

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Posaconazole SP 40 mg/ml oral suspension

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml oral suspension indeholder 40 mg posaconazol.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension  
Hvid suspension

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

- Invasiv aspergillose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B eller itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler;
- Fusariose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for amphotericin B;
- Chromoblastomykose og mycetoma hos patienter med sygdom, hvor behandling med itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for itraconazol;
- Coccidioidomykose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B, itraconazol eller fluconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler;
- Oropharyngeal candidiasis: som first-line behandling hos patienter, der har alvorlig sygdom eller har nedsat immunforsvar, hos hvem respons på lokal behandling forventes at være dårlig.

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

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

- Patienter, der modtager remissions-induktions kemoterapi for akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastiske syndromer (MDS), der forventes at resultere i langvarig neutropeni og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner;
- Modtagere af hematopoietisk stamcelle transplantation (HSCT), der undergår en høj-dosis immunosuppressiv behandling for graft versus vært sygdom og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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

Anbefalet dosering er vist i Tabel 1.

**Tabel 1.** Anbefalet dosering efter indikation

Indikation	Dosis og varighed af behandling
Refraktære invasive svampeinfektioner (IFI)/Intolerante patienter med IFI	400 mg (10 ml) to gange dagligt. For patienter, som ikke kan tåle et måltid eller ernæringstilskud, bør Posaconazole SP gives i doser á 200 mg (5 ml) fire gange dagligt. Behandlingens varighed afhænger af sværhedsgraden af den grundlæggende sygdom, bedring efter immunosuppression og klinisk respons.
Oropharyngeal Candidiasis	Initialdosis á 200 mg (5 ml) en gang dagligt den første dag, herefter 100 mg (2,5 ml) en gang dagligt i 13 dage. Hver Posaconazole SP dosis bør gives med et måltid. Hos patienter, der ikke kan tåle fødeindtagelse, gives Posaconazole SP med et ernæringstilskud, for at øge den orale absorption og for at sikre tilstrækkelig optagelse.
Forebyggelse af invasive svampeinfektioner	200 mg (5 ml) tre gange dagligt. Hver Posaconazole SP dosis bør gives med et måltid. Hos patienter, der ikke kan tåle fødeindtagelse, gives Posaconazole SP med et ernæringstilskud, for at øge den orale absorption og for at sikre tilstrækkelig optagelse. Behandlingens varighed afhænger af bedring efter neutropeni eller immunosuppression. For patienter med akut myeloid leukæmi eller myelodysplastisk syndrom, bør forebyggelse med Posaconazole SP påbegyndes flere dage før den forventede optræden af neutropeni og fortsætte i 7 dage efter det neutrofile antal stiger til over 500 celler per mm <sup>3</sup> .

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

Den orale suspension skal rystes godt før anvendelse.

Brug hos patienter med nedsat nyrefunktion: Farmakokinetikken af posaconazol formodes ikke at blive påvirket af nedsat nyrefunktion, og der anbefales ikke dosisjustering (se pkt. 4.4 og 5.2).

Brug hos patienter med nedsat leverfunktion: Der findes kun begrænsede farmakokinetiske data om patienter med nedsat leverfunktion, hvorfor det ikke er muligt at give anbefaling om dosisjustering. Hos det lille antal testede personer, som havde nedsat leverfunktion, observeredes en øgning i eksponering og halveringstid jo mere leverfunktionen var nedsat (se pkt. 5.2).

Brug hos børn: Sikkerhed og effekt hos børn og unge under 18 år er ikke fastlagt. Derfor kan posaconazol ikke anbefales til patienter under 18 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Samtidig administration med sekalealkaloider (se pkt. 4.5).

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

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

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed: Der findes ingen data om krydsallergi mellem posaconazol og andre antimykotiske azolderivater. Der bør udøves forsigtighed, når Posaconazole SP ordineres til patienter, som er overfølsomme over for andre azoler.

Levertoksicitet: Der har været set hepatiske reaktioner (f.eks. milde til moderate forhøjelser af ALT, AST, alkalisk phosphatase og total bilirubin og/eller klinisk hepatitis) under behandling med posaconazol. Forhøjede leverfunktionsværdier var generelt reversible ved afbrydelse af behandlingen, og i nogle tilfælde normaliseredes disse værdier uden afbrydelse af behandling. Mere alvorlige leverreaktioner med fatalt udfald er sjældent set.

Posaconazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Hos disse patienter kan den forlængede halveringstid føre til øget eksponering.

Monitorering af leverfunktion: Patienter, som får anormale leverfunktionsværdier under behandling med Posaconazole SP, skal rutinemæssigt monitoreres for at undgå udvikling af mere alvorlig leverskade. Patientbehandlingen bør omfatte laboratoriemæssig evaluering af leverfunktionen (især leverfunktionstest og bilirubin). Hvis der er kliniske tegn og symptomer på udvikling af leversygdom, bør seponering af Posaconazole SP overvejes.

