

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Posaconazole Accord 100 mg gastroresistente tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver gastroresistent tablet indeholder 100 mg posaconazol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Gastroresistent tablet

Kapselformet tablet med gult overtræk, der er ca. 17,5 mm lang og 6,7 mm bred, præget med "100P" på den ene side og glat på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Posaconazole Accord er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos voksne (se pkt. 5.1):

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

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

Posaconazole Accord er også indiceret til forebyggelse af invasive svampeinfektioner hos følgende patienter:

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

4.2 Dosering og administration

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

Posaconazole Accord tabletter og Posaconazole Accord oral suspension kan ikke udskiftes med hinanden

Tabletterne og den orale suspension kan ikke udskiftes med hinanden på grund af forskelle i doseringshyppighed, administration sammen med mad og opnået lægemiddelkoncentration i plasma mellem de to formuleringer. Følg derfor de specifikke doseringsanbefalinger for hver formulering.

Dosering

Posaconazol findes også som 40 mg/ml oral suspension og 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Posaconazol-tabletter er den foretrukne formulering til optimering af plasmakoncentrationer, og de giver generelt højere lægemiddeleksponering i plasma end posaconazole oral suspension.

Anbefalet dosering er vist i tabel 1.

Tabel 1. Anbefalet dosering efter indikation

Indikation	Dosis og varighed af behandling(Se pkt. 5.2)
Behandling af invasiv aspergillose	Initialdosis på 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning) en gang dagligt. Hver tabletdosis kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. Den anbefalede samlede varighed af behandlingen er 6-12 uger. Skift mellem intravenøs og oral administration er hensigtsmæssig, hvis det er klinisk relevant.
Refraktære invasive svampeinfektioner (IFI)/patienter med IFI, som er intolerante over for førstevalgsbehandling	Initialdosis på 300 mg (tre 100 mg tabletter) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gang dagligt. Hver dosis kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. Behandlingens varighed afhænger af sværhedsgraden af den grundliggende sygdom, bedring efter immunsuppression og klinisk respons.
Forebyggelse af invasive svampeinfektioner	Initialdosis på 300 mg (tre 100 mg tabletter) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gang dagligt. Hver dosis kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. Behandlingens varighed afhænger af bedring efter neutropeni eller immunsuppression. For patienter med akut myeloid leukæmi eller myelodysplastisk syndrom bør forebyggelse med Posaconazole Accord påbegyndes flere dage før den forventede optræden af neutropeni og fortsætte i 7 dage, efter at neutrofiltallet stiger til over 500 celler pr. mm ³ .

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Posaconazols sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Til oral anvendelse.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig administration med sekalealkaloider (se pkt. 4.5).

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

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

Levertoksicitet

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

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

Monitorering af leverfunktion

Leverfunktionstest skal vurderes i starten af og i løbet af behandlingen med posaconazol. Patienter, som får anormale leverfunktionsværdier under behandling med posaconazole, skal rutinemæssigt monitoreres for at undgå udvikling af mere alvorlig leverskade. Patientbehandlingen bør omfatte laboriemæssig evaluering af leverfunktionen (især leverfunktionstest og bilirubin). Hvis der er kliniske tegn og symptomer på udvikling af leversygdom, bør seponering af posaconazole overvejes.

QTc-forlængelse

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

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

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

Lægemiddelinteraktioner

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

Midazolam og andre benzodiazepiner

Som følge af risikoen for forlænget sedering og mulig respirationsdepression bør samtidig administration af posaconazol og benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam), kun overvejes, hvis det er absolut nødvendigt. Dosisjustering af benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4, bør overvejes (se pkt. 4.5).

Vincristin-toksicitet

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

Venetoclax-toksicitet

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

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

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

Plasmaeksporering

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

Gastrointestinal dysfunktion

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

Hjælpemidler

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på posaconazol

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

Rifabutin

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

Efavirenz

Efavirenz (400 mg en gang dagligt) nedsatte C_{\max} og AUC for posaconazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.

Fosamprenavir

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

Phenytoin

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

H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere

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

Virksomheden af posaconazol på andre lægemidler

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

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

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

Sekalealkaloider

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

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

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

Vinkaalkaloider

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

Rifabutin

Posaconazol øgede C_{\max} og AUC for rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se også ovenfor vedrørende indvirkningen af rifabutin på plasmaniveauer af posaconazol). Hvis disse lægemidler administreres samtidigt, anbefales omhyggelig monitorering af fuldstændig blodtælling og bivirkninger relateret til forhøjede niveauer af rifabutin (f.eks. uveitis).

Sirolimus

Gentagen administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt i 16 dage) øgede C_{\max} og AUC for sirolimus (2 mg enkeltdosis) med henholdsvis et gennemsnit på 6,7 gange og 8,9 gange (interval 3,1 til 17,5 gange) hos raske forsøgspersoner. Indvirkningen af posaconazol på sirolimus hos patienter er ukendt, men forventes at være varierende som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienterne. Samtidig administration af posaconazol og sirolimus anbefales ikke og bør undgås, når det er muligt. Såfremt det vurderes, at samtidig administration ikke kan undgås, anbefales det, at dosis af sirolimus reduceres væsentligt ved initiering af behandling med posaconazol, og at der bør ske meget hyppige målinger af dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod. Koncentrationer af sirolimus bør måles ved initiering af behandling, under samtidig administration og ved seponering af behandling med posaconazol. Dosis af sirolimus justeres i overensstemmelse hermed. Det bør bemærkes, at forholdet mellem dalkoncentrationen af sirolimus og AUC ændres ved samtidig administration af posaconazol. Som resultat heraf kan dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger inden for det sædvanlige terapeutiske indeks, resultere i subterapeutiske niveauer. Dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger i den øvre del af det sædvanlige terapeutiske indeks, bør derfor tilstræbes, og der bør rettes særlig opmærksomhed mod kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vævsbiopsier.

