

1. LEGEMIDLETS NAVN

Posaconazole Mylan 100 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder 100 mg posakonazol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett

Gul, kapselformet filmdrasjert tablett som er omtrent 17,5 mm lang og 6,7 mm bred, preget med «100P» på den ene siden og glatt overflate på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Posaconazole Mylan er indisert til behandling av følgende soppinfeksjoner hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Invasiv aspergillose

Posaconazole Mylan er indisert til behandling av følgende soppinfeksjoner hos barn over 2 år som veier mer enn 40 kg og voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

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

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

Posaconazole Mylan er også indisert som profylakse ved invasive soppinfeksjoner hos barn over 2 år som veier mer enn 40 kg og voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Posakonazol tabletter og posakonazol mikstur, suspensjon kan ikke brukes om hverandre

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

Dosering

Posakonazol er også tilgjengelig som 40 mg/ml mikstur, suspensjon og 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, og 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon. Posakonazol tabletter gir generelt høyere eksponering av legemidlet i plasma enn posaconazol mikstur, suspensjon, gitt både under måltid og fastende. Derfor er tabletter den foretrukne formuleringen for å optimalisere plasmakonsentrasjoner.

Anbefalt dose hos pediatriske pasienter fra 2 år som veier mer enn 40 kg og til voksne er vist i tabell 1.

Posaconazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon, anbefales til oral bruk hos pediatriske pasienter fra 2 år og eldre som veier 40 kg eller mindre. For ytterligere doseringsinformasjon, se preparatomtalen for enteropulver og væske til mikstur, suspensjon. Ikke alle legemiddelformer er nødvendigvis markedsført.

Tabell 1. Anbefalt dose hos barn fra 2 år som veier mer enn 40 kg og voksne i henhold til indikasjon

Indikasjon	Dose og varighet av behandling (Se pkt. 5.2)
Behandling av invasiv aspergillose (kun hos voksne)	Startdose på 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) to ganger daglig den første dagen, deretter 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) en gang daglig. Hver tablett dose kan tas uten hensyn til matinntak. Anbefalt total varighet av behandlingen er 6-12 uker. Bytte mellom intravenøs og oral administrering er hensiktsmessig når det er klinisk indisert.
Refraktære invasive soppinfeksjoner (IFI)/pasienter med IFI som er intolerante overfor førstelinjebehandling	Startdose 300 mg (tre 100 mg tabletter) to ganger daglig den første dagen, deretter 300 mg (tre 100 mg tabletter) én gang daglig. Hver dose kan tas uavhengig av måltid. Behandlingsvarighet skal baseres på den underliggende sykdommens alvorlighetsgrad, bedring fra immunsuppresjon og klinisk respons.
Profylaktisk behandling av invasive soppinfeksjoner	Startdose 300 mg (tre 100 mg tabletter) to ganger daglig den første dagen, deretter 300 mg (tre 100 mg tabletter) én gang daglig. Hver dose kan tas uavhengig av måltid. Behandlingsvarighet baseres på bedring av nøytrofopeni eller immunsuppresjon. For pasienter med akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom, bør profylakse med posakonazol starte flere dager før forventet utvikling av nøytrofopeni og fortsette i 7 dager etter at nøytrofiltallet er kommet over 500 celler per mm ³ .

Spesielle populasjoner*Nedsatt nyrefunksjon*

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av posakonazol hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Ingen kliniske data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Enterotablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Tablettene skal svelges hele sammen med vann og må ikke knuses, tygges eller deles.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.5).

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

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

Samtidig administrering under oppstarts- og dosetitreringsfasen av venetoklaks hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Det foreligger ingen informasjon om kryssallergi mellom posakonazol og andre antifungale azoler. Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av posakonazol til pasienter med overfølsomhet overfor andre azoler.

Levertoksisitet

Det har blitt rapportert om leverreaksjoner (f.eks. lett til moderat økning i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, total bilirubin og/eller klinisk hepatitt) under behandling med posakonazol. Forhøyede leververdier var generelt reversible ved seponering av behandling, og i noen tilfeller normaliserte disse verdiene seg uten avbrudd i behandlingen. I sjeldne tilfeller har det blitt rapportert om mer alvorlige leverreaksjoner med fatalt utfall.