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

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

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

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

Rifabutin: Samtidig behandling med posaconazol bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

Rifamycin antibakterielle midler (rifampicin, rifabutin), visse antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon), efavirenz og cimetidin: Posaconazolkoncentrationer kan være betydeligt nedsat ved kombination. Samtidig behandling med posaconazol bør derfor undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

Dette lægemiddel indeholder ca. 1,75 g glucose per 5 ml suspension. Patienter med glucose-galactose malabsorption bør ikke tage denne medicin.

#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

##### Andre lægemidlers virkning på posaconazol:

Posaconazol metaboliseres via UDP glucuronidering (fase 2 enzymer) og er et substrat for p-glycoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Hæmmere (f.eks. verapamil, ciclosporin, chinidin, clarithromycin, erythromycin og andre) eller induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, visse antiepileptika og andre) af disse eliminationsveje kan således henholdsvis forhøje eller nedsætte posaconazolplasmakoncentrationer.

Rifabutin (300 mg 1 gang dagligt) nedsatte  $C_{max}$  (maksimal plasmakoncentration) og AUC (arealet under plasmakoncentrationstidskurven) af posaconazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin og lignende induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås,

medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen. Se også nedenfor vedrørende virkningen af posaconazol på rifabutinplasma-niveauer.

*Efavirenz* (400 mg en gang daglig) nedsatte  $C_{\max}$  og AUC på posaconazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås medmindre fordelen for patienten overstiger risikoen.

*Phenytoin* (200 mg 1 gang dagligt) nedsatte  $C_{\max}$  og AUC af posaconazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig administration af posaconazol og phenytoin og lignende induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, primidon) bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen.

*H<sub>2</sub>-receptor antagonist* og *protonpump hæmmere*: Posaconazolplasmakoncentrationer ( $C_{\max}$  og AUC) reduceredes med 39 %, da posaconazol blev administreret samtidig med cimetidin (400 mg 2 gange dagligt) på grund af reduceret absorption, som muligvis var sekundær til reduktion af mavesyreproduktionen. Samtidig administration af posaconazol og cimetidin bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen. Det er ikke undersøgt om andre H<sub>2</sub>-receptor antagonist (f.eks. famotidin, ranitidin) og protonpump hæmmere (f.eks. omeprazol), som undertrykker mavesyreproduktionen i flere timer, indvirker på plasmakoncentrationen af posaconazol, men en reduktion af biotilgængeligheden kan forekomme, så samtidig administration bør om muligt undgås.

#### Virkning af posaconazol på andre lægemidler

Posaconazol er en potent hæmmer af CYP3A4. Samtidig indtagelse af posaconazol med CYP3A4 substrater kan resultere i en stor stigning i eksponering af CYP3A4 substrater som eksemplificeret nedenfor ved effekten på tacrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam. Forsigtighed bør udvises under samtidig administration af posaconazol og CYP3A4 substrater indgivet intravenøst, og der kan være behov for at dosen af CYP3A4 substratet reduceres. Hvis posaconazol anvendes sammen med CYP3A4 substrater, som indgives oralt, og for hvilke en stigning i plasmakoncentrationerne kan være forbundet med uacceptable bivirkninger, bør plasmakoncentrationerne af CYP3A4 substrat og/eller bivirkninger følges nøje, og dosis justeres efter behov. Adskillige af interaktionsstudierne blev udført i raske frivillige, hos hvem der forekommer en højere eksponering for posaconazol sammenlignet med patienter, der fik den samme dosis. Effekten af posaconazol på CYP3A4 substrater hos patienter kan være noget lavere end den observeret hos raske frivillige, og den forventes at være variabel mellem patienter som følge af den variable posaconazol eksponering i patienter. Effekten af samtidig indtagelse af posaconazol på plasmaniveauer for CYP3A4 substrat kan også være variable hos den enkelte patient, medmindre posaconazol indgives på en strengt standardiseret måde sammen med føde på grund af den store effekt af føde på posaconazol eksponering (se pkt. 5.2).

*Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og chinidin (CYP3A4 substrater)*: Samtidig administration af posaconazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller chinidin er kontraindiceret. Samtidig administration kan resultere i stigning af disse lægemidlers plasmakoncentrationer, som kan medføre QTc-forlængelse og sjældne forekomster af torsades de pointes (se pkt. 4.3).