Ciclosporin

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

Tacrolimus

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

Hiv-proteasehæmmere

Da hiv-proteasehæmmere er CYP3A4-substrater forventes det, at posaconazol vil øge plasmaniveauer af disse antiretrovirale midler. Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir (300 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes C_{\max}

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

Midazolam og andre benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4

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

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

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

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

Digoxin

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

Sulfonylurinstoffer

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

Hel-trans-retinsyre (ATRA) eller tretinoin

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

Venetoclax

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

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af posaconazol til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist

reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdata stammer hovedsaglig fra studier med den orale suspension.

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

Posaconazol tabletter

Sikkerheden af posaconazol tabletter er vurderet hos 104 raske frivillige forsøgspersoner og 230 patienter i et klinisk studie med profylaktisk antimykotisk behandling.

Sikkerheden af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og posaconazol tabletter er vurderet hos 288 patienter i et klinisk studie med behandling af invasiv aspergillose, hvoraf 161 patienter fik koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og 127 patienter fik tabletformuleringen.

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

Sikkerheden af posaconazol tabletter er blevet vurderet hos 230 patienter, som var inkluderet i det pivotale kliniske studie. Patienterne blev inkluderet i et ikke-sammenlignende farmakokinetisk sikkerhedsstudie med posaconazol tabletter indgivet som profylaktisk antimykotisk behandling. Patienterne var immunkompromitteret med tilgrundliggende tilstande, herunder hæmatologisk malignitet, neutropeni efter kemoterapi, GVHD og efter HSCT. Behandling med posaconazol blev givet med en medianvarighed på 28 dage. 20 patienter fik en daglig dosis på 200 mg, og 210 patienter fik en daglig dosis på 300 mg (efter dosering, to gange dagligt på dag 1 i hver kohorte).

Sikkerheden af posaconazol tabletter og koncentrat til infusionsvæske, opløsning, blev også undersøgt i et kontrolleret studie med behandling af invasiv aspergillose. Den maksimale varighed af behandlingen for invasiv aspergillose var sammenlignelig med den, der blev undersøgt for den orale suspension til salvage-behandling og var længere end varigheden med tabletter eller koncentrat til infusionsvæske, opløsning, til profylakse.

Bivirkningstabel

Inden for organsystemklasse er bivirkningerne anført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

Blod og lymfesystem	
Almindelig	Neutropeni
Ikke almindelig	Trombocytopeni, leukopeni, anæmi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt
Sjælden	Hæmolytisk uræmisk syndrom, thrombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, koagulopati
Immunsystemet	
Ikke almindelig	Allergisk reaktion
Sjælden	Overfølsomhedsreaktion
Det endokrine system	
Sjælden	Adrenal insufficiens, nedsat blod gonadotropin, pseudoaldosteronisme
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Elektrolytforstyrrelser, anoreksi, nedsat appetit, hypokalæmi, hypomagnesiæmi
Ikke almindelig	Hyperglykæmi, hypoglykæmi
Psykiske forstyrrelser	
Ikke almindelig	Unormale drømme, konfus tilstand, søvnforstyrrelser
Sjælden	Psykotiske tilstande, depression
Nervesystemet	
Almindelig	Parestesi, svimmelhed, døsighed, hovedpine, dysgeusi
Ikke almindelig	Kramper, neuropati, hypoesthesi, tremor, afasi, insomni
Sjælden	Hjerneblødning, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Øjne	
Ikke almindelig	Sløret syn, fotofobi, nedsat synsstyrke
Sjælden	Dobbeltsyn, scotoma
Øre og labyrint	
Sjælden	Føringet hørelse
Hjerte	
Ikke almindelig	Langt QT-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitationer, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi
Sjælden	<i>Torsades de pointes</i> , pludselig død, ventrikulær takykardi, hjertestop/respirationsstop, nedsat hjertefunktion, myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Hypertension
Ikke almindelig	Hypotension, vaskulitis
Sjælden	Pulmonal emboli, dyb venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	Hoste, næseblod, hikke, tilstoppet næse, pleurale smerter, hurtig vejrtrækning
Sjælden	Pulmonal hypertension, interstitiel pneumoni, pneumonitis
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Opkastning, abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, mundtørhed,