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

Overvåking av leverfunksjon

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

QTc-forlengelse

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

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

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

Legemiddelinteraksjoner

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

Midazolam og andre benzodiazepiner

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

Toksisitet av vinkristin

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

Toksisitet av venetoklaks

Samtidig administrering av sterke CYP3A-hemmere, inkludert posakonazol, med CYP3A4-substratet venetoklaks, kan øke toksisitet av venetoklaks, inkludert risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og nøytropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se preparatomtalen for venetoklaks for detaljert veiledning.

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

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

Eksposering i plasma

Plasmakonsentrasjonen av posakonazol er generelt høyere etter administrering av posakonazol tabletter enn ved posakonazol mikstur, suspensjon. Plasmakonsentrasjonen av posakonazol etter administrering av posakonazol tabletter kan hos noen pasienter øke over tid (se pkt 5.2).

Gastrointestinal dysfunksjon

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

Posaconazole Mylan inneholder natrium:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på posakonazol

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

Rifabutin

Rifabutin (300 mg én gang daglig) reduserte C_{max} (maksimal plasmakonsentrasjon) og AUC (arealet under plasmakonsentrasjons-tidskurven) for posakonazol til henholdsvis 57 % og 51 %.

Samtidig bruk av posakonazol og rifabutin og lignende induktorer (f.eks. Rifampicin) skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen. Se også avsnittet under om effekten av posakonazol på plasmanivåer av rifabutin.

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenytoin

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

H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

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

Effekter av posakonazol på andre legemidler

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

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

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

Ergotalkaloider

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

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

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

Vinkaalkaloider

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

Rifabutin

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

Sirolimus

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

Ciklosporin

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

Takrolimus

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

Hiv-proteasehemmere

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

Midazolam og andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4

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

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

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

Digoksin

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

Sulfonylurea

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

All-trans retinsyre (ATRA) eller tretinoin

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

Venetoklaks

Sammenlignet med venetoklaks 400 mg administrert alene, økte samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, med venetoklaks 50 mg og 100 mg i 7 dager hos 12 pasienter, C_{max} til venetoklaks henholdsvis 1,6 ganger og 1,9 ganger, og AUC 1,9 ganger og 2,4 ganger (se pkt. 4.3 og 4.4).

Se preparatomtalen for venetoklaks.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling. Posakonazol skal ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelen for moren klart oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata er hovedsakelig fra studier med mikstur, suspensjon.

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

Posakonazol tabletter

Sikkerheten til posakonazol tabletter er vurdert hos 104 friske frivillige og 230 pasienter som har deltatt i kliniske studier av antifungal profylakse.

Sikkerheten til posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og posakonazol tabletter er vurdert hos 288 pasienter som er registrert i en klinisk studie av aspergillose, hvorav 161 pasienter fikk konsentratet til infusjonsvæske, og 127 pasienter fikk tablettformuleringen.

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

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

Sikkerheten til posakonazol tabletter og konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ble også undersøkt i en kontrollert studie av behandling av invasiv aspergillose. Den maksimale varigheten av invasiv aspergillosebehandling var lik den som ble studert med oral suspensjon i «salvage therapy» og var lenger enn profylaktisk behandling med tabletter eller konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Bivirkningstabell

Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene angitt etter frekvens i følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger satt opp etter organklasse og frekvens*

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	nøytropeni
Mindre vanlige:	trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt
Sjeldne:	hemolytisk uremisk syndrom, trombotisk trombocytopen purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige:	allergisk reaksjon
Sjeldne:	hypersensitivitetsreaksjon
Endokrine sykdommer	
Sjeldne:	binyreinsuffisiens, redusert gonadotropin i blodet pseudoaldosteronisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige:	elektrolyttforstyrrelse, anoreksi, nedsatt appetitt, hypokalemi, hypomagnesemi
Mindre vanlige:	hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	unormale drømmer, forvirringstilstand, søvnforstyrrelser
Sjeldne:	psykotisk lidelse, depresjon
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	parestesi, svimmelhet, søvnighet, hodepine, dysgeusi
Mindre vanlige:	kramper, nevropati, hypoestesi, skjelving, afasi, insomni
Sjeldne:	cerebrovaskulær hendelse, encefalopati, perifer nevropati, synkope

Øyesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	tåkesyn, fotofobi, redusert synsskarphet diplopi, skotom
Sykdommer i øre og labyrint Sjeldne:	svekket hørsel
Hjertesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	lang QT-tid-syndrom ^s , unormalt elektrokardiogram ^s , palpitasjoner, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi torsade de pointes, plutselig død, ventrikulær takykardi, hjerte- respiratorisk stans, hjertesvikt, myokardinfarkt
Karsykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	hypertensjon hypotensjon, vaskulitt lungeemboli, dyp venetrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Mindre vanlige: Sjeldne:	hoste, neseblødning, hikke, tett nese, pleuritisk smerte, takypné pulmonær hypertensjon, interstitiell pneumoni, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	kvalme oppkast, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, munntørrehet, flatulens, forstoppelse, anorektalt ubehag pankreatitt, abdominal utvidelse, enteritt, epigastrisk ubehag, oppstøt/raping, gastroøsofageal reflukssykdom, ødem i munn gastrointestinal blødning, ileus
Sykdommer i lever og galleveier Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	Forhøyede leverfunksjonstester (økt ALAT, økt ASAT, økt bilirubin, økt alkalisk fosfatase, økt GGT) hepatocellulær skade, hepatitt, gulsott, leverforstørrelse, kolestase, levertoksisitet, unormal leverfunksjon leversvikt, kolestatisk hepatitt, hepatosplenomegali, leverømhet, asteriksis
Hud- og underhudssykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	utslett, kløe munnsår, alopesi, dermatitt, erytem, petekkier Stevens-Johnsons syndrom, vesikuløst utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Mindre vanlige:	ryggsmarter, nakkesmerter, smerter i muskler og skjelett, smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier Mindre vanlige: Sjeldne:	akutt nyresvikt, nyresvikt, økt blodkreatinin renal tubulær acidose, interstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	menstruasjonsforstyrrelser brystsmarter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	feber, asteni, fatigue ødem, smerter, frysninger, sykdomsfølelse, ubehag i brystet, legemiddelintoleranse, føle seg nervøs, slimhinnebetennelse tungeødem, ansiktsødem

Undersøkelser	
Mindre vanlige:	endrede legemiddelnivåer, redusert fosfor i blodet, unormalt røntgen av bryst

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

§ se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering av posakonazol tabletter.

I kliniske forsøk har pasienter som fikk posakonazol mikstur, suspensjon i doser på opptil 1600 mg/dag ikke fått bivirkninger som var forskjellige fra de som ble rapportert hos pasienter som fikk lavere doser.

Utisiktet overdose ble sett hos én pasient som tok posakonazol mikstur, suspensjon 1200 mg to ganger daglig i 3 dager. Ingen bivirkninger ble sett av utprøver.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Mikrobiologi

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

Følgende *in vitro* data er tilgjengelige, men deres kliniske betydning er ukjent. I en overvåkingsstudie av > 3000 kliniske isolater av mugg fra 2010-2018, viste 90 % av ikke-*Aspergillus* sopp følgende *in vitro* minste hemmende konsentrasjon (MIC): *Mucorales spp* (n=81) av 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum* / *S. boydii* (n=65) av 2 mg/l; *Exophiala dermatiditt* (n=15) av 0,5 mg/l, og *Purpureocillium lilacinum* (n=21) av 1 mg/l.

Resistens

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

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

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

EUCAST ECOFF-verdier:

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

ECOFF-verdier tilsvarer ikke kliniske verdier.

Verdier

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

- *Aspergillus fumigatus*^{1,2}: $S \leq 0,13$ mg/l, $R > 0,25$ mg/l
- *Aspergillus terreus*^{1,2}: $S \leq 0,13$ mg/l, $R > 0,25$ mg/l
- *Candida albicans*: $S \leq 0,06$ mg/l, $R > 0,06$ mg/l
- *Candida dubliniensis*: $S \leq 0,06$ 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

¹ Overvåking av bunnkonsentrasjoner av azoler hos pasienter behandlet for soppinfeksjon er anbefalt.

² Forutsatt at adekvat legemiddeleksponering er bekreftet ved bruk av terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM).

Det er fortsatt noe usikkerhet knyttet til cut-off-verdier for posakonazolkonsentrasjoner som skiller mellom pasienter med høy sannsynlighet for klinisk suksess og pasienter med lav sannsynlighet for klinisk suksess. I noen tilfeller (f.eks. pasienter med vedvarende og alvorlig nøyтроpeni, store lesjoner eller andre tilstander assosiert med dårlig klinisk utfall) bør det søkes å oppnå relativt høye bunnkonsentrasjoner. Prekliniske og kliniske data antyder at denne verdien bør være >1 mg/l ved steady-state. For andre pasientgrupper kan lavere bunnkonsentrasjoner aksepteres. En målkonsentrasjon på $>0,7$ mg/l har blitt foreslått ved profylakse (EUCAST kliniske brytningspunkter for sopp v9.0).