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

*HMG-CoA reductasehæmmere metaboliseres via CYP3A4* (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin): Posaconazol kan øge plasmaniveauerne af HMG-CoA reductasehæmmere, som metaboliseres af CYP3A4, betydeligt. Behandling med disse HMG-CoA reductasehæmmere bør afbrydes under behandling med posaconazol, da forhøjede niveauer har været forbundet med rhabdomyolyse (se pkt. 4.3).

*Vincaalkaloider*: Posaconazol kan øge plasmakoncentrationen af vincaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin), hvilket kan føre til neurotoksicitet. Samtidig administration af posaconazol og

vincaalkaloider bør derfor undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen. Ved samtidig administration anbefales det at overveje dosisjustering af vincaalkaloider.

*Rifabutin:* Posaconazol øgede  $C_{max}$  og AUC af rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se også ovenfor vedrørende virkningen af rifabutin på posaconazolplasma-niveauer). Hvis disse lægemidler administreres samtidigt, anbefales omhyggelig monitorering af fuldt blodbillede og bivirkninger relateret til forhøjede rifabutinniveauer (f.eks. uveitis).

*Ciclosporin:* Posaconazol 200 mg en gang dagligt øgede ciclosporinkoncentrationerne hos hjertetransplanterede patienter på stabil dosis af ciclosporin, hvilket medførte behov for dosisnedsættelser. I kliniske effektundersøgelser rapporteredes tilfælde af stigning i ciclosporinniveauer med alvorlige bivirkninger til følge, inklusive nefrotoksicitet samt et fatalt tilfælde af leukoencefalopati. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede modtager ciclosporin, bør ciclosporin dosis nedsættes (f.eks. til omkring tre fjerdedele af den aktuelle dosis). Ciclosporins niveau i blodet bør derefter følges omhyggeligt under samtidig indgift og efter afbrydelse af posaconazol behandling, og ciclosporin dosis bør om nødvendigt justeres.

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

*Sirolimus:* Gentagen administration af oralt posaconazol (400 mg to gange daglig i 16 dage) øgede  $C_{max}$  og AUC af sirolimus (2 mg enkelt dosis) med henholdsvis et gennemsnit på 6,7 gange og 8,9 gange (interval 3,1 til 17,5 gange) hos raske forsøgspersoner. Effekten af posaconazol på sirolimus i patienter er ukendt, men forventes at være variabel som følge af den variable posaconazol eksponering i patienter. Samtidig indtagelse af posaconazol med sirolimus anbefales ikke og bør undgås når det er muligt. Såfremt det vurderes, at samtidig indtagelse ikke kan undgås, anbefales det, at sirolimusdosis bør reduceres væsentligt ved initiering af posaconazol behandling, og at der bør ske meget hyppige målinger af dalkoncentrationer af sirolimus i helblod. Sirolimus koncentrationer bør måles ved initiering af behandling, under samtidig indtagelse og ved afbrydelse af posaconazolbehandling. Sirolimusdosis justeres i overensstemmelse hermed. **Det bør bemærkes, at forholdet mellem dalkoncentrationen af sirolimus og AUC ændres ved samtidig indtagelse af posaconazol. Som resultat heraf må dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger inden for det sædvanlige terapeutiske indeks, resultere i sub-terapeutiske niveauer. Dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger i den øvre del af det sædvanlige terapeutiske indeks, bør derfor tilstræbes, og der bør rettes særlig opmærksomhed mod kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vævsbiopsier.**

*HIV-Proteasehæmmere:* Da HIV-proteasehæmmere er CYP3A4-substrater forventes det, at posaconazol vil øge plasmaniveauer af disse antiretrovirale midler. Efter samtidig indtagelse af oralt posaconazol (400 mg to gange daglig) med atazanavir (300 mg en gang daglig) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes  $C_{max}$  og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 2,6 gange og 3,7 gange (interval 1,2 til 26 gange). Efter samtidig indtagelse af oralt posaconazol (400 mg to gange daglig) med atazanavir og ritonavir (300/100 mg en gang daglig) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes  $C_{max}$  og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 1,5 gange og 2,5 gange (interval 0,9 til 4,1 gange). Tilføjelsen af posaconazol til behandling med atazanavir eller med atazanavir plus ritonavir blev associeret med øgninger i plasmabilirubinniveauer. Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til antiretrovirale midler, der er CYP3A4 substrater under samtidig indtagelse med posaconazol.

*Midazolam og andre benzodiazepiner som metaboliseres af CYP3A4:* I et studie med raske frivillige øgede posaconazol (200 mg en gang daglig i 10 dage) eksponeringen (AUC) af IV midazolam

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

Som følge af risikoen for forlænget sedering, anbefales det at dosisjustering bør overvejes, når posaconazol gives samtidig med ethvert benzodiazepin, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam).