	flatulens, obstipation, anorektale gener
Ikke almindelig	Pankreatitis, oppustethed, enteritis, epigastriske gener, opstød, gastroøsofageal refluxsygdom, ødem i munden
Sjælden	Blødning i mave/tarm, ileus
Lever og galdeveje	
Almindelig	Forhøjede leverfunktionstest (forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet bilirubin, forhøjet alkalisk fosfatase, forhøjet GGT)
Ikke almindelig	Hepatocellulær ødelæggelse, hepatitis, gulsot, hepatomegali, kolestase, levertoksicitet, unormal leverfunktion
Sjælden	Nedsat leverfunktion, kolestatisk hepatitis, hepatosplenomegali, leverømhed, asterixis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Udslæt, pruritis
Ikke almindelig	Mundsår, alopeci, dermatitis, erytem, petekkier
Sjælden	Stevens Johnsons-syndrom, vesikulært udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Rygmerter, nakkesmerter, muskuloskeletale smerter, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	Akut nyresvigt, nyresvigt, forhøjet kreatininkoncentration i blodet
Sjælden	Renal tubulær acidose, interstitiel nefritis
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Menstruationsforstyrrelser
Sjælden	Brystmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Pyreksi (feber), asteni, træthed
Ikke almindelig	Ødem, smerte, kuldegysninger, utilpashed, ubehag i brystet, lægemiddeloverfølsomhed, rastløshed, slimhindebetændelse
Sjælden	Tungeødem, ansigtsødem
Undersøgelser	
Ikke almindelig	Ændret lægemiddelkoncentration, nedsat fosforkoncentration i blodet, unormal røntgen af thorax

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

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lever og galdeveje

Efter markedsføring af posaconazol oral suspension er der set alvorlige hepatiske skader med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering af posaconazol tabletter.

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse, Triazol- og tetrazolderivater , ATC-kode: J02AC04.

Virkningsmekanisme

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

Mikrobiologi

Det er blevet påvist *in vitro*, at posaconazol har virkning på følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* og arter af *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*. De mikrobiologiske data antyder, at posaconazol er aktiv mod *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; de aktuelle kliniske data er imidlertid for begrænsede til at vurdere virkningen af posaconazol over for disse sygdomsfremkaldende arter.

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

Resistens

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

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

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

EUCAST ECOFF-værdier:

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

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

Grænseværdier

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

- *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

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

Kombination med andre antimykotika

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

Klinisk erfaring

Sammendrag af studiet for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter, invasiv aspergillose

Posaconazols sikkerhed og virkning ved behandling af patienter med invasiv aspergillose blev vurderet i et dobbeltblindet kontrolleret studie (studie-69) med 575 patienter med påviste, sandsynlige eller mulige invasive svampeinfektioner i henhold til EORTC/MSG-kriterierne.

Patienterne blev behandlet med posaconazol (n=288) koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tabletter i doser på 300 mg en gang dagligt (to gange dagligt på dag 1). Patienterne i komparatorgruppen blev behandlet med voriconazol (n=287) givet intravenøst i doser på 6 mg/kg to gange dagligt på dag 1 efterfulgt af voriconazol 4 mg/kg to gange dagligt (intravenøst), eller oralt i doser på 300 mg to gange dagligt på dag 1 efterfulgt af 200 mg to gange dagligt. Medianvarigheden af behandlingen var 67 dage (posaconazol) og 64 dage (voriconazol).

I *intent-to-treat* (ITT)-populationen (alle forsøgspersoner, der fik mindst en dosis studiemedicin) fik 288 patienter posaconazol, og 287 patienter fik voriconazol. Populationen med fuldt analysesæt (FAS) er en delgruppe af alle forsøgspersoner i ITT-populationen, som ved uafhængig bedømmelse blev klassificeret som havende påvist eller sandsynlig invasiv aspergillose: 163 forsøgspersoner for posaconazol og 171 forsøgspersoner for voriconazol. Død af alle årsager og globalt klinisk respons i disse 2 populationer er vist i henholdsvis tabel 3 og 4.

Tabel 3. Studie 1: Posaconazolbehandling af invasiv aspergillose: død af alle årsager ved dag 42 og dag 84, i ITT-populationen og FAS-populationen

Population	Posaconazol		Voriconazol		Difference* (95 % CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Dødelighed i ITT ved dag 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Dødelighed i ITT ved dag 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Dødelighed i FAS ved dag 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Dødelighed i FAS ved dag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)

* Justeret behandlingsdifference på baggrund af Miettinen og Nurminens metode stratificeret ved randomiseringsfaktor (risiko for dødelighed/dårligt resultat), ved brug af Cochran-Mantel-Haenszels vægtningsmetode.

Tabel 4. Studie 1: Posaconazolbehandling af invasiv aspergillose: globalt klinisk respons ved uge 6 og uge 12 i FAS-populationen

Population	Posaconazol		Voriconazol		Difference* (95 % CI)
	N	Succes (%)	N	Succes (%)	
Globalt klinisk respons i FAS efter 6 uger	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Globalt klinisk respons i FAS efter 12 uger	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

* Tilfredsstillende globalt klinisk respons blev defineret som overlevelse med partielt eller komplet respons
Justeret behandlingsdifference på baggrund af Miettinen og Nurminens metode stratificeret ved randomiseringsfaktor (risiko for dødelighed/dårligt resultat), ved brug af Cochran-Mantel-Haenszels vægtningsmetode.

Sammendrag af bridging-studiet med posaconazol tabletten

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

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

Serielle farmakokinetiske prøver blev udtaget på dag 1 og ved *steady-state* på dag 8 for alle forsøgspersoner i del 1 og en delgruppe af forsøgspersonerne i del 2. Derudover blev der udtaget spredte farmakokinetiske prøver på flere dage under *steady-state* før den næste dosis (C_{min}) for en større population af forsøgspersoner. På basis af gennemsnitlige C_{min} -koncentrationer kunne der udregnes en formodet gennemsnitlig koncentration (C_{av}) for 186 forsøgspersoner, som havde fået en dosis på 300 mg. Farmakokinetisk analyse hos patienter med C_{av} konstaterede, at 81 % af forsøgspersonerne behandlet med en dosis på 300 mg en gang dagligt opnåede en formodet C_{av} ved *steady-state* på mellem 500-2.500 ng/ml. En forsøgsperson (<1 %) havde en formodet C_{av} på under 500 ng/l, og 19 % af forsøgspersonerne havde en formodet C_{av} på over 2.500 ng/ml. Forsøgspersonerne opnåede en gennemsnitlig formodet C_{av} ved *steady-state* på 1.970 ng/ml.

I tabel 5 er der vist en sammenligning af eksponering (C_{av}) efter administration af posaconazol tablet og posaconazol oral suspension ved terapeutiske doser til patienter vist som en kvartilanalyse. Eksponering efter administration af tabletter er generelt højere, men overlapper med eksponering efter administration af posaconazol oral suspension.

Tabel 5. C_{av} kvartilanalyser af pivotale patientstudier med posaconazol tablet og oral suspension

	Posaconazol tablet	Posaconazol oral suspension		
	Profylakse for AML og HSCT Studie 5615	Profylakse for GVHD Studie 316	Profylakse for neutropeni Studie 1899	Behandling - Invasiv Aspergillosis Studie 0041
	300 mg en gang dagligt (dag 1 300 mg to gange dagligt)*	200 mg tre gange dagligt	200 mg tre gange dagligt	200 mg fire gange dagligt (indlagt), herefter 400 mg to gange dagligt

Kvartil	pCav-område (ng/ml)	Cav-område (ng/ml)	Cav-område (ng/ml)	Cav-område (ng/ml)
K1	442-1.223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
K2	1.240-1.710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
K3	1.719-2.291	915 – 1.563	490 – 734	550 – 861
K4	2.304-9.523	1.563 – 3.650	734 – 2.200	877 – 2.010

pCav: formodet Cav
Cav = den gennemsnitlige koncentration målt ved *steady-state*
*20 patienter fik 200 mg en gang dagligt (på dag 1 200 mg to gange dagligt)

Sammendrag af studier med posaconazol oral suspension

Invasiv aspergillose

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

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

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

	Posaconazol oral suspension	Ekstern kontrolgruppe
Samlet respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Virkning per art		
Alle mykotisk bekræftet <i>Aspergillus</i> -arter. ²	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

² Inkluderer andre mindre almindelige eller ukendte arter

Fusarium-arter

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

Chromoblastomykose/mycetoma

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

Coccidioidomykose

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

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

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

Studie 316 var et randomiseret, dobbeltblindet studie af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) *versus* fluconazol kapsler (400 mg en gang dagligt) til patienter med *graft versus host-* sygdom (GVHD), der havde gennemgået allogene HSCT. Det primære virkningsendepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI 16 uger efter randomisering bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt ekspertpanel. Et centralt sekundært endepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI i *on-treatment* perioden (fra første til sidste dosis studiemedicin + 7 dage). Størstedelen (377/600, [63 %]) af de inkluderede patienter havde akut GVHD af grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv GVHD (195/600, [32,5 %]) ved studiestart. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 80 dage for posaconazol og 77 dage for fluconazol.

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

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

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

Studie	Posaconazol oral suspension	Kontrol ^a	P-værdi
Andel af patienter (%) med verificeret/sandsynlig IFI			
On-treatment periode^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^c	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixed-time periode^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra *baseline*-dagen til 111 dage efter *baseline*.

d: Alle randomiserede patienter

e: Alle behandlede patienter

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

Studie	Posaconazol oral suspension	Kontrol ^a
--------	-----------------------------	----------------------

Andel af patienter (%) med verificeret/sandsynlig Aspergillosis		
On-treatment periode^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fixed-time periode^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

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

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra *baseline*-dagen til 111 dage efter *baseline*.

d: Alle randomiserede patienter

e: Alle behandlede patienter

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

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

Pædiatrisk population

Der foreligger kun begrænset erfaring med posaconazol-tabletter til børn.

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

Seksten patienter i alderen 8-17 år blev behandlet med posaconazol oral suspension 800 mg/dag i et studie med invasive svampeinfektioner. Baseret på foreliggende data fra 16 af disse pædiatriske patienter synes sikkerhedsprofilen at være tilsvarende for patienter ≥ 18 år.

Derudover fik tolv patienter i alderen 13-17 år posaconazol oral suspension 600 mg/dag til forebyggelse af invasive svampeinfektioner (studie 316 og 1899). Sikkerhedsprofilen for disse patienter < 18 år synes at ligne den sikkerhedsprofil, som blev observeret hos voksne. Baseret på farmakokinetiske data fra 10 af disse pædiatriske patienter synes den farmakokinetiske profil at være tilsvarende for patienter ≥ 18 år.

Sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Elektrokardiogramundersøgelser

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der blev observeret en sammenhæng mellem den samlede lægemiddeleksponering divideret med MIC (AUC/MIC) og det kliniske resultat. Det kritiske forhold for forsøgspersoner med *Aspergillus*-

infektioner var ~200. Det er især vigtigt at forsøge at sikre, at de maksimale plasmaniveauer opnås hos patienter, der er inficeret med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 for oplysninger om anbefalede dosisregimener).

Absorption

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

Efter administration af en enkeltdosis af 300 mg posaconazol-tabletter efter et måltid med højt fedtindhold til raske forsøgspersoner var AUC_{0-72} timer og C_{max} højere sammenlignet med administration under faste (henholdsvis 51 % og 16 % for AUC_{0-72} timer og C_{max}). På baggrund af en farmakokinetisk populationsmodel steg posaconazol C_{av} 20 %, når det blev givet sammen med et måltid sammenlignet med administration under faste.

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

Fordeling

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Farmakokinetik i særlige populationer

På baggrund af en farmakokinetisk populationsmodel, der vurderer posaconazols farmakokinetik, blev *steady-state* beregnet hos patienter, der fik posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tabletter 300 mg en gang dagligt efter to gange dagligt på dag 1 til behandling af invasiv aspergillose og profylakse af invasive svampeinfektioner.

Tabel 9. Populationsberegnet median (10. percentil, 90. percentil) for *steady-state* af posaconazol plasmakoncentration hos patienter efter administration af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tabletter 300 mg en gang dagligt (to gange dagligt på dag 1)

Regime	Population	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tablet (under faste)	Profylakse	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Behandling af invasiv aspergillose	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Koncentrat til infusionsvæske,	Profylakse	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)

opløsning	Behandling af invasiv aspergillose	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)
-----------	--	-------------------------	-----------------------

Den farmakokinetiske populationsanalyse for posaconazol hos patienter tyder på, at race, køn, nedsat nyrefunktion og sygdom (profylakse eller behandling) ikke har klinisk betydningsfuld indvirkning på posaconazols farmakokinetik.

Børn (<18 år)

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

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

Køn

Farmakokinetikken for posaconazol tabletter er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Ældre

Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i sikkerheden hos de ældre patienter og de yngre patienter.

Den farmakokinetiske populationsmodel for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter indikerer, at *clearance* af posaconazol er aldersrelateret. Posaconazol C_{av} er generelt sammenlignelig mellem unge og ældre patienter (≥ 65 år); C_{av} stiger dog med 11 % hos meget gamle patienter (≥ 80 år). Det anbefales derfor at monitorere meget gamle patienter (≥ 80 år) nøje for bivirkninger.

Farmakokinetikken for posaconazol tabletter er sammenlignelig hos unge og ældre forsøgspersoner (≥ 65 år).

Farmakokinetiske forskelle på baggrund af alder anses ikke for klinisk relevant, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Race

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

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

Vægt

Den farmakokinetiske populationsmodel for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter indikerer, at *clearance* af posaconazol er vægtrelateret. Hos patienter > 120 kg falder C_{av} med 25 % og hos patienter < 50 kg stiger C_{av} med 19 %. Det foreslås derfor at følge patienter, som vejer mere end 120 kg, nøje for tilbagevendende svampeinfektioner.

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af en enkeltdosis af posaconazol oral suspension sås ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved let og moderat nedsat nyrefunktion (n=18 $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²); dosisjustering er således ikke nødvendig. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (n=6, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) var AUC for posaconazol meget variabel [>96 % CV (varianskoefficient)] sammenlignet med andre grupper med nyrelidelse [<40 % CV]. Da posaconazol imidlertid ikke i

signifikant grad udskilles renalt, forventes ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved svært nedsat nyrefunktion, og der anbefales ingen dosisjustering. Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse.

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

Nedsat leverfunktion

Efter en enkelt oral dosis på 400 mg posaconazol oral suspension til patienter med let (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svær (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (seks pr. gruppe) var det gennemsnitlige AUC 1,3 til 1,6 gange højere sammenlignet med værdien hos forsøgspersoner i kontrolgruppen med normal leverfunktion. Ubundne koncentrationer blev ikke bestemt, og det kan ikke udelukkes, at der er en større stigning i eksponeringen for ubundet posaconazol end den observerede stigning på 60 % i totalt AUC. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) blev forlænget fra ca. 27 timer op til ~43 timer i de respektive grupper. Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let til svær nedsat leverfunktion, men der bør udvises forsigtighed på grund af potentialet for højere plasmaeksposering.

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Metacrylsyre-ethylacrylatcopolymer (1:1)

Triethylcitrat (E1505)

Xylitol (E967)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Propylgallat (E310)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Silica, kolloid vandfri

Croscarmellosenatrium

Natriumstearylfumerat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Triplex (PVC/PE/PVDC) hvid uigennemsigtig aluminiumsbliester eller perforeret bliester med enhedsdosering i kartoner med 24 eller 96 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6^a planta, Barcelona,

08039 Barcelona

Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1379/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juli 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
CYPERN

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
SPANIEN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
HOLLAND

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
MALTA

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, POLEN

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul

1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Posaconazole Accord 100 mg gastroresistente tabletter
posaconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver gastroresistent tablet indeholder 100 mg posaconazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

24 gastroresistente tabletter
96 gastroresistente tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Posaconazole oral suspension og tabletter er IKKE indbyrdes ombyttelige.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1379/001
EU/1/19/1379/002
EU/1/19/1379/003
EU/1/19/1379/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Posaconazole Accord 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PERFORERET BLISTER MED ENHEDSDOSERING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Posaconazole Accord 100 mg gastroresistente tabletter

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Posaconazole Accord 100 mg gastroresistente tabletter
posaconazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Posaconazole Accord 100 mg gastroresistente tabletter posaconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Posaconazole Accord
3. Sådan skal du tage Posaconazole Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Posaconazole Accord indeholder et lægemiddelstof, der hedder posaconazol. Det hører til en gruppe af lægemidler, som kaldes ”svampemidler”. Det anvendes til at forebygge og behandle mange forskellige svampeinfektioner.

Lægemidlet virker ved at dræbe eller stoppe væksten af nogle typer svampe, som kan forårsage infektioner.

Posaconazole Accord kan anvendes hos voksne til behandling af følgende svampeinfektioner:

- infektioner fremkaldt af svampe af *Aspergillus*-arten.
- infektioner fremkaldt af svampe af *Fusarium*-arten, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med amphotericin B, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af svampe, som medfører tilstande kaldet ”chromoblastomykose” og/eller ”mycetoma”, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med itraconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af en svamp kaldet *Coccidioides*, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med et eller flere af lægemidlerne amphotericin B, itraconazol og fluconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med disse midler.

Dette lægemiddel kan også anvendes til at forebygge svampeinfektioner hos voksne, som har en høj risiko for at få en svampeinfektion, f.eks.:

- patienter, som har et svækket immunforsvar som følge af behandling med kemoterapi for ”akut myeloid leukæmi” (AML) eller ”myelodysplastisk syndrom” (MDS)
- patienter, som får ”høj dosis-immunundertrykkende behandling” efter ”stamcelletransplantation af hæmopoietiske (bloddannende) stamceller” (HSCT).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Posaconazole Accord

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Tag ikke Posaconazole Accord:

- hvis du er allergisk over for posaconazol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du tager terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, quinidin, et hvilket som helst lægemiddel, som indeholder "sekalealkaloider" (anvendes til behandling af migræne) såsom ergotamin eller dihydroergotamin, eller et "statin" (kolesterolsænkende lægemiddel) såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- hvis du lige er begyndt at tage venetoclax til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) eller hvis din venetoclaxdosis langsomt er ved at blive øget.

Du må ikke tage Posaconazole Accord, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Posaconazole Accord.

Læs "Brug af anden medicin sammen med Posaconazole Accord" nedenfor for information om andre lægemidler, som kan påvirke virkningen af Posaconazole Accord.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Posaconazole Accord:

- hvis du har haft en allergisk reaktion over for et andet svampemiddel såsom ketoconazol, fluconazol, itraconazol eller voriconazol.
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med leveren. Det kan være nødvendigt, at du får taget blodprøver, mens du tager dette lægemiddel.
- hvis du udvikler alvorlig diarré eller kaster op, da disse forhold kan begrænse virkningen af dette lægemiddel.
- hvis du har en unormal hjerterytme (ved ekg) i form af et såkaldt langt QTc-interval.
- hvis du har en svaghed i hjertemusklens eller hjertesvigt.
- hvis du har meget langsomme hjerteslag.
- hvis du har hjerterytme-forstyrrelser.
- hvis du har et problem med indholdet af kalium, magnesium eller calcium i dit blod.
- hvis du tager vincristin, vinblastin og andre "vinkaalkaloider" (medicin til behandling af kræft).
- hvis du tager venetoclax (medicin til behandling af kræft).

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Posaconazole Accord, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Tal straks med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får alvorlig diarré eller kaster op, mens du tager Posaconazole Accord, da dette kan medføre, at det ikke virker ordentligt. Se punkt 4 for yderligere oplysninger.

Brug til børn

Posaconazole Accord må ikke anvendes til børn og unge (17 år eller yngre).

Brug af anden medicin sammen med Posaconazole Accord

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tag ikke Posaconazole Accord, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- terfenadin (anvendes til behandling af allergier)
- astemizol (anvendes til behandling af allergier)
- cisaprid (anvendes til behandling af maveproblemer)
- pimozid (anvendes til behandling af symptomer ved Tourettes syndrom og psykiske sygdomme)
- halofantrin (anvendes til behandling af malaria)
- quinidin (anvendes til behandling af unormal hjerterytme).

Posaconazole Accord kan øge mængden af disse lægemidler i blodet. Dette kan føre til meget alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen.

- enhver type medicin, som indeholder "sekalealkaloider" såsom ergotamin eller dihydroergotamin, der anvendes til behandling af migræne. Posaconazole Accord kan øge mængden af disse lægemidler i blodet. Dette kan føre til en alvorlig nedsættelse af blodgennemstrømningen til dine fingre eller tæer, og dette kan beskadige dem.
- et "statin" såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin, der anvendes til behandling af forhøjet kolesterol.
- venetoclax når dette anvendes ved starten af behandlingen af en type kræft, kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

Du må ikke tage Posaconazole Accord, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Anden medicin

Se de ovenfor nævnte typer medicin, som ikke må anvendes, mens du tager Posaconazole Accord. I tillæg til den medicin, som er nævnt ovenfor, er der anden medicin, som indebærer en risiko for hjerterytme problemer, som kan være større, når de tages med Posaconazole Accord. Sørg for at fortælle din læge om alle de lægemidler, du tager (både receptpligtige og ikke-receptpligtige).

Visse lægemidler kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af Posaconazole Accord ved at øge mængden af Posaconazole Accord i blodet.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Posaconazole Accord ved at nedsætte mængden af Posaconazole Accord i blodet:

- rifabutin og rifampicin (anvendes til behandling af visse infektioner). Hvis du allerede tager rifabutin, skal du have taget en blodprøve, og du skal være opmærksom på mulige bivirkninger af rifabutin.
- nogle lægemidler, der anvendes til at behandle eller forebygge krampeanfald, herunder phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller primidon.
- efavirenz og fosamprenavir, der anvendes til behandling af hiv-infektion.

Posaconazole Accord kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af nogle andre lægemidler ved at forhøje mængden af disse lægemidler i blodet. Disse er:

- vincristin, vinblastin og andre "vinkaalkaloider" (anvendes til behandling af kræft)
- venetoclax (anvendes til behandling af kræft)
- ciclosporin (anvendes under og efter transplantationskirurgi)
- tacrolimus og sirolimus (anvendes under og efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (anvendes til behandling af visse infektioner)
- lægemidler kaldet proteasehæmmere anvendt i hiv-behandling (inklusive lopinavir og atazanavir, der gives sammen med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam og andre "benzodiazepiner" (anvendes som beroligende eller muskelafslappende midler)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andre "calciumblokkere" (anvendes til behandling af højt blodtryk)
- digoxin (anvendes til behandling af hjertesvigt)
- glipizid eller andre "sulfonylurinstoffer" (anvendes til behandling af højt blodsukker)
- hel-trans-retinsyre (ATRA), også kaldet tretinoin (anvendes til behandling af visse typer blodkræft).

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Posaconazole Accord, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Brug ikke Posaconazole Accord under graviditet, medmindre det er foreskrevet af din læge.

Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du tager Posaconazole Accord. Kontakt straks din læge, hvis du bliver gravid, mens du tager Posaconazole Accord.

Undlad at amme, mens du tager Posaconazole Accord. Dette skyldes, at små mængder kan udskilles i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel, søvrig eller få sløret syn, mens du tager Posaconazole Accord, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner. Hvis dette sker, skal du undlade at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner, og du skal kontakte din læge.

Posaconazole Accord indeholder natrium

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

3. Sådan skal du tage Posaconazole Accord

Du må ikke skifte mellem Posaconazole Accord tabletter og posaconazol oral suspension uden først at tale med lægen eller apotekspersonalet, da dette kan medføre manglende virkning eller øge risikoen for bivirkninger.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Den almindelige dosis er 300 mg (tre 100 mg tabletter) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gang dagligt.

Varigheden af behandlingen kan afhænge af, hvilken type infektion du har, og din læge kan tilpasse behandlingen personligt til dig. Du må ikke selv tilpasse din dosis eller ændre din behandling, før du har talt med din læge.

Indtagelse af dette lægemiddel

- Synk tabletten hel med vand.
- Du må ikke knuse, tygge, brække eller opløse tabletten.
- Tabletter kan indtages med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Posaconazole Accord

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Posaconazole Accord, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet (og du føler dig utilpas).

Hvis du har glemt at tage Posaconazole Accord

- Hvis du har glemt en dosis, så tag den, så snart du husker det.
- Hvis det imidlertid næsten er tid for din næste dosis, så spring den glemte dosis over og vend tilbage til dit sædvanlige dosisskema.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Du kan have behov for akut behandling:

- kvalme eller opkastning (føler dig utilpas), diarré
- tegn på leverproblemer. Dette kan være gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, usædvanlig mørk urin eller lys afføring, føler dig utilpas uden grund, maveproblemer, appetitløshed eller usædvanlig træthed eller svaghed, en stigning i leverenzymmer fremgår af dine blodprøver
- allergisk reaktion.

Andre bivirkninger

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du opdager en eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 10 personer

- en ændring i saltniveauet i dit blod (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være en følelse af forvirring eller svaghed
- unormale hudreaktioner, f.eks. følelsesløshed, prikkende, kløende, krybende, stikkende eller brændende fornemmelse på huden
- hovedpine
- lavt kaliumniveau (fremgår af dine blodprøver)
- lavt magnesiumniveau (fremgår af dine blodprøver)
- højt blodtryk
- appetitløshed, mavesmerter eller dårlig mave, luft i maven, mundtørhed, ændret smagsfornemmelse
- halsbrand (svidende eller brændende fornemmelse bag brystbenet, som stråler op mod halsen)
- neutropeni – lavt indhold af neutrofile granulocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig for infektioner
- feber
- følelse af svaghed, svimmelhed, træthed eller søvnighed
- udslæt
- kløe
- forstoppelse
- endetarmsgener.

Ikke almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 100 personer

- anæmi og et lavt hæmoglobinniveau (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være hovedpine, træthed eller svimmelhed, åndenød eller bleghed
- trombocytopeni – lavt niveau af blodplader (fremgår af dine blodprøver) – dette kan medføre blødning
- leukopeni – lavt niveau af leukocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig over for infektioner
- eosinofili – højt niveau af eosinofile granulocytter, en type hvide blodlegemer – dette kan forekomme, hvis du har inflammation (en betændelseslignende reaktion)
- betændelse i blodkarrene
- hjerterytmeproblemer
- krampeanfald
- nerveskader (neuropati)
- unormal hjerterytme – fremgår af et elektrokardiogram (ekg), uregelmæssig hjertebanken (palpitation), hurtig eller langsom hjertebanken, højt eller lavt blodtryk
- lavt blodtryk
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) – dette kan give svære mavesmerter
- iltforsyningen til milten er afbrudt (miltinfarkt) – dette kan give svære mavesmerter
- alvorlige nyreproblemer – tegn på dette kan være øget eller nedsat urinmængde, som har en

- anden farve end normalt
- højt indhold af kreatinin (fremgår af dine blodprøver)
- hoste, hikke
- næseblod
- meget stærke brystmerter ved indånding (pleurasmerter)
- hævede lymfekirtler (lymfadenopati)
- nedsat fornemmelse af følelse især på huden
- rysten
- høje eller lave blodsukkerniveauer
- sløret syn, lysfølsomhed
- hårtab (alopeci)
- mundsår
- skælven, generel følelse af ubehag
- smerter, ryg- eller nakkesmerter og smerter i arme eller ben
- væskeophobning (ødemer)
- menstruationsproblemer (unormal blødning fra skeden)
- søvnproblemer (søvnmangel)
- helt eller delvis ude af stand til at tale
- hævelse i munden
- unormale drømme eller søvnbesvær
- koordinationsproblemer eller problemer med balancen
- slimhindebetændelse
- tilstoppet næse
- svært ved at trække vejret
- trykken for brystet
- oppustethed
- let til svær kvalme, opkastning, kramper og diarré, normalt forårsaget af et virus, mavesmerter
- opstød
- rastløshed.

Sjældne: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer

- lungebetændelse (pneumoni) – tegn på dette kan være åndenød og misfarvet slim
- højt blodtryk i blodkarrene i lungerne (pulmonal hypertension). Dette kan medføre alvorlig skade på dine lunger og dit hjerte
- blodproblemer såsom unormal størkning af blodet eller forlænget blødning
- alvorlige allergiske reaktioner, inklusive udbredt blæredannende udslæt og afskallende hud
- psykiske problemer såsom at høre stemmer eller at se ting, som ikke er der
- besvimelse
- problemer med at tænke eller tale, ufrivillige spjæt af især hænderne
- slagtilfælde – tegn på dette kan være smerter, svaghed, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i hænder og fødder
- en blind eller mørk plet i synsfeltet
- hjertesvigt eller hjerteanfald, som kan medføre hjertestop og død og hjerterytmeproblemer med pludselig død
- blodpropper i benene (dyb venetrombose) – tegn på dette kan være intens smerte eller hævelse i benene
- blodpropper i lungerne (lungeemboli) – tegn på dette kan være åndenød eller smerter ved vejtrækning
- blødning i maven eller tarmen – tegn på dette kan omfatte opkastning af blod eller blod i afføringen
- tarmblokering (mekanisk ileus) især en del af tyndtarmen, som kaldes "ileum". Blokeringen forhindrer indholdet af tarmen i at passere til den nedre del af tarmen, hvilket ofte resulterer i oppustet mave, opkastning, svær forstoppelse, manglende appetit og kramper
- "hæmolytisk uræmisk syndrom", når de røde blodlegemer nedbrydes (hæmolyse), hvilket kan

- forekomme med eller uden nyresvigt
- “pancytopeni” et lavt niveau af alle blodlegemer (røde og hvide blodlegemer samt blodplader) fremgår af dine blodprøver
- store blålige misfarvninger af huden (trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hævelser i ansigt eller af tunge
- depression
- dobbeltsyn
- brystmerter
- nedsat funktion af binyren – dette kan medføre svaghed, træthed, appetitløshed, misfarvning af huden
- nedsat funktion af hypofysen – dette kan medføre lave niveauer af nogle hormoner i blodet, som påvirker funktionen af mandlige og kvindelige kønsorganer
- høreproblemer
- pseudoaldosteronisme som medfører højt blodtryk med et lavt indhold af kalium i blodet (ses i blodprøve).

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data

- nogle patienter har også oplevet at føle sig forvirrede efter brug af Posaconazole Accord.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever et eller flere af ovennævnte bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blister eller karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Posaconazole Accord indeholder:

- Aktivt stof: posaconazol. Hver tablet indeholder 100 mg posaconazol.
- Øvrige indholdsstoffer: Metacrylsyre-ethylacrylatcopolymer (1:1), triethylcitrat (E1505), xylitol (E967), hydroxypropylcellulose (E463), propylgallat (E310), mikrokrystallinsk cellulose (E460), silica kolloid vandfri, croscarmellosenatrium, natriumstearylfumerat, polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talcum (E553b), gul jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Posaconazole Accord gastroresistente tabletter er kapselformede med gult overtræk, der er ca. 17,5 mm lang og 6,7 mm bred, præget med "100P" på den ene side og glat på den anden side. De er pakket i et blisterkort eller i perforerede blisterkort med enhedsdosering i kartoner med 24 eller 96 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a planta, Barcelona,
08039 Barcelona
Spanien

Fremstiller

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
Cypern

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040
Spanien

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>