

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole Accord 100 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett innehåller 100 mg posakonazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

Gul dragerad, kapselformad tablett med en längd på cirka 17,5 mm och en bredd på 6,7 mm, märkt med ”100P” på ena sidan och slät på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Posaconazole Accord enterotabletter är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- Invasiv aspergillusinfektion.

Posaconazole Accord enterotabletter är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos barn från 2 års ålder med en kroppsvikt > 40 kg och vuxna (se avsnitt 4.2 och 5.1):

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

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

Posaconazole Accord enterotabletter är också avsett för profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande barn från 2 års ålder med en kroppsvikt > 40 kg och vuxna (se avsnitt 4.2 och 5.1):

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

För användning vid orofaryngeal candidiasis hänvisas till produktresumén för Posaconazole AHCL oral suspension.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Posaconazole Accord tabletter är inte utbytbara mot posakonazol oral suspension

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

Dosering

Posaconazole Accord är också tillgänglig som 40 mg/ml oral suspension och 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Posaconazole Accord tabletter ger i allmänhet högre läkemedelsexponering i plasma än posakonazol oral suspension både efter födointag och i fastande tillstånd. Därför är tabletterna den föredragna läkemedelsformen för att optimera plasmakoncentrationen.

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

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

Indikation	Dos och behandlingslängd (Se avsnitt 5.2)
Behandling av invasiv aspergillos (endast för vuxna)	En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning) två gånger dagligen den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg eller 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning) en gång dagligen. Varje tabletdos kan tas utan hänsyn till födointag. Rekommenderad behandlingslängd är 6-12 veckor. Byte mellan intravenös och oral administrering är lämpligt när det är kliniskt indicerat.
Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/ patienter med IFI och intolerans mot förstahandsterapi	En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång dagligen. Varje dos kan tas utan hänsyn till födointag. Behandlingens längd ska grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.
Profylax vid invasiva svampinfektioner	En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång dagligen. Varje dos kan tas utan hänsyn till födointag. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med Posaconazole Accord påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm ³ .

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Effekt av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av posakonazol förväntas inte och dosjustering rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data avseende effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering av kronisk leversjukdom) på farmakokinetiken för posakonazol visar på att exponeringen i plasma ökar jämfört med individer med normal leverfunktion, men tyder inte på att en dosjustering är nödvändig

(se avsnitt 4.4 och 5.2). Försiktighet rekommenderas på grund av risk för högre exponering i plasma.

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

För oral användning.

Posaconazole Accord enterotabletter kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tablettorna ska sväljas hela med vatten och får inte krossas, tuggas eller brytas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin eller kinidin eftersom detta kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med HMG-CoA-reduktashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling under insättnings- och dositeringsfasen av venetoklax hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

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

Levertoxicitet

Leverreaktioner (t.ex. milda till måttliga förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatase, totalbilirubin och/eller klinisk hepatit) har rapporterats under behandling med posakonazol. Förhöjda leverfunktionstester var i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen och i vissa fall normaliserades värdena utan att behandlingen avbröts. Allvarigare leverreaktioner med dödlig utgång har rapporterats i sällsynta fall.

Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av begränsad klinisk erfarenhet och möjligheten att plasmanivåerna av posakonazol kan vara högre hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Monitorering av leverfunktionen

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

leversjukdom.

QTc-förlängning

Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Posaconazole får inte ges tillsammans med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Posaconazole ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi
- Existerande symtomatisk arytmi
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt 4.3).

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

Läkemedelsinteraktioner

Posakonazol hämmar CYP3A4 och bör endast användas vid specifika omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Midazolam och andra bensodiazepiner

På grund av risken för förlängd sedering och eventuell andningsdepression, bör samtidig administrering av posakonazol med alla bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. midazolam, triazolam, alprazolam) endast övervägas om det är absolut nödvändigt. Dosjustering av bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Vinkristintoxicitet

Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar, inklusive krampanfall, perifer neuropati, inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon och paralytisk ileus. Patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, ska endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar (se avsnitt 4.5).

Venetoklaxtoxicitet

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare, inklusive posakonazol, med CYP3A4 substratet venetoklax kan öka toxiciteten för venetoklax, inklusive risken för tumörlyssyndrom (TLS) och neutropeni (se avsnitt 4.3 och 4.5). För detaljerad information hänvisas till produktresumén för venetoklax.

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

Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför ska samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

Plasmaexponering

Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter är i allmänhet högre än den som uppnås med posakonazol oral suspension. Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter kan öka med tiden hos vissa patienter (se avsnitt 5.2).

Gastrointestinal dysfunktion

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

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på posakonazol

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

Rifabutin

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

Efavirenz

Efavirenz (400 mg en gång dagligen) minskade C_{max} och AUC för posakonazol med 45 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och efavirenz bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

Fosamprenavir

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

Fenytoin

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

H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare

Inga kliniskt relevanta effekter observerades när posakonazol tabletter gavs samtidigt med antacidum, H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare. Ingen dosjustering av posakonazol tabletter behövs när posakonazol tabletter används samtidig med antacidum, H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare.

Effekter av posakonazol på andra läkemedel

Posakonazol är en kraftfull hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol med CYP3A4-substrat kan resultera i kraftigt ökad exponering för CYP3A4-substrat vilket exemplifieras

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

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

Samtidig behandling med posakonazol och terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin är kontraindicerat. Samtidig behandling kan resultera i ökad plasmakoncentration av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.3).

Ergotalkaloider

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av ergotalkaloider (ergotamin och dihydroergotamin), vilket kan leda till ergotism. Samtidig behandling med posakonazol och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. simvastatin, lovastatin och atorvastatin)

Posakonazol kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4. Behandling med dessa HMG-CoA-reduktashämmare ska avbrytas under behandling med posakonazol, eftersom ökade nivåer har förknippats med rbdomyolys (se avsnitt 4.3).

Vincaalkaloider

De flesta vincaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) är CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4). Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider, vilket kan leda till neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar. Därför ska patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar.

Rifabutin

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

Sirolimus

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

subterapeutiska nivåer. Därför ska dalkoncentrationer som ligger i den övre delen av det vanliga terapeutiska intervallet eftersträvas och kliniska tecken och symtom, laboratorieparametrar och vävnadsbiopsier nog följäs.

Ciklosporin

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

Takrolimus

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

Hiv-proteashämmare

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

Midazolam och andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4

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

På grund av risken för förlängd sedation rekommenderas att dosjusteringar övervägs när posakonazol ges samtidigt med en bensodiazepin som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. midazolam, triazolam, alprazolam) (se avsnitt 4.4).

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

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

Digoxin

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

Sulfonylurea

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

All-trans retinoinsyra (ATRA) eller tretinoin

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

Venetoklax

Samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en stark CYP3A-hämmare, tillsammans med venetoklax 50 mg och 100 mg under 7 dagar till 12 patienter, ökade C_{max} för venetoklax 1,6-faldigt respektive 1,9-faldigt och AUC ökade 1,9-faldigt respektive 2,4-faldigt, jämfört med venetoklax 400 mg administrerat ensamt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Se produktresumén för venetoklax.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckligt med information från behandling av gravida kvinnor med posakonazol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

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

Amning

Posakonazol utsöndras i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Utsöndringen av posakonazol i human bröstmjölk har inte undersökts. Amning måste upphöra när behandlingen med posakonazol påbörjas.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Posakonazol tabletter

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

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

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

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

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

Tabell över biverkningar

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

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

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	neutropeni
Mindre vanliga:	trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili lymfadenopati, mjältinfarkt
Sällsynta:	hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenipurpura, pancytopeni, koagulopati, blödning
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	allergisk reaktion
Sällsynta:	överkänslighetsreaktion

Endokrina systemet	
Sällsynta:	binjureinsufficiens, minskade nivåer av gonadotropin i blodet, pseudoaldosteronism
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi
Mindre vanliga:	hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	onormala drömmar, förvirringstillstånd, sömnstörningar
Sällsynta:	psykotiska tillstånd, depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi
Mindre vanliga:	konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi, sömnlöshet
Sällsynta:	cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Ögon	
Mindre vanliga:	dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa diplopi, skotom
Sällsynta:	diplopi, skotom
Öron och balansorgan	
Sällsynta:	hörselnedsättning
Hjärtat	
Mindre vanliga:	långt QT-syndrom ^s , onormalt EKG ^s , palpitationer, bradykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi
Sällsynta:	torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
Blodkärl	
Vanliga:	hypertension
Mindre vanliga:	hypotension, vaskulit
Sällsynta:	lungemboli, djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	hosta, näsblod, hicka, nästäppa, pleuritisk smärta, takypné
Sällsynta:	pulmonär hypertention, interstitiell pneumoni, pneumonit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	illamående
Vanliga:	kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens, förstoppning, anorektalt obehag
Mindre vanliga:	pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom, munödem
Sällsynta:	gastrointestinal blödning, ileus
Lever och gallvägar	
Vanliga:	förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfatas, ökat GGT)
Mindre vanliga:	hepatocellulär skada, hepatit, gulsot, leverförstoring, kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion
Sällsynta:	leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	utslag, klåda
Mindre vanliga:	munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier
Sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga:	ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna

Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet
Sällsynta:	acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	menstruationsrubbnings
Sällsynta:	smärta i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
Vanliga:	pyrexia (feber), asteni, trötthet
Mindre vanliga:	ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, slemhinneinflammation
Sällsynta:	tungödem, ansiktsödem
Undersökningar	
Mindre vanliga:	ändrade nivåer av läkemedel i blodet, minskat fosfor i blodet, onormal lungröntgen

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

§ Se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lever och gallvägar

Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföringen av posakonazol oral suspension har allvarlig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet med överdos av posakonazol tabletter.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, Triazol- och tetrazolderivat, ATC-kod: J02AC04.

Verkningsmekanism

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

Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* och spp. av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande begränsade för att man ska kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

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

Resistens

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

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

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

EUCAST ECOFF-värden:

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

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

Brytpunkter

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

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

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

Kombinationer med andra antimykotika

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

Klinisk erfarenhet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sammanfattning av överbryggande studie med posakonazol tabletter

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

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

Periodiska PK-prover togs dag 1 och vid steady-state under dag 8 för alla Del 1-patienter och en grupp av Del 2-patienterna. Dessutom togs sparsamt med PK prover i flera dagar under steady-state före nästa dos (C_{min}) för en större studiepopulation. Baserat på en genomsnittlig C_{min} -koncentration kunde en förutsägbar medelkoncentration (C_{av}) beräknas för 186 patienter doserade med 300 mg. PK analyser av C_{av} visade att 81 % av patienterna behandlade med 300 mg en gång om dagen uppnådde en förutsägbar steady-state- C_{av} mellan 500 och 2 500 ng/ml. En patient (< 1 %) hade ett förutsägbart C_{av} under 500 ng/ml och 19 % av patienterna hade ett förutsägbart C_{av} över 2 500 ng/ml. I genomsnitt uppnådde patienterna ett C_{av} vid steady-state på 1 970 ng/ml.

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

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

	Posakonazol tablett	Posakonazol oral suspension		
	Profylax vid AML och HSCT-studie 5615	Profylax vid GVHD Studie 316	Profylax vid neutropeni Studie 1899	Behandling – Invasiv Aspergillosis Studie 0041
	300 mg en gång om dagen (Dag 1 300 mg två gånger om dagen)*	200 mg tre gånger om dagen	200 mg tre gånger om dagen	200 mg fyra gånger om dagen (hospitaliserad) sedan 400 mg två gånger om dagen
Kvartil	pCav variationsvidd (ng/ml)	Cav variationsvidd (ng/ml)	Cav variationsvidd (ng/ml)	Cav variationsvidd (ng/ml)
Kvartil 1	442 – 1 223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Kvartil 2	1 240 – 1 710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Kvartil 3	1 719 – 2 291	915 – 1 563	490 – 734	550 – 861
Kvartil 4	2 304 – 9 523	1 563 – 3 650	734 – 2 200	877 – 2 010
pCav: förutsägbar Cav Cav = koncentrationen i medeltal mätt vid steady-state *20 patienter fick 200 mg en gång om dagen (Dag 1 200 mg två gånger om dagen)				

Sammanfattning av studier med posakonazol oral suspension

Invasiv aspergillos

Posakonazol oral suspension i dosen 800 mg/dag givet i delade doser utvärderades avseende invasiv aspergillos i en öppen icke-jämförande studie (Studie 0041) hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B (inklusive liposomala beredningar) eller itrakonazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel. De kliniska resultaten jämfördes med de hos en extern kontrollgrupp, som erhöles genom en retrospektiv genomgång av journalanteckningar. I den externa kontrollgruppen ingick 86 patienter behandlade med tillgänglig behandling (såsom ovan)

huvudsakligen samtidigt och vid samma studiekliniker som de posakonazolbehandlade patienterna. De flesta fallen av aspergillos ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %).

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

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

	Posakonazol oral suspension	Extern kontrollgrupp
Totaleffekt	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Resultat per species		
Alla mykologiskt bekräftade <i>Aspergillus</i> spp. ²	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

² Inkluderar andra mindre vanliga species eller okända species

Fusarium spp.

11 av 24 patienter med konstaterad eller trolig fusarios behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 124 dagar och upp till 212 dagar. Av arton patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itraconazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

Kromblastomykos/Mycetom

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

Coccidioidomykos

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

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

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

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

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

Studie 1899 var en randomiserad och prövarblindad studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol suspension (400 mg en gång dagligen) eller itraconazol oral lösning (200 mg två gånger dagligen) hos neutropena patienter som erhöll cytostatikabehandling för akut myeloidisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom. Det primära effektmåttet var förekomst av

påvisade/sannolika IFI såsom faststälts av en oberoende, blindad extern expertgrupp under behandlingsperioden. En viktig sekundär endpoint var förekomsten av påvisade/sannolika IFI 100 dagar efter randomisering. Ny diagnos av AML var den vanligaste underliggande sjukdomen (435/602, [72 %]). Den genomsnittliga behandlingstiden var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itakonazol.

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

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

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

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

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

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

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

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlande

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

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

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

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

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

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

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

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

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

Pediatrik population

Det finns begränsad pediatrik erfarenhet för posakonazol tabletter.

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

Säkerhet och effekt av posakonazol (Posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension, Posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning) har fastställts hos barn från 2 år till < 18 år. Användning av posakonazol i dessa åldersgrupper stöds av bevis från adekvata och välkontrollerade studier av posakonazol hos vuxna och farmakokinetiska data samt säkerhetsdata från pediatrika studier (se avsnitt 5.2). Inga nya säkerhetssignaler identifierades i samband med användning av posakonazol hos barn i de pediatrika studierna (se avsnitt 4.8).

Säkerhet och effekt hos barn under 2 års ålder har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Utvärdering av elektrokardiogram

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Ett samband mellan total läkemedelsexponering dividerad med MIC (AUC/MIC) och kliniskt utfall observerades. Den kritiska kvoten för personer med *Aspergillus*-infektioner var ~200. Det är särskilt viktigt att försäkra sig om att maximala plasmanivåer uppnås hos patienter som är infekterade med *Aspergillus* (se avsnitt 4.2 och 5.2 avseende rekommenderad dosering).

Absorption

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

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

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

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

Behandlingsregim	Population	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tabletter- (fastande)	Profylax	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Behandling av invasiv aspergillos	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Profylax	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Behandling av invasiv aspergillos	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

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

Barn (< 18 år)

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

Farmakokinetiken för posakonazol oral suspension har utvärderats hos pediatrika patienter.

Efter administrering av 800 mg posakonazol oral suspension per dag i delade doser för behandling av invasiva svampinfektioner, var den genomsnittliga dalkoncentrationen i plasma hos 12 patienter i åldern 8 - 17 år (776 ng/ml) jämförbar med koncentrationerna hos 194 patienter i åldern 18 - 64 år (817 ng/ml). Inga farmakokinetiska data finns från barn under 8 års ålder. Likaså var den genomsnittliga koncentrationen steady-state av posakonazol (C_{av}) i profylaxstudier jämförbar hos tio ungdomar (13-17 år) med C_{av} hos vuxna (≥ 18 år).

Kön

Posakonazols farmakokinetik är jämförbar hos män och kvinnor.

Äldre

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

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

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

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

Etnicitet

Det finns otillräckliga data när det gäller skillnader mellan olika etniciteter för posakonazol tabletter. Det sågs en lätt minskning (16 %) av AUC och C_{max} för posakonazol oral suspension hos svarta personer jämfört med kaukasier. Säkerhetsprofilen för posakonazol var emellertid jämförbar mellan svarta och kaukasiska personer.

Vikt

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

Nedsatt njurfunktion

Efter singeldosadministrering av posakonazol oral suspension sågs ingen effekt på farmakokinetiken för posakonazol vid mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen ($n=18$ $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²). Därför krävs ingen dosjustering. Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) varierade AUC för posakonazol högst avsevärt [> 96 % CV (variationskoefficient)] jämfört med andra grupper med nedsatt njurfunktion [< 40 % CV]. Eftersom posakonazol inte elimineras via njurarna i någon betydande omfattning, förväntas inte att svår nedsättning av njurfunktionen påverkar farmakokinetiken för posakonazol och någon dosjustering rekommenderas inte. Posakonazol kan inte avlägsnas via hemodialys.

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

Nedsatt leverfunktion

Efter en singeldos oralt av 400 mg posakonazol oral suspension till patienter med mild (Child-Pugh klass A), måttlig (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (sex per grupp) var det genomsnittliga AUC 1,3 till 1,6 gånger högre jämfört med hos matchade kontrollindivider med normal leverfunktion. Obundna koncentrationer mättes inte och det kan inte uteslutas att exponeringen för obundet posakonazol ökar mer än den observerade 60 % ökningen av totala AUC. Halveringstiden för elimination ($t_{1/2}$) var förlängd från omkring 27 timmar till ~43 timmar i respektive grupp. Dosjustering rekommenderas inte hos patienter med mild till gravt nedsatt leverfunktion, men försiktighet rekommenderas på grund av risken för högre exponering i plasma.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Metakrylsyra-etylakrylat sampolymer (1:1)
Trietylcitrat (E1505)
Xylitol (E967)
Hydroxiopropylcellulosa (E463)
Propylgallat (E310)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Kroskarmellosnatrium
Natriumstearyl fumarat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Titaniumdioxid (E171)
Makrogol
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Triplex (PVC/PE/PVdC) vitt ogenomskinligt aluminiumblister eller perforerat endosblister i kartonger med 24 eller 96 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1379/001-004
Datum för den senaste förnyelsen:

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 juli 2019
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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,
NEDERLÄNDERNA

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna

riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole Accord 100 mg enterotabletter
posakonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 enterotablett innehåller 100 mg posakonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

24 enterotabletter
96 enterotabletter

24x1 enterotablett
96x1 enterotablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Posakonazol oral suspension kan INTE bytas ut mot posakonazol tabletter.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Posaconazole Accord 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAT ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole Accord 100 mg enterotabletter

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole Accord 100 mg enterotabletter
posakonazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Posaconazole Accord 100 mg enterotabletter posakonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Posaconazole Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Posaconazole Accord
3. Hur du tar Posaconazole Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Posaconazole Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Posaconazole Accord är och vad det används för

Posaconazole Accord innehåller en läkemedelssubstans som heter posakonazol. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”antivamppläkemedel”. Det används för att förebygga eller behandla många olika svampinfektioner.

Det här läkemedlet verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av vissa typer av svampar som kan orsaka infektioner.

Posaconazole Accord kan användas hos vuxna för att behandla svampinfektioner orsakade av svamp ur familjen *Aspergillus*.

Posaconazole Accord kan användas hos vuxna och barn från 2 år som väger över 40 kg för att behandla följande typer av svampinfektioner:

- infektioner, orsakade av svamp ur familjen *Aspergillus*, som inte har förbättrats vid behandling med antivamppläkemedlen amfotericin B eller itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner, orsakade av svamp ur familjen *Fusarium*, som inte har förbättrats vid behandling med amfotericin B eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med amfotericin B.
- infektioner, orsakade av svamp som orsakar tillstånden ”kromblastomykos” och ”mycetom”, vilka inte har förbättrats vid behandling med itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med itraconazol.
- infektioner, orsakade av svamp som kallas *Coccidioides*, som inte har förbättrats vid behandling med ett eller flera av läkemedlen amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.

Det här läkemedlet kan också användas för att förebygga svampinfektioner hos vuxna och barn från 2 år som väger över 40 kg som löper stor risk att få en svampinfektion så som:

- patienter som har ett svagt immunsystem på grund av kemoterapi mot ”akut myeloisk leukemi” (AML) eller ”myelodysplastiska syndrom” (MDS)
- patienter som använder höga doser av en behandling som hämmar immunförsvaret efter ”hematopoetisk stamcellstransplantation” (HSCT).

2. Vad du behöver veta innan du tar Posaconazole Accord

Ta inte Posaconazole Accord:

- om du är allergisk mot posakonazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, läkemedel som innehåller "ergotalkaloider" som ergotamin eller dihydroergotamin, eller en "statin" så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- om du nyligen börjat ta venetoklax eller om din dos av venetoklax långsamt höjs för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ta inte Posaconazole Accord om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Posaconazole Accord.

Se avsnittet "Andra läkemedel och Posaconazole Accord" nedan för mer information inklusive information om andra läkemedel som kan påverka Posaconazole Accord.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Posaconazole Accord om du:

- har haft en allergisk reaktion mot något annat antisvampläkemedel så som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol.
- har eller någonsin har haft leverbesvär. Du kan behöva ta blodprover medan du tar detta läkemedel.
- utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar, eftersom dessa tillstånd kan begränsa effekten av detta läkemedel.
- har en onormal hjärtrytm, vid undersökning (EKG), som visar på ett besvär som kallas långt QTc-intervall.
- har en svaghet i hjärtmuskeln eller hjärtsvikt.
- har mycket långsamma hjärtslag.
- har någon form av störning av hjärtrytmen.
- har någon form av problem med blodnivåerna av kalium, magnesium eller kalcium.
- tar vinkristin, vinblastin eller andra "vincaalkaloider" (läkemedel som används för att behandla cancer).
- tar venetoklax (ett läkemedel som används för att behandla cancer).

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Posaconazole Accord.

Om du utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar (mår illa) när du tar Posaconazole Accord, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska genast eftersom detta kan hindra det från att fungera på rätt sätt. Se avsnitt 4 för mer information.

Barn

Posaconazole Accord ska inte ges till barn under 2 år.

Andra läkemedel och Posaconazole Accord

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Posaconazole Accord om du tar något av följande:

- terfenadin (används för att behandla allergier)
- astemizol (används för att behandla allergier)
- cisaprid (används för att behandla magbesvär)
- pimozid (används för att behandla symptom vid Tourettes syndrom)
- halofantrin (används för att behandla malaria)

- kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm).

Posaconazole Accord kan öka mängden i blodet av dessa läkemedel vilket kan orsaka väldigt allvarliga störningar av din hjärtrytm.

- läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin vilka används för att behandla migrän. Posaconazole Accord kan öka mängden av dessa läkemedel i blodet vilket kan leda till kraftigt minskat blodflöde till dina fingrar eller tår och orsaka skador.
- en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som används för behandling av högt kolesterol.
- venetoclax när det används i början av behandlingen av en typ av cancer, kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ta inte Posaconazole Accord om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Andra läkemedel

Se listan ovan på läkemedel som inte får användas medan du tar Posaconazole Accord. Förutom de läkemedel som nämns ovan finns det andra läkemedel som medför en risk för rytmproblem som kan bli större när de tas med Posaconazole Accord. Berätta för din läkare om alla läkemedel du tar (receptbelagda eller receptfria).

Vissa läkemedel kan öka risken för biverkningar av Posaconazole Accord genom att öka mängden Posaconazole Accord i blodet.

Följande läkemedel kan minska effekten av Posaconazole Accord genom att minska mängden av Posaconazole Accord i blodet:

- rifabutin och rifampicin (används för att behandla vissa infektioner). Om du redan behandlas med rifabutin måste dina blodvärden testas och vissa sannolika biverkningar av rifabutin övervakas.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon (används för att behandla eller förebygga epileptiska anfall).
- efavirenz och fosamprenavir som används för att behandla hiv-infektion.

Posaconazole Accord kan möjligen öka risken för biverkningar av vissa andra läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:

- vinkristin, vinblastin och andra ”vincaalkaloider” (används för att behandla cancer)
- venetoklax (används för att behandla cancer)
- ciklosporin (används under eller efter transplantationskirurgi)
- takrolimus och sirolimus (används under eller efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (används för att behandla vissa infektioner)
- läkemedel mot hiv som kallas proteashämmare (däribland lopinavir och atazanavir som ges med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andra ”bensodiazepiner” (används som lugnande medel eller muskelavslappande medel)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andra ”kalciumantagonister” (används för att behandla högt blodtryck)
- digoxin (används för att behandla hjärtsvikt)
- glipizid eller andra ”sulfonylurea” (används för att behandla högt blodsocker)
- all-trans retinoinsyra (ATRA), även kallad tretinoin (används för att behandla vissa typer av blodcancer).

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Posaconazole Accord.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid innan du börjar använda

Posaconazole Accord. Ta inte Posaconazole Accord under graviditeten om inte din läkare säger till dig att göra det.

Du ska använda effektiva preventivmedel medan du tar detta läkemedel om du är kvinna och kan bli gravid. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid under behandlingen med Posaconazole Accord.

Amma inte medan du behandlas med Posaconazole Accord eftersom små mängder kan passera över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr, dåsig eller få dimsyn när du tar Posaconazole Accord, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om detta händer, kör inte bil eller använd inte maskiner och kontakta din läkare.

Posaconazole Accord innehåller natrium

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

3. Hur du tar Posaconazole Accord

Byt inte mellan Posaconazole Accord tabletter och posakonazol oral suspension utan att tala med läkare eller apotekspersonal, eftersom det kan leda till bristande effekt eller ökad risk för biverkningar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Den vanliga dosen är 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger om dagen under den första dagen och därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång om dagen.

Behandlingslängden beror på vilken typ av infektion du har och kan bli individuellt anpassade för dig av din läkare. Ändra inte dosen eller behandlingsschemat själv innan du har rådfrågat din läkare.

Användning av detta läkemedel

- Svälj tabletten hel med lite vatten.
- Krossa, tugga, bryt eller lös inte upp tabletten.
- Tabletten kan tas med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av Posaconazole Accord

Om du tror att du kan ha tagit för stor mängd av Posaconazole Accord, tala med en läkare eller gå genast till sjukhuset.

Om du har glömt att ta Posaconazole Accord

- Om du har glömt en dos, ta den så fort du kommer ihåg
- Om det däremot nästan är tid för nästa dos, hoppa över den missade dosen och återgå till ditt vanliga schema.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få

dem.

Allvarliga biverkningar

Tala genast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk vård:

- illamående eller kräkning (känsla av eller uttalade symtom), diarré
- tecken på leverproblem – kännetecknas av guldfärgning av hud eller ögonvita, mörkfärgad urin eller blek avföring, sjukdomskänsla utan anledning, magproblem, minskad aptit eller onormal trötthet eller kraftlöshet, ökning av leverenzymerna påvisade med blodprov
- allergisk reaktion

Andra biverkningar

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- en förändring av saltnivåerna i blodet påvisade med blodprov – kännetecknas av att man kan känna sig förvirrad eller svag
- en onormal känsla i huden, såsom domning, pirrande, kliande, krypande, stickande eller brännande känsla
- huvudvärk
- låga kaliumnivåer – påvisade med blodprov
- låga magnesiumnivåer – påvisade med blodprov
- högt blodtryck
- aptitlöshet, buksmärta eller orolig mage, väderspänning, muntorrhet, smakförändringar
- halsbränna (en brännande känsla i bröstet som stiger upp i halsen)
- lägre nivåer av ”neutrofiler”, en typ av vita blodkroppar (neutropeni) – vilket kan öka risken för infektioner och kan påvisas i blodprov
- feber
- svaghet, yrsel, trötthet eller sömnlighet
- utslag
- klåda
- förstoppning
- ändtarmsbesvär.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- anemi – kännetecknas av huvudvärk, trötthet eller yrsel, andfäddhet eller blekhet och en låg nivå av hemoglobin påvisat i blodprov
- låg nivå av blodplättar (trombocytopeni) påvisade i blodprov – vilket kan leda till blödning
- låg nivå av ”leukocyter”, en typ av vita blodkroppar (leukopeni) påvisade med blodprov - vilket kan öka risken för infektioner
- hög nivå av ”eosinofiler”, en typ av vita blodkroppar (eosinofili) – vilket kan inträffa vid inflammation
- inflammation av blodkärlen
- problem med hjärtrytmen
- anfall (kramper)
- nervskada (neuropati)
- oregelbundna hjärtslag, påvisade med EKG, hjärtklappning, långsamma eller snabba hjärtslag, högt eller lågt blodtryck
- lågt blodtryck
- bukspottkörtelinflammation (pankreatit) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- avbruten syretillförsel till mjälten (mjältinfarkt) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- allvarliga problem med njurarna – kännetecknas av ökad eller minskad urinmängd eller missfärgad urin

- höga blodnivåer av kreatinin – påvisade med blodprov
- hosta, hicka
- näsblod
- svår skarp bröstsmärta vid inandning (pleuritisk smärta)
- förstörade lymfkörtlar (lymfadenopati)
- minskad känsel särskilt i huden
- tremor
- höga eller låga blodsockernivåer
- dimsyn, ljuskänslighet
- håravfall (alopeci)
- munsår
- skakningar, allmän sjukdomskänsla
- smärta, ryggsmärta eller nacksmärta, smärta i armar eller ben
- ansamling av vatten i kroppen (ödem)
- menstruationsrubbingar (onormal blödning från vagina)
- oförmåga att sova (sömlöshet)
- helt eller delvis oförmögen att tala
- svullnad i munnen
- onormala drömmar eller svårighet att sova
- problem med koordination eller balans
- inflammation i slemhinnorna
- nästäppa
- andningssvårigheter
- obehagskänsla i bröstet
- känsla av uppsvälldhet
- mild till svårt illamående, kräkningar, kramper och diarré, vanligtvis orsakade av ett virus, buksmärta
- rapningar
- nervositetskänsla.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- lunginflammation – kännetecknas av känsla av andfåddhet och missfärgade slemmiga upphostningar
- högt blodtryck i kärlen i lungorna (lunghypertoni) som kan skada lungor och hjärta allvarligt
- problem med blodet såsom ovanlig blodlevring eller förlängd blödning
- svåra allergiska reaktioner inklusive utspridda blåsutslag och hudfjällning
- psykiska problem såsom att höra röster eller se saker som inte finns där
- svimning
- problem att tänka eller tala, ofrivilliga muskelryckningar, speciellt i händerna
- slaganfall – kännetecknas av smärta, svaghet, domningar eller stickningar i extremiteter
- en blind eller mörk fläck i synfältet
- hjärtsvikt eller hjärtattack vilket kan leda till att hjärtat slutar att slå och död, rubbad hjärtrytm med plötsligt dödsfall
- blodproppar i benen (djup ventrombos) – kännetecknas av intensiv smärta eller svullnad av benet
- blodproppar i lungorna (lungemboli) – kännetecknas av andfåddhet eller smärta när man andas
- blödning i magen eller tarmen – kännetecknas av blodiga kräkningar eller blod i avföringen
- blockering av tarmen (tarmobstruktion) särskilt i ”ileum”, den nedersta delen av tunntarmen. Blockaden förhindrar innehållet i tarmen från att passera till tjocktarmen, vilket resulterar i uppblåst buk, kräkningar, svår förstoppning, aptitlöshet och kramper
- ”hemolytiskt uremiskt syndrom” med upplösning av röda blodkroppar (hemolys) – vilket kan hända med eller utan njursvikt
- ”pancytopeni” onormal brist av alla blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar) påvisade med blodprov
- stora purpurfärgade missfärgningar av huden (trombotisk trombocytopen purpura)
- svullnad av ansikte eller tunga

- depression
- dubbelseende
- bröstsmärta
- nedsatt binjurefunktion – detta kan orsaka svaghet, trötthet, aptitlöshet, missfärgning av huden
- nedsatt funktion av hypofysen – detta kan leda till minskade blodnivåer av hormoner som påverkar funktionen av de manliga eller kvinnliga könskörtlarna
- problem med hörseln
- pseudoaldosteronism, vilket medför högt blodtryck och låga nivåer av kalium (visas i blodprov).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- vissa patienter har också rapporterat att de känt sig förvirrade efter att de tagit Posaconazole Accord.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av biverkningarna listade ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Posaconazole Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret eller kartongen efter EXP/Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Posaconazole Accord är posakonazol. En tablett innehåller 100 mg posakonazol.
- Övriga innehållsämnen är: metakrylsyra-etylakrylat sampolymer (1:1), trietylcitrat (E1505), xylitol (E967), hydroxipropylcellulosa (E463), propylgallat (E310), mikrokristallin cellulosa (E460), kolloidal vattenfri kiseldioxid, kroskaramellosnatrium, natriumstearylfumarat, polyvinylalkohol, titaniumdioxid (E171), makrogol, talk (E553b), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Posaconazole Accord enterotabletter är guldragerade, kapselformade tabletter med en längd på cirka 17,5 mm och en bredd på 6,7 mm, märkta med ”100P” på ena sidan och släta på andra sidan, förpackade i ett blister eller ett perforerat endosblister i kartonger med 24 eller 96 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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,
Nederländerna

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.