar hos tio ungdomar (13-17 år) med  $C_{av}$  hos vuxna ( $\geq 18$  år).

#### *Kön*

Posakonazols farmakokinetik är jämförbar hos män och kvinnor.

#### *Äldre*

Ingen övergripande skillnad i säkerhet observerades mellan gamla och unga patienter.

Den farmakokinetiska populationsmodellen för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter tyder på att posakonazol clearance är relaterat till ålder. Posakonazol  $C_{av}$  är generellt jämförbar mellan yngre och äldre patienter ( $\geq 65$  år),  $C_{av}$  ökar dock med 11 % hos de allra äldsta ( $\geq 80$  år). Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning med avseende på biverkningar hos de allra äldsta ( $\geq 80$  år).

Farmakokinetiken för posakonazol tabletter är jämförbar hos unga och äldre personer ( $\geq 65$  år).

Farmakokinetiska skillnader baserat på ålder anses inte vara kliniskt relevant, därför krävs ingen dosjustering.

#### *Etnicitet*

Det finns otillräckliga data när det gäller skillnader mellan olika etniciteter för posakonazol tabletter.

Det sågs en lätt minskning (16 %) av AUC och  $C_{max}$  för posakonazol oral suspension hos svarta personer jämfört med kaukasier. Säkerhetsprofilen för posakonazol var emellertid jämförbar mellan svarta och kaukasiska personer.

#### *Vikt*

Den farmakokinetiska populationsmodellen för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter tyder på att clearance för posakonazol är kopplad till vikt. Hos patienter  $> 120$  kg, minskar  $C_{av}$  med 25 % och hos patienter  $< 50$  kg, ökar  $C_{av}$  med 19 %. Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning när det gäller genombrottsinfektioner orsakade av svamp för patienter som väger mer än 120 kg.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Efter singeldosadministrering av posakonazol oral suspension sågs ingen effekt på farmakokinetiken för posakonazol vid mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen ( $n=18$   $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Därför krävs ingen dosjustering. Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) varierade AUC för posakonazol högst avsevärt [ $> 96$  % CV (variationskoefficient)] jämfört med andra grupper med nedsatt njurfunktion [ $< 40$  % CV]. Eftersom posakonazol inte elimineras via njurarna i någon betydande omfattning, förväntas inte att svår nedsättning av njurfunktionen påverkar farmakokinetiken för posakonazol och någon dosjustering rekommenderas inte. Posakonazol kan inte avlägsnas via hemodialys. Liknande rekommendationer gäller för posakonazol tabletter; men någon specifik studie har inte utförts med posakonazol tabletter.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Efter en singeldos oralt av 400 mg posakonazol oral suspension till patienter med mild (Child-Pugh klass A), måttlig (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (sex per grupp) var det

genomsnittliga AUC 1,3 till 1,6 gånger högre jämfört med hos matchade kontrollindivider med normal leverfunktion. Obundna koncentrationer mättes inte och det kan inte uteslutas att exponeringen för obundet posakonazol ökar mer än den observerade 60 %-iga ökningen av totala AUC. Halveringstiden för elimination ( $t_{1/2}$ ) var förlängd från omkring 27 timmar till ~43 timmar i respektive grupp. Dosjustering rekommenderas inte hos patienter med mild till gravt nedsatt leverfunktion, men försiktighet rekommenderas på grund av risken för högre exponering i plasma.

Liknande rekommendationer gäller för posakonazol tabletter; men någon specifik studie har inte utförts med posakonazol tabletter.

## Prekliniska uppgifter

Såsom observerats för andra azolsvampmedel sågs effekter relaterade till hämning av steroidhormonsyntesen i toxikologiska studier med upprepad dosering av posakonazol. Binjurehämmande effekter observerades i toxikologiska studier på råtta och hund vid exponeringar som motsvarade eller var högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

Neuronal fosfolipidos inträffade hos hund som doserats i  $\geq 3$  månader vid lägre systemiska exponeringar än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Detta fynd sågs ej hos apa som doserats i ett år. I tolv månaders neurotoxikologiska studier på hund och apa observerades inga funktionella effekter på centrala eller perifera nervsystemet vid systemiska exponeringar högre än de som uppnås terapeutiskt.

Pulmonell fosfolipidos som resulterade i dilatation och obstruktion av alveolerna observerades i den 2-åriga studien på råtta. Dessa fynd tyder nödvändigtvis inte på en risk för funktionella förändringar hos människa.

Inga effekter på elektrokardiogram, inklusive QT- och QTc-intervaller, sågs i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till apa vid maximal plasma koncentration 8,5-faldigt högre än de koncentrationer som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Ekokardiografi avslöjade inga tecken på hjärtdekomensation i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till råtta vid systemisk exponering 2,1-faldigt högre än den som uppnås terapeutiskt. Ökat systoliskt och arteriellt blodtryck (upp till 29 mm Hg) sågs hos råtta och apa vid systemiska exponeringar 2,1-faldigt respektive 8,5-faldigt högre än de som uppnås vid humana terapeutiska doser.

Reproduktionsstudier och peri- och postnatala utvecklingsstudier utfördes på råtta. Vid exponeringar lägre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa orsakade posakonazol förändringar och missbildningar i skelettet, dystoki, ökad dräktighetstid, minskad medelkullstorlek och postnatal livsduglighet. Posakonazol var embryotoxiskt hos kanin vid exponeringar högre än de som uppnås vid terapeutiska doser. Såsom observerats med andra azolsvampmedel ansågs dessa effekter på reproduktionen bero på en behandlingsrelaterad effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var inte genotoxiskt i *in vivo* och *in vitro* studier. Karcinogenicitetsstudier visade inte några speciella risker för människa.

I en icke-klinisk studie med intravenös administrering av posakonazol hos mycket unga hundar (doserade från 2-8 veckors ålder) observerades en ökad omfattning av utvidgad hjärnventrikel hos behandlade djur jämfört med samtida kontrolldjur. Ingen skillnad i förekomsten av utvidgad hjärnventrikel mellan kontroll och behandlade djur observerades efter den efterföljande 5 månaders behandlingsfria perioden. Det fanns inga neurologiska, beteende- eller utvecklingsstörningar i hundar med detta fynd, och liknande fynd i hjärna sågs inte med posakonazol oralt administrerat till unga hundar (4 dagar till 9 månaders ålder) eller intravenös administration av posakonazol till unga hundar (10 till 23 veckor gamla). Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd.

# Innehåll

## Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje enterotablett innehåller 100 mg posakonazol.

## Förteckning över hjälpämnen

### Tablettkärna

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) (Typ B)

Trietylцитрат

Xylitol

Hydroxietylcellulosa

Propylgallat

Mikrokristallin cellulosa

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Kroskarmellosnatrium

Natriumstearylфumarat

### Tablettdragering

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Gul järnoxid (E172)

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Miljöpåverkan

*Miljöinformationen för posakonazol är framtagen av företaget MSD för Noxafil, Noxafil®*

Miljörisk: Användning av posakonazol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Posakonazol bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Posakonazol har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.0025 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 18 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA) (Ref.I)  
R = 0 % removal rate (worst case assumption)  
P = number of inhabitants in Sweden =  $10 \cdot 10^6$   
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)  
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

#### Ecotoxicological studies

*Crustacean, water flea (Daphnia magna):*

Acute toxicity (OECD 202) (Ref.III)

EC<sub>50</sub> 48 h (immobility, mortality) = 276 µg/L

Chronic toxicity (OECD 211) (Ref. IV)

EC<sub>50</sub> 21 day (immobility, reproduction) > 244 µg/L

NOEC 21 d (growth, reproduction) = 244 µg/L

No effects seen at highest concentration tested

*Fish, rainbow trout (Oncorhynchus mykiss):*

Acute toxicity (OECD 203) (Ref. V)

LC<sub>50</sub> 96 h (mortality) > 950 µg/L

NOEC = 950 µg/L

No effects seen at highest concentration tested

*Fish early life stage, fathead minnow (Pimephales promelas):*

Chronic toxicity (OECD 210) (Ref. VI)

NOEC 33 d (growth) = 206 µg/L

*Algae, green algae (Selenastrum capricornutum) (OECD 201) (Ref. VII):*

EC<sub>50</sub> 96 h (growth rate) > 509 µg/L

NOEC 96 h (cell density, biomass, growth rate) = 41 µg/L

PNEC = 4.1 µg/L (41µg/L / 10 based on the most sensitive chronic NOEC for *Selenastrum capricornutum* with an assessment factor (AF) of 10)

#### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC =  $0.0025/4.1 = 6E-04$ , i.e.  $PEC/PNEC \leq 0.1$  which justifies the phrase "Use of posaconazole has been considered to result in insignificant environmental risk."

#### Degradation

##### Biotic degradation

*Sediment Transformation:* (OECD 308) (Ref VIII)

Total system half-life = 0.7 to 13.3 days

Test systems were dosed with <sup>14</sup>C-labeled posaconazole at a nominal concentration of 200 µg/L in the water layer. Test systems were incubated in the dark at approximately 20°C for up to 103 days and maintained under aerobic conditions by gently bubbling air into the water layers. Effluent gasses were



passed through charcoal sorbent tubes to trap organic volatiles, followed by alkali solutions to trap evolved carbon dioxide. Duplicate test chambers of each sediment-water type were sacrificed on days 0, 2, 5, 14, 28, 56 and 103. Water layers and sediment layers were extracted and analyzed for total radioactivity by liquid scintillation counting (LSC). The mean percent of applied radioactivity in each fraction is presented in the following table:

| Test System      | Interval (Days) | Water Layers | Sediment Layers | Gases | Material Balance (Recovery) |
|------------------|-----------------|--------------|-----------------|-------|-----------------------------|
| Brandywine Creek | 0               | 95.3%        | 2.0%            | --    | 97.3%                       |
|                  | 2               | 56.7%        | 41.6%           | 0.0%  | 98.2%                       |
|                  | 5               | 36.0%        | 64.2%           | 0.0%  | 100.2%                      |
|                  | 14              | 23.1%        | 72.3%           | 0.0%  | 95.4%                       |
|                  | 28              | 15.8%        | 84.9%           | 0.0%  | 100.8%                      |
|                  | 56              | 11.7%        | 86.6%           | 0.0%  | 98.3%                       |
|                  | 103             | 8.6%         | 91.6%           | 0.0%  | 100.3%                      |
| Choptank River   | 0               | 97.0%        | 3.3%            | --    | 100.3%                      |
|                  | 2               | 80.2%        | 22.2%           | 0.0%  | 102.4%                      |
|                  | 5               | 68.8%        | 33.8%           | 0.0%  | 102.6%                      |
|                  | 14              | 27.7%        | 71.7%           | 0.1%  | 99.5%                       |
|                  | 28              | 32.5%        | 64.7%           | 0.0%  | 97.2%                       |
|                  | 56              | 26.7%        | 68.1%           | 0.0%  | 94.8%                       |
|                  | 103             | 19.6%        | 74.9%           | 0.2%  | 94.7%                       |

Extracts from water and sediment layers were analyzed by HPLC for parent test substance and radiolabeled transformation products. The mean percent of applied radioactivity in the samples is presented in the following table:

|                  |                 | Water Layers         |               |                 | Sediment Extracts |                      |                 |                 |
|------------------|-----------------|----------------------|---------------|-----------------|-------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| Test System      | Interval (Days) | Parent Pos aconazole | Trans.1 Prod. | Total % of Dose |                   | Parent Pos aconazole | Trans.1 Prod.   | Total % of Dose |
| Brandywine Creek | 0               | 87.9%                | 7.4%          | 95.3%           |                   | NA <sup>2</sup>      | NA <sup>2</sup> | NA <sup>2</sup> |
|                  | 2               | 6.7%                 | 50.0%         | 56.7%           |                   | 3.5%                 | 29.3%           | 32.8%           |
|                  | 5               | 3.7%                 | 32.3%         | 36.0%           |                   | 4.9%                 | 40.2%           | 45.1%           |
|                  | 14              | 1.3%                 | 21.8%         | 23.1%           |                   | 2.7%                 | 45.7%           | 48.5%           |
|                  | 28              | 0.8%                 | 15.1%         | 15.8%           |                   | 1.4%                 | 48.7%           | 50.1%           |
|                  | 56              | 0.0%                 | 11.7%         | 11.7%           |                   | 0.3%                 | 46.6%           | 47.0%           |
|                  | 103             | 0.0%                 | 8.6%          | 8.6%            |                   | 0.0%                 | 45.2%           | 45.2%           |
| Choptank River   | 0               | 94.4%                | 2.6%          | 97.0%           |                   | NA <sup>2</sup>      | NA <sup>2</sup> | NA <sup>2</sup> |
|                  | 2               | 65.8%                | 14.3%         | 80.2%           |                   | 13.0%                | 8.4%            | 21.4%           |
|                  | 5               | 47.1%                | 21.7%         | 68.8%           |                   | 15.9%                | 15.2%           | 31.1%           |
|                  | 14              | 6.4%                 | 21.3%         | 27.7%           |                   | 21.8%                | 45.3%           | 67.2%           |

|  |     |      |       |       |  |       |       |       |
|--|-----|------|-------|-------|--|-------|-------|-------|
|  | 28  | 9.1% | 23.4% | 32.5% |  | 29.3% | 30.2% | 59.5% |
|  | 56  | 0.3% | 26.4% | 26.7% |  | 3.0%  | 48.8% | 51.8% |
|  | 103 | 0.2% | 19.4% | 19.6% |  | 2.7%  | 46.5% | 49.2% |

1 Trans. Prod. = transformation products

2 NA = not analyzed (sediment layers were not extracted on day 0)

Posaconazole disappeared rapidly from the water layers in both test systems by transformation and by partitioning to the sediment layers. The half-lives for Posaconazole were 0.5 and 4.5 days from the Brandywine Creek and Choptank River water layers, respectively.

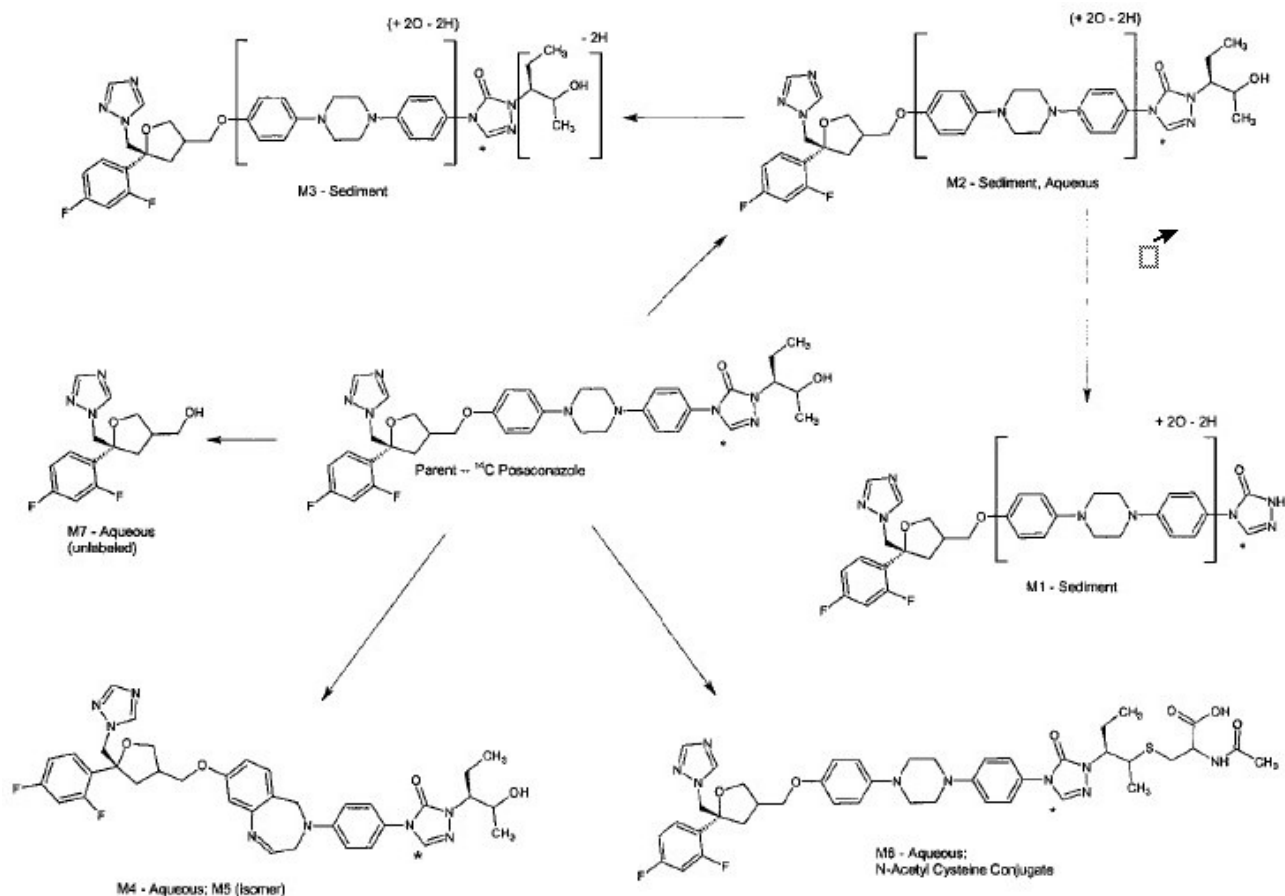
The mean amounts of posaconazole in the sediment layers increased to a maximum of 4.9% on day 5 in Brandywine Creek samples and 29.3% on day 28 in Choptank River samples. The mean amounts of posaconazole in the total test systems (i.e. water layers extracts plus sediment extracts) at the end of the test were 0.0% and 2.9%, respectively. The half-lives for posaconazole in the total test systems were 0.7 and 13.3 days, respectively.

Through all test intervals, the mean maximum percentages of applied radioactivity recovered as transformation products were 79% on day 2 in Brandywine Creek samples and 75% on day 56 in Choptank River samples. The mean amount of radiolabeled residues that could not be extracted from the sediment layers at the end of the test were 46.5% and 25.7%, respectively. The mean maximum cumulative amount of mineralization or ultimate biodegradation observed from all test jars was <0.5% for both test systems. Total mean recoveries ranged from 94.7% to 102.6% throughout the study.

The calculated half-life of posaconazole and degradates are presented in the following table:

|                     | Half-life (days) |                  |
|---------------------|------------------|------------------|
|                     | Choptank River   | Brandywine River |
| Parent Posaconazole | 20.4             | 21.1             |
| M2                  | 38.0             | 106.7            |
| M3                  | 358.1            | 108.1            |

The overall postulated transformation/metabolism scheme for posaconazole in river waters and sediments is shown below.



*Justification of chosen degradation phrase:*

Posaconazole has a half-life less than 32 days. The phrase "Posaconazole is degraded in the environment" is thus chosen.

## Bioaccumulation

*Partitioning coefficient:*

Posaconazole has a measured bioconcentration factor (BCF) of 20 (OECD 305) (Ref IX).

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since the BCF < 500, the phrase "Posaconazole has low potential for bioaccumulation" is chosen.

## References

- I. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2022 (data 2021)".
- II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.  
[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.html](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.html)
- III. Wildlife International, Ltd. 2003. "Posaconazole (SCH 56592): A 48-Hour Flow-Through Acute Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*)," Study No., 554A-101, WIL, Easton, MD, USA 14 July 2003.
- IV. Wildlife International, 2011. "Posaconazole: A Flow-Through Life-Cycle Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*)," Project No. 105A-199A, WIL, Easton, MD, 08 November 2011.
- V. Wildlife International, Ltd. 2003. "Posaconazole (SCH 56592): A 96-Hour Flow-Through Acute Toxicity Test with the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*)," Study No., 554A-102, WIL, Easton, MD, USA 14 July 2003.
- VI. Wildlife International, 2012. "Posaconazole: An Early Life Stage Toxicity Test with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*)," Project No. 105A-200, WIL, Easton, MD, 14 March 2012.

- VII. Wildlife International, Ltd. 2003. "Posaconazole (SCH 56592): A 96-Hour Toxicity Test with the Freshwater Alga (*Selenastrum capricornutum*)," Study No., 554A-103A, WIL, Easton, MD, USA 15 July 2003.
- VIII. Wildlife International, 2012. "Posaconazole: Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems," Project No. 105E-158, WIL, Easton, MD, 05 December 2012.
- IX. Wildlife International, 2012. "Posaconazole: A bioconcentration test with the Bluegill (*Lepomis macrochirus*)," Project No. 105A-203, WIL, Easton, MD, 16 October 2012.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

3 år.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

### Enterotablett

Guldragerad, kapselformad tablett 17,5 mm långa och 6,7 mm bredda märkta med "100P" på ena sidan och icke märkta på andra sidan.

## Förpackningsinformation

*Enterotablett 100 mg* Guldragerad, kapselformad tablett 17,5 mm långa och 6,7 mm bredda märkta med "100P" på ena sidan och icke märkta på andra sidan.

1 x 1 x 24 tablett(er) blister, 2513:74, F, Övriga förskrivare: tandläkare

1 x 96 tablett(er) blister, 9871:23, F, Övriga förskrivare: tandläkare