*Calciumantagonister metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin):*  
Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til calciumantagonister ved administration sammen med posaconazol. Dosisjustering af calciumantagonister kan være nødvendigt.

*Digoxin:* Administration af andre azoler har været associeret med stigning i digoxinniveauer. Derfor kan posaconazol øge plasmakoncentrationen af digoxin så det er nødvendigt at monitorere digoxinniveauerne ved initiering og afbrydelse af posaconazol behandling.

*Sulfonylureas:* Glucosekoncentrationerne faldt hos nogle raske forsøgspersoner, da glipizid administreredes samtidig med posaconazol. Monitorering af glucosekoncentrationer hos diabetespatienter anbefales.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af posaconazol hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv antikonception under behandlingen. Posaconazol må ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelen for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

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

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

For posaconazol er der ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Sikkerheden af posaconazol er vurderet hos > 2.400 patienter og frivillige raske forsøgspersoner i kliniske studier og på baggrund af post-marketing erfaring. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger er kvalme, opkastning, diarre, pyreksi og øget bilirubin.

**Table 2.** Behandlingsrelaterede bivirkninger (TRAE) anført efter systemorganklasse og hyppighed  
*Almindelig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); usædvanlig ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

<b>Sygdomme i blod- og lymfesystem</b>	
Almindelig:	neutropeni
Usædvanlig:	thrombocytopeni, leukopeni, anæmi, eosinofili, lymfadenopati
Sjælden:	hæmolytisk uræmisk syndrom, thrombotisk thrombocytopenisk purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Usædvanlig:	allergisk reaktion
Sjælden:	overfølsomhedsreaktion
<b>Endokrine sygdomme</b>	
Sjælden:	adrenal insufficiens, nedsat blod gonadotropin
<b>Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme</b>	
Almindelig:	elektrolytforstyrrelser, anoreksi
Usædvanlig:	hyperglykæmi
<b>Psykiske lidelser</b>	
Sjælden:	psykotisk sygdom, depression
<b>Sygdomme i nervesystemet</b>	
Almindelig:	parestesi, svimmelhed, døsigthed, hovedpine
Usædvanlig:	kramper, neuropati, hypoesthesi, tremor
Sjælden:	hjerneblødning, encephalopati, perifer neuropati, synkope
<b>Øjensygdomme</b>	
Usædvanlig:	sløret syn
Sjælden:	dobbelt syn, scotoma
<b>Sygdomme i det ydre og det indre øre</b>	
Sjælden:	føringet hørelse
<b>Hjertesygdomme</b>	
Usædvanlig:	Langt QT syndrom <sup>§</sup> , unormalt elektrokardiogram <sup>§</sup> , palpitationer
Sjælden:	torsade de pointes, pludselig død, ventrikulær takykardi, kardio-respiratorisk stop, nedsat hjertefunktion, myokardieinfarkt
<b>Karsygdomme</b>	
Usædvanlig:	hypertension, hypotension
Sjælden:	pulmonal embolisme, dyb venøs trombose
<b>Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum</b>	
Sjælden:	pulmonal hypertension, interstitiel pneumoni, pneumonitis
<b>Gastrointestinale sygdomme</b>	
Almindelig:	opkastning, kvalme, abdominal smerte, diarre, dyspepsi, mundtørhed, flatulens
Usædvanlig:	pancreatitis
Sjælden:	blødning i mave/tarm, ileus
<b>Sygdomme i lever og galdeveje</b>	
Almindelig:	forhøjet leverfunktionstests (øget ALT, øget AST, øget bilirubin, øget alkalisk fosfatase, øget GGT)
Usædvanlig:	hepatocellulær ødelæggelse*, hepatitis, gulsot, hepatomegali



Sjælden:	nedsat leverfunktion, kolestatisk hepatitis, kolestase, hepatosplenomegali, leverømhed, asterixis
<b>Sygdomme i hud og subkutane væv</b>	
Almindelig:	udslæt
Usædvanlig:	mundsår, alopeci
Sjælden:	Stevens Johnson syndrom, vesikulært udslæt
<b>Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv</b>	
Usædvanlig:	rygsmerter
<b>Sygdomme i nyre og urinveje</b>	
Usædvanlig:	akut nyresvigt, nyresvigt, øget blod kreatinin
Sjælden:	renal tubulær acidose, interstitiel nephritis
<b>Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme</b>	
Usædvanlig:	menstruationsforstyrrelser
Sjælden:	brystsmerte
<b>Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet</b>	
Almindelig:	pyreksi (feber), astheni, træthed
Usædvanlig:	ødem, smerte, kuldegysninger, uilpashed
Sjælden:	tungeødem, ansigtsødem
<b>Undersøgelser</b>	
Usædvanlig:	ændret medicineringsniveau

<sup>§</sup>Se pkt. 4.4.