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

Kombinasjon med andre antifungale midler

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

Klinisk erfaring

Oppsummering av studie av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tablett mot invasiv aspergillose

Sikkerheten og effekten av posakonazol-behandling hos pasienter med invasiv aspergillose ble evaluert i en dobbeltblind kontrollert studie (studie 69) av 575 pasienter med påvist, sannsynlig eller mulig invasiv soppinfeksjon i henhold til EORTC/MSG-kriterier.

Pasientene ble behandlet med posakonazol (n=288) konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller tablett gitt i en dose på 300 mg QD (to ganger daglig på dag 1). Pasientene ble sammenlignet med,

fikk behandling med vorikonazol (n=287) gitt intravenøst i en dose på 6 mg/kg to ganger daglig på dag 1, fulgt av 4 mg/kg to ganger daglig, eller oralt i en dose på 300 mg to ganger daglig på dag 1, etterfulgt av 200 mg to ganger daglig. Median varighet av behandling var 67 dager (posakonazol) og 64 dager (vorikonazol).

I «intent-to-treat» (ITT) populasjonen (alle pasientene som fikk minst en dose studielegemiddel), fikk 288 pasienter posakonazol og 287 pasienter fikk vorikonazol. Det fullstendige analysesettet (FAS-populasjonen) er en undergruppe av alle deltagerne i ITT -populasjonen. FAS-populasjonen ble klassifisert av en uavhengig vurdering som påvist eller sannsynlig invasive aspergillose: 163 personer for posakonazol og 171 pasienter for vorikonazol. Total dødelighet og global klinisk respons i disse to populasjonene er presentert i henholdsvis tabell 3 og 4.

Tabell 3. Posakonazol-behandling invasiv aspergillose studie 1: total dødelighet til og med dag 42, og dag 84, i intention-to-treat (ITT) og FAS-populasjonene

Populasjon	Posaconazol		Voriconazol		Differanse* (95 % KI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Dødelighet hos ITT pasienter ved dag 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Dødelighet hos ITT pasienter ved dag 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Dødelighet hos FAS pasienter ved dag 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
Dødelighet hos FAS pasienter ved dag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)
* Justert behandlingsforskjell basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter randomiseringsfaktor (risiko for dødelighet / dårlig utfall) ved bruk av Cochran-Mantel-Haenszel vektingsordning.					

Tabell 4. Posakonazol-behandling invasiv aspergillose studie 1: global klinisk response uke 6 og uke 12 i FAS populasjon

Population	Posaconazol		Voriconazol		Differanse* (95 % KI)
	N	Suksess (%)	N	Suksess (%)	
Global klinisk respons hos FAS pasienter i uke 6	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0.6 % (-11,2, 10,1)
Global klinisk respons hos FAS pasienter i uke 12	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (13,9, 7,1)
* Vellykket global klinisk respons ble definert som overlevelse med en delvis eller fullstendig respons Justert behandlingsforskjell basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter randomiseringsfaktor (risiko for dødelighet/dårlig utfall) ved bruk av Cochran-Mantel-Haenszel vektingsplan..					

Oppsummering av «bridging»-studie med posakonazol tablett

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

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

En rekke med farmakokinetiske (PK) prøver ble samlet inn på dag 1 og ved steady-state på dag 8 for alle pasienter fra Del 1 og en undergruppe av pasienter fra Del 2. For en større pasientpopulasjon ble for øvrig spredte PK-prøver samlet over flere dager ved steady-state før neste dose (C_{min}). Basert på gjennomsnittlig C_{min} -konsentrasjoner, kunne forventet gjennomsnittlig konsentrasjon (C_{av}) beregnes for 186 pasienter med dosering på 300 mg. PK-analyse hos pasienter med C_{av} viste at 81 % av pasientene som fikk behandling med 300 mg én gang daglig, oppnådde forventet C_{av} på mellom 500–2500 ng/ml ved steady-state. En pasient (<1 %) hadde forventet C_{av} på under 500 ng/ml og 19 % av pasientene hadde forventet C_{av} på over 2500 ng/ml. Pasientene oppnådde en gjennomsnittlig forventet C_{av} på 1970 ng/ml ved steady-state.

En sammenligning av pasienteksponering (C_{av}) etter administrering av posakonazol tabletter og posakonazol mikstur, suspensjon ved terapeutiske doser er fremstilt som kvartil analyse i tabell 5. Eksponering etter administrering av tabletter er generelt høyere, men overlappende med eksponering etter administrering av posakonazol mikstur, suspensjon.

Tabell 5. C_{av} kvartil analyse for pivotale pasientstudier med posakonazol tablett og mikstur, suspensjon

	Posakonazol tablett	Posakonazol mikstur, suspensjon		
	Profylakse ved AML og HSCT studie 5615	Profylakse ved GVHD studie 316	Profylakse ved nøytropeni studie 1899	Behandling – invasiv aspergillose studie 0041
	300 mg én gang daglig (dag 1, 300 mg to ganger daglig)*	200 mg tre ganger daglig	200 mg tre ganger daglig	200 mg fire ganger daglig (innlagt på sykehus) så 400 mg to ganger daglig
Kvartil	pC_{av} område (ng/ml)	C_{av} område (ng/ml)	C_{av} område (ng/ml)	C_{av} område (ng/ml)
Q1	442–1,223	22–557	90–322	55 – 277
Q2	1240–1710	557–915	322–490	290–544
Q3	1719–2291	915–1563	490–734	550–861
Q4	2304–9523	1563–3650	734–2200	877–2010
pC_{av} = forventet C_{av} C_{av} = gjennomsnittlig konsentrasjon målt ved steady-state *20 pasienter fikk 200 mg én gang daglig (200 mg to ganger daglig på dag 1)				

Oppsummering av studier med posakonazol mikstur, suspensjon

Invasiv aspergillose

Posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser ble evaluert for behandlingen av invasiv aspergillose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B (inkludert liposomale formuleringer) eller itraconazol eller hos pasienter som ikke tolererte disse legemidlene i en ikke-komparativ «salvage therapy»-studie (studie 0041). Kliniske resultater ble sammenlignet med resultatene fra en ekstern kontrollgruppe hentet fra en retrospektiv gjennomgang av medisinske

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

Som vist i tabell 6 ble en vellykket respons (fullstendig eller delvis bedring) ved slutten av behandlingen sett hos 42 % av pasientene i posakonazolgruppen sammenlignet med 26 % i den eksterne kontrollgruppen. Dette var imidlertid ikke en prospektiv, randomisert, kontrollert studie, så alle sammenligninger med den eksterne kontrollgruppen må vurderes med forsiktighet.

Tabell 6. Total effekt av posakonazol mikstur, suspensjon etter avsluttet behandling for invasiv aspergilliose sammenlignet med en ekstern kontrollgruppe

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

¹ Inkluderer andre mindre vanlige arter eller ukjente arter

Fusarium spp.

11 av 24 pasienter med bevist eller sannsynlig fusariose ble tilfredsstillende behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 124 dager og opptil 212 dager. Av 18 pasienter som ikke tolererte eller hadde infeksjoner som var motstandsdyktige mot amfotericin B eller itraconazol, ble 7 pasienter klassifisert som respondere.

Kromoblastomykose/mycetom

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

Koksidioidomykose

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

Profylakse mot invasive soppinfeksjoner (IFI-er) (studie 316 og 1899)

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

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

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

I begge profylaksestudiene var aspergillose den mest vanlige gjennombruddsinfeksjonen. Se tabell 7 og 8 for resultater fra begge studiene. Det var færre gjennombruddsinfeksjoner av typen *Aspergillus* hos pasientene som fikk posakonazol som profylakse sammenlignet med kontrollpasientene.

Tabell 7. Resultater fra kliniske studier ved profylaktisk behandling av invasive soppinfeksjoner

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

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

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

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

d: Alle randomisert

e: Alle behandlet

Tabell 8. Resultater fra kliniske studier ved profylaktisk behandling av invasive soppinfeksjoner

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

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

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

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

d: Alle randomisert

e: Alle behandlet

I studie 1899 ble det observert en signifikant nedgang i alle dødsårsaker i favør av posakonazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p = 0,048$]. Basert på Kaplan-Meier-estimer var sannsynligheten for overlevelse opptil dag 100 etter randomisering signifikant høyere for pasienter som fikk posakonazol. Denne overlevelseshendelsen ble vist når analysen tok i betraktning alle dødsårsaker ($p = 0,0354$) samt IFI-relaterte dødsfall ($p = 0,0209$).

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

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset erfaring med posakonazol tabletter hos pediatriske pasienter.

Tre pasienter i alderen 14-17 år ble behandlet med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, og tablett 300 mg/dag (to ganger daglig på dag 1 etterfulgt av QD deretter) i studien av invasiv aspergillosebehandling.

Sikkerhet og effekt av posakonazol (enteropulver og væske til mikstur, suspensjon; konsentrat til infusjonsvæske) er fastslått hos barn fra 2 år og opp til 18 år. Bruk av posakonazol i disse aldersgruppene støttes av data fra adekvate og velkontrollerte studier av posakonazol hos voksne, og farmakokinetiske data og sikkerhetsdata fra pediatriske studier (se pkt. 5.2). Ingen nye sikkerhetssignaler knyttet til bruk av posakonazol hos barn ble identifisert i pediatriske studier (se pkt. 4.8).

Sikkerhet og effekt hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

Evaluerings av elektrokardiogram

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Absorpsjon

Posakonazol tabletter absorberes med en median T_{max} på 4–5 timer og viser doseproporsjonal farmakokinetikk etter enkel og gjentatt dosering opptil 300 mg.

Etter administrering av en enkeltdose på 300 mg posakonazol tabletter etter et fettrikt måltid hos friske frivillige, var $AUC_{0-72 \text{ timer}}$ og C_{max} høyere sammenlignet med administrering i fastende tilstand (51 % og 16 % for henholdsvis $AUC_{0-72 \text{ timer}}$ og C_{max}). Basert på en populasjonsfarmakokinetisk modell, økes posakonazol C_{av} 20 % når behandlingen gis sammen med et måltid sammenlignet med fastende tilstand.

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Etter administrering av tabletter elimineres posakonazol sakte med en gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 29 timer (fra 26 til 31 timer) og en gjennomsnittlig tilsynelatende clearance i området fra 7,5 til 11 liter/time. Etter administrering av ^{14}C -posakonazol ble radioaktivitet hovedsakelig gjenfunnet i feces (77 % av den radiomerkede dosen) hvorav hovedkomponenten var utgangsstoffet (66 % av den radiomerkede dosen). Nyreclearance er en mindre eliminasjonsvei der 14 % av den radiomerkede dosen ble utskilt i urinen (<0,2 % av den radiomerkede dosen er utgangsstoffet). Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås ved 300 mg dose på dag 6 (én gang daglig etter to ganger daglig startdose på dag 1).

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk modell som evaluerte farmakokinetikken for posakonazol, ble posakonazolkonsentrasjoner ved steady state beregnet hos pasienter som fikk posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller tabletter 300 mg en gang daglig etter to ganger daglig på dag 1 til behandling av invasiv aspergillose og profylakse av invasive soppinfeksjoner.

Tabell 9. Populasjonsberegnet median (10. persentil, 90. persentil) posakonazol

Steady state plasmakonsentrasjoner hos pasienter etter administrering av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller tabletter 300 mg QD (to ganger daglig på dag 1)

Regime	Populasjon	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tablett- (fastende)	Profylakse	1,550 (874; 2,690)	1,330 (667; 2,400)
	Behandling av invasiv aspergillose	1,780 (879; 3,540)	1,490 (663; 3,230)
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Profylakse	1,890 (1,100; 3,150)	1,500 (745; 2,660)
	Behandling av invasiv aspergillose	2,240 (1,230; 4,160)	1,780 (874; 3,620)

Populasjonsfarmakokinetisk analyse av posakonazol hos pasienter antyder at rase, kjønn, nedsatt nyrefunksjon og sykdom (profylakse eller behandling) ikke har noen klinisk betydning på farmakokinetikken til posakonazol.

Barn (<18 år)

Det er begrenset (n=3) erfaring med posakonazol tabletter hos pediatriske pasienter. Farmakokinetikken til posakonazol mikstur, suspensjon er evaluert hos pediatriske pasienter. Etter administrering av 800 mg posakonazol mikstur, suspensjon per dag som delt dose for behandling av invasive soppinfeksjoner, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i plasma hos 12 pasienter i alderen 8–17 år (776 ng/ml) lik konsentrasjonen hos 194 pasienter i alderen 18–64 år (817 ng/ml). Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige for barn under 8 år. Tilsvarende var gjennomsnittlig konsentrasjon av posakonazol ved steady-state (C_{av}) i profylaksestudiene hos 10 ungdommer (13–17 år) sammenlignbar med C_{av} hos voksne (≥ 18 år).

Kjønn

Farmakokinetikken til posakonazol tabletter er sammenlignbar hos menn og kvinner.

Eldre

Det ble ikke sett noen generelle forskjeller i sikkerhetsprofilen til eldre og yngre pasienter.

Den populasjonsfarmakokinetiske modellen av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tabletter indikerer at clearance av posakonazol er relatert til alder. Posaconazole C_{av} er generelt sammenlignbart mellom unge og eldre pasienter (≥ 65 år); imidlertid øker C_{av} med 11 % hos svært gamle (≥ 80 år). Det foreslås derfor å følge nøye med på eldre pasienter (≥ 80 år) for bivirkninger.

Farmakokinetikken til posakonazol tabletter er sammenlignbar hos unge og eldre personer (≥ 65 år).

Farmakokinetiske forskjeller basert på alder anses ikke å være klinisk relevante; derfor er ingen dosejustering nødvendig.

Etnisitet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om posakonazol tabletter for å vurdere potensielle forskjeller basert på etnisitet.

Det var en liten reduksjon (16 %) i AUC og C_{max} for posakonazol mikstur, suspensjon hos pasienter med afrikansk opprinnelse sammenlignet med kaukasiske pasienter. Sikkerhetsprofilen for posakonazol var likevel tilsvarende for pasienter med afrikansk opprinnelse og kaukasiske pasienter.

Vekt

Den populasjonsfarmakokinetiske modellen av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tabletter indikerer at clearance av posakonazol er relatert til vekt. Hos pasienter > 120 kg reduseres C_{av} med 25 % og hos pasienter < 50 kg økes C_{av} med 19 %. Pasienter som veier mer enn 120 kg bør derfor overvåkes nøye for gjennombruddsinfeksjoner av sopp.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Tilsvarende anbefalinger gjelder for posakonazol tabletter. Det er imidlertid ikke gjort en spesifikk studie med posakonazol tabletter.

Nedsatt leverfunksjon

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

Tilsvarende anbefalinger gjelder for posakonazol tabletter. Det er imidlertid ikke gjort en spesifikk studie med posakonazol tabletter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I likhet med andre antifungale azoler er effekter relatert til hemming av steroidhormonsyntese sett i toksisitetstudier med gjentatt dosering av posakonazol. Adrenale suppressive effekter ble sett i toksisitetstudier hos rotter og hunder ved eksponering lik eller større enn det som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker.

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

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

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

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

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

I en preklinisk studie med intravenøs administrering av posakonazol til svært unge hunder (dosert fra 2-8 ukers alder) ble det observert en økning i forekomsten av hjerneventrikkelforstørrelse hos behandlede dyr sammenlignet med dyr i kontrollgruppen. Det ble ikke observert noen forskjell i forekomsten av hjerneventrikkelforstørrelse mellom kontrollerdyr og behandlede dyr etter den påfølgende 5 måneders behandlingsfrie perioden. Hos hunder med dette funnet var det ingen nevrologiske, atferdsmessige eller utviklingsmessige abnormiteter. Hverken ved oral administrering av posakonazol til unge hunder (4 dager til 9 måneder gamle) eller intravenøs administrering av posakonazol til unge hunder (10 uker til 23 uker) ble det sett lignende hjernefunn. Den kliniske betydningen av dette funnet er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) (type B)

Trietylsitrat

Xylitol

Hydroksypropylcellulose

Propylgallat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Silika, kolloidal vannfri
Krysskarmellosenatrium
Natriumstearyl fumarat

Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum
Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i Alu/Alu blisterbrett – med 24 eller 96 enterotabletter i ikke-perforerte blisterbrett og 24 x 1 og 96 x 1 tabletter i perforerte endosepakninger.

Hvitt, ugjennomsiktig blisterbrett i PVC/PCTFE/Alu – 24 eller 96 enterotabletter i ikke-perforerte blisterbrett og 24 x 1 og 96 x 1 tabletter i perforerte endosepakninger.

Hvitt, ugjennomsiktig blisterbrett i PVC/PE/PVdC/Alu – 24 eller 96 enterotabletter i ikke-perforerte blisterbrett og 24 x 1 og 96 x 1 tabletter i perforerte endosepakninger.

HDPE-bokser med kork av polypropylen – 60 enterotabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12204

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. desember 2019

10. OPPDATERINGSDATO

29.08.2023