\*Efter markedsføring er der set alvorlige hepatiske skader med dødelig udfald (se pkt. 4.4).

#### 4.9 Overdosering

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

Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse – triazolderivater

ATC-kode: J02A C04

#### Virkningsmekanisme

Posaconazol hæmmer enzymet lanosterol 14 $\alpha$ -demetylase (CYP51), som katalyserer et essentielt trin i ergosterol biosyntesen.

#### Mikrobiologi

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

#### Resistens

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

#### Kombination med andre antimykotika

Kombinationsbehandling med antimykotika skulle ikke nedsætte effekten af hverken posaconazol eller de andre lægemidler. Der foreligger imidlertid endnu ikke klinisk bevis for at kombinationsbehandling vil føre til øget effekt.

#### Farmakokinetiske/ Farmakodynamiske relationer:

Der er fundet korrelation imellem den totale eksponering af lægemiddel divideret med MIC (AUC/MIC) og den kliniske effekt. Det kritiske forhold for patienter med *Aspergillus* infektioner var ~ 200. Det er især vigtigt at forsøge at opnå maksimale plasmaniveauer hos patienter inficeret med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 doseringsvejledning og virkning af føde på absorption).

#### Klinisk erfaring

##### *Invasiv aspergillose*

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

Som vist i tabel 3 sås et tilfredsstillende respons (fuldstændig eller delvis bedring) efter endt behandling hos 42 % af de posaconazolbehandlede patienter sammenlignet med 26 % i den eksterne gruppe. Det har imidlertid ikke været en prospektiv randomiseret kontrolleret undersøgelse og alle sammenligninger med den eksterne kontrolgruppe skal ses på med forsigtighed.

**Tabel 3.** Samlet effekt af posaconazol efter endt behandling af invasiv aspergillose sammenlignet med en ekstern kontrolgruppe

	Posaconazol	Ekstern kontrolgruppe
Samlet respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Effekt per art</b>		
Alle mykologisk bekræftet <i>Aspergillus</i> arter. <sup>1</sup>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

*Fusarium* arter.: 11 ud af 24 patienter med kendt eller sandsynlig fusariose var tilfredsstillende behandlet med posaconazol 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 212 dage med en median på 124 dage. Blandt atten patienter, som ikke tålte eller havde infektioner refraktære over for amphotericin B eller itraconazol, blev syv patienter klassificeret som responders.

*Chromoblastomykose/Mycetoma*: 9 ud af 11 patienter var tilfredsstillende behandlet med posaconazol 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 377 dage med en median på 268 dage. Fem af disse patienter havde chromoblastomykose forårsaget af *Fonsecaea pedrosoi* og 4 havde mycetoma, hovedsagelig forårsaget af *Madurella* arter.

*Coccidioidomykose*: 11 ud af 16 patienter var tilfredsstillende behandlet (efter endt behandling fuldstændig eller delvis bedring af alle tegn og symptomer på infektion, der var til stede ved

<sup>1</sup> Inkluderer andre mindre almindelige eller ukendte arter

behandlingsstart) med posaconazol 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 460 dage med en median på 296 dage.

#### *Behandling af azol-følsom Oropharyngeal Candidiasis (OPC)*

En randomiseret, evaluator-blindet, kontrolleret undersøgelse hos HIV-inficerede patienter med azol-følsom oropharyngeal candidiasis blev afsluttet (de fleste undersøgte patienter havde *C. Albicans* isoleret ved baseline). Den primære effektvariabel var den kliniske succesrate (defineret som helbredelse eller forbedring) efter 14 dages behandling. Patienterne blev behandlet med posaconazol eller fluconazol oral suspension (både posaconazol og fluconazol blev givet som følger: 100 mg to gange dagligt i 1 dag efterfulgt af 100 mg en gang dagligt i 13 dage).

De kliniske responsrater fra ovennævnte undersøgelse er vist i Tabel 4 nedenfor. Posaconazol blev påvist til at være ikke-underlegen i forhold til fluconazol for klinisk succesrate på dag 14 samt 4 uger efter endt behandling.

**Tabel 4.** Kliniske succesrater i Oropharyngeal Candidiasis

Endpoint	Posaconazol	Fluconazol
Klinisk succesrate på dag 14	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Klinisk succesrate 4 uger efter endt behandling	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

Klinisk succesrate blev defineret som antal forsøgspersoner vurderet som havende et klinisk respons (helbredelse eller forbedring) delt med det totale antal forsøgspersoner kvalificeret til analyse.

#### *Forebyggelse af invasive svampeinfektioner (IFIs) (Undersøgelserne 316 og 1899)*

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

Undersøgelse 316 var en randomiseret, dobbeltblindet undersøgelse af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) versus fluconazol kapsler (400 mg en gang dagligt) til allogeneisk HSCT modtagere med graft-versus vært sygdom (GVHD). Det primære effekt endpoint var forekomsten af bevist/sandsynlig IFIs 16 uger efter randomisering bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt ekspert panel. Et andet vigtigt endpoint var tilfældet af bevist/sandsynlig IFIs under on-treatment perioden (første dosis til sidste dosis af undersøgelsens lægemiddel + 7 dage). Størstedelen (377/600, [63%]) af de inkluderede patienter havde Akut Grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv (195/600, [32,5%]) GVHD ved undersøgelsens start. Gennemsnitlig varighed af behandling var 80 dage for posaconazol og 77 dage for fluconazol.

Undersøgelse 1899 var en randomiseret, evaluator-blindet undersøgelse af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) versus fluconazol suspension (400 mg en gang dagligt) eller itraconazol oral opløsning (200 mg to gange dagligt) i neutropeniske patienter, der modtog cytotoxisk kemoterapi for akut myeloid leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære effekt endpoint var forekomsten af bevist/sandsynlig IFIs bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt panel under on-treatment perioden. Et andet vigtigt endpoint var forekomsten af bevist/sandsynlig IFIs ved 100 dages post-randomisering. Ny diagnose af AML var de mest almindelige underliggende vilkår (435/602, [72%]). Gennemsnitlig varighed af behandling var 29 dage for posaconazol og 25 dage for fluconazol/itraconazol.

I begge forebyggende undersøgelser var aspergillose den mest almindelige gennembrydende infektion. Se tabel 5 og 6 for resultater fra begge undersøgelser. Der var færre gennembrydende *Aspergillus* infektioner hos patienter, der fik posaconazol forebyggende sammenlignet med kontrolpatienter.

**Tabel 5.** Resultater fra kliniske undersøgelser i forebyggelse af invasive svampeinfektioner.

Undersøgelse	Posaconazol	Kontrol <sup>a</sup>	P-Værdi
<b>Patientandel (%) med bevist/sandsynlig IFIs</b>			
<b>On-treatment periode<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009

316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Fixed-time periode<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

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

d: Alle randomiseret

e: Alle behandlet

**Tablet 6.** Resultater fra kliniske undersøgelser i forebyggelse af invasive svampeinfektioner.

<b>Patientandel (%) med bevisst/sandsynlig Aspergillosis</b>			
<b>On-treatment periode<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)	
<b>Fixed-time periode<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26 /298 (9)	
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)	

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

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

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

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

d: Alle randomiseret

e: Alle behandlet

I undersøgelse 1899 blev et signifikant fald i alle årsager til dødelighed til fordel for posaconazol observeret [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p=0,048]. Baseret på Kaplan-Meier estimater, var sandsynligheden for at overleve frem til dag 100 efter randomisering signifikant højere for modtagere af posaconazol; denne overlevelsesbenefit blev demonstreret da analysen betragtede alle dødsårsager (P=0,0354) såvel som IFI-relateret død (P=0,0209).

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

#### Erfaring med pædiatriske patienter

Seksten patienter fra 8-17 år blev behandlet med 800 mg/dag i en undersøgelse for invasive svampeinfektioner. Baseret på tilgængelige data fra 16 af disse pædiatriske patienter, synes sikkerhedsprofilen at være tilsvarende til patienter  $\geq$  18 år.

Derudover modtog tolv patienter fra 13-17 år 600 mg/dag for forebyggelse af invasive svampeinfektioner (Undersøgelserne 316 og 1899). Sikkerhedsprofilen i disse patienter  $<$  18 år synes tilsvarende sikkerhedsprofilen observeret hos voksne. Baseret på farmakokinetiske data i 10 af disse pædiatriske patienter, synes den farmakokinetiske profil at være tilsvarende patienter  $\geq$  18 år.

Sikkerhed og effekt ved behandling af børn under 18 år er endnu ukendt.

#### Elektrokardiogramundersøgelser

Fra 173 raske forsøgspersoner, mænd og kvinder mellem 18 og 85 år, blev der før og efter indgift af posaconazol (400 mg to gange dagligt med et fedtrigt måltid) indsamlet flere tidsmæssigt

sammenlignelige EKG'er over en 12 timers periode. Der blev ikke observeret klinisk relevante forandringer i gennemsnitlig QTc (Fridericia) intervallet i forhold til baseline.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Posaconazol absorberes med en median  $t_{\max}$  på 3 timer (patienter, der har indtaget føde). Posaconazol udviser lineær kinetik efter enkeltdosis og flergangsdosering af op til 800 mg indtaget med et fedtrigt måltid. Der ses ingen yderligere stigning i eksponering ved indgift af doser over 800 mg dagligt til patienter og raske forsøgspersoner. Under faste steg AUC mindre end i forhold til doser over 200 mg. I fastende raske forsøgspersoner gav en opdeling af den totale daglige dosis (800 mg) på 200 mg fire gange dagligt sammenlignet med 400 mg to gange dagligt en 58 % øget eksponering for posaconazol over 48 timer.

### Virkning af føde på oral absorption hos raske forsøgspersoner

AUC for posaconazol er ca. 2,6 gange større ved indgift sammen med et ikke fedtrigt måltid eller sammen med ernæringstilskud (14 gram fedt) og 4 gange større ved indgift med et fedtrigt måltid (~ 50 gram fedt) i forhold til faste. Posaconazol skal indgives sammen med et måltid eller ernæringstilskud (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Posaconazol absorberes langsomt og elimineres langsomt med et stort tilsyneladende fordelingsvolumen (1.774 liter), og proteinbindingen, hovedsagelig til serum albumin, er høj (> 98 %).

### Metabolisme

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

### Elimination

Posaconazol udskilles langsomt med en gennemsnitlig halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 35 timer (20 - 66 timer). Efter indgift af  $^{14}\text{C}$ -posaconazol, genfandt radioaktiviteten hovedsagelig i fæces (77 % af den radioaktivt mærkede dosis) heraf hovedparten som uforandret lægemiddel (66 % af den radioaktivt mærkede dosis). Den renale udskillelse er begrænset med 14 % af den radioaktivt mærkede dosis udskilt i urinen (< 0,2 % af den radioaktivt mærkede dosis er uforandret lægemiddel). Steady-state opnås efter 7 til 10 dages flergangsdosering.

### Farmakokinetik i specielle patientgrupper

#### *Børn (< 18 år)*

Efter indgift af 800 mg posaconazol dagligt fordelt på flere doser til behandling af invasive svampeinfektioner, svarede de gennemsnitlige dalplasmakoncentrationer fra 12 patienter i alderen 8 - 17 år (776 ng/ml) til koncentrationerne fra 194 patienter i alderen 18 - 64 år (817 ng/ml). Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra børn under 8 år. I undersøgelserne for forebyggelse var steady-state middelværdien for den gennemsnitlige posaconazol koncentration ( $C_{av}$ ) blandt ti unge (13-17 år) tilsvarende sammenlignelig med  $C_{av}$  opnået hos voksne ( $\geq 18$  år).

#### *Køn*

Posaconazols farmakokinetik er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

#### *Ældre ( $\geq 65$ år)*

En stigning i  $C_{\max}$  (26 %) og AUC (29 %) kunne påvises i ældre (24 personer  $\geq 65$  år) i forhold til yngre (24 personer 18 - 45 år). Sikkerhedsprofilen af posaconazol mellem de unge og ældre patienter, var endvidere tilsvarende i kliniske effekt undersøgelser.

#### *Race*

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

Efter indgift af enkelt dosis, sås ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved let og moderat nedsat nyrefunktion ( $n=18$   $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); dosisjustering er således ikke nødvendig. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) var AUC for posaconazol meget variabel [ $> 96$  % CV (varianskoefficient)] sammenlignet med andre grupper med nyrelidelse [ $< 40$  % CV]. Da posaconazol imidlertid ikke i signifikant grad udskilles renalt, forventes ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved svært nedsat nyrefunktion, og der anbefales ingen dosisjustering. Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse.

#### *Nedsat leverfunktion*

I en undersøgelse med få patienter ( $n=12$ ) med nedsat leverfunktion var der en øget eksponering forbundet med en forlænget halveringstid hos patienter med nedsat leverfunktion (26,6, 35,3, og 46,1 timer for henholdsvis let, moderat og alvorligt nedsat leverfunktion sammenlignet med 22,1 timer for personer med normal leverfunktion). Der kan forventes en ca. 2 gange stigning i steady-state AUC hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion. På grund af de begrænsede farmakokinetiske data fra patienter med nedsat leverfunktion bør posaconazol ordineres med forsigtighed til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, da den forlængede halveringstid kan føre til øget eksponering.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Som for andre antimykotiske azolderivater sås i toksicitetsundersøgelser med gentagen dosering af posaconazol effekt som følge af hæmningen af steroidhormonsyntesen. Binyrebarkhæmmende effekt blev observeret i toksicitetsundersøgelser hos rotter og hunde ved eksponering svarende til eller større end den, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker.

Neuronal phospholipidose forekom hos hunde behandlet i  $\geq 3$  måneder ved lavere systemisk eksponering end den, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker. Denne effekt blev ikke set i aber behandlet i et år. I tolv måneders neurotoksicitetsundersøgelser hos hunde og aber blev der ikke fundet påvirkning af det centrale eller perifere nervesystem ved systemisk eksponering større end den, der opnås terapeutisk.

Pulmonal phospholipidose førende til dilatation og obstruktion af alveolerne blev observeret i en 2 års undersøgelse hos rotter. Disse fund indikerer ikke nødvendigvis et potentiale for funktionelle forandringer hos mennesker.

Der blev ikke konstateret effekt på elektrokardiogram, inklusive QT og QTc intervaller, i en sikkerhedsfarmakologisk undersøgelse med gentagen dosering til aber ved 4,6 gange større systemisk eksponering end den, der opnås ved terapeutiske doser i mennesker. Ekkokardiografi viste ingen tegn på hjerteinsufficiens. I en sikkerhedsfarmakologisk undersøgelse med gentagen dosering til rotter ved en systemisk eksponering 1,4 gange større end den, der opnås terapeutisk. Forhøjet systolisk og arterielt blodtryk (op til 29 mmHg) blev målt hos rotter og aber ved systemisk eksponering på henholdsvis 1,4 gange og 4,6 gange den, der opnås med terapeutiske doser.

Der er udført undersøgelser af reproduktion samt peri- og postnatal udvikling hos rotter. Ved lavere eksponering end den, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker, forårsagede posaconazol skeletforandringer og misdannelser, dystoki, forlænget drægtighedsperiode, reduceret gennemsnitlig kuldstorrelse og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posaconazol embryotoksisk ved eksponering større end den, der opnås med terapeutiske doser. Som det ses ved andre antimykotiske azolderivater, menes effekten på reproduktionen at være en følge af den terapeutiske hæmning af steroidhormonsyntesen.

Posaconazol var ikke genotoksisk i *in vitro* og *in vivo* undersøgelser. Carcinogenicitetsundersøgelser viste ingen særlig risiko for mennesker.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

Polysorbat 80  
Simeticon  
Natriumbenzoat (E211)  
Natriumcitratdihydrat  
Citronsyremonohydrat  
Glycerol  
Xanthangummi  
Flydende glucose  
Titandioxid (E171)  
Kunstig kirsebærearoma indeholdende benzylalcohol og propylenglycol  
Renset vand

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet beholder: 2 år

Efter første åbning af beholderen: 4 uger.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke nedfryses.

### **6.5 Emballage (art og indhold)**

105 ml oral suspension i en 123 ml flaske (brunt glas type IV) lukket med børnesikret plastlåg (polypropylen) samt en måleske (polystyren) med 2 inddelinger: 2,5 ml og 5 ml.

### **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/05/321/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

25. oktober 2005

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på det europæiske lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg



**BILAG II**

- A. FREMSTILLER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE  
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**A. FREMSTILLER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Schering-Plough S.A., 2, rue Louis Pasteur; 14200 Hérouville St Clair, Frankrig

**B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

#### A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**FLASKE (Ydre karton)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Posaconazole SP 40 mg/ml oral suspension  
posaconazol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml oral suspension indeholder 40 mg posaconazol.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også flydende glucose.  
Se indlægsseddel for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 flaske med 105 ml oral suspension  
Måleske

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

Oral anvendelse  
Omrystes godt før brug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato  
Eventuelt resterende lægemiddel skal kasseres 4 uger efter åbning af flasken.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/05/321/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Posaconazole SP

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKE (Flaskeetiket)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Posaconazole SP 40 mg/ml oral suspension  
posaconazol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml oral suspension indeholder 40 mg posaconazol.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også flydende glucose.  
Se indlægsseddel for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 flaske med 105 ml oral suspension  
Måleske

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

Oral anvendelse  
Omrystes godt før brug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Eventuel medicinrest fire uger efter åbning af flasken skal kasseres.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/05/321/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**



Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Posaconazole SP 40 mg/ml oral suspension posaconazol

Læs hele denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Posaconazole SP til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Posaconazole SP
3. Sådan skal De tage Posaconazole SP
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

### 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Posaconazole SP hører til en gruppe af lægemidler, som kaldes triazolsvampemidler. Disse lægemidler anvendes til at forhindre samt behandle en lang række svampeinfektioner. Posaconazole SP virker ved at dræbe eller stoppe væksten af nogle af de typer svampe, som kan forårsage infektioner i mennesker.

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

- Infektioner fremkaldt af svampe af *Aspergillus* arten, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkelig med et af anti-svampemidlerne amphotericin B eller itraconazol eller hvis De har måtte stoppe behandlingen med disse midler;
- Infektioner fremkaldt af svampe af *Fusarium* arten hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkelig med amphotericin B eller hvis De har måtte stoppe behandlingen med dette middel;
- Infektioner fremkaldt af svampe som medfører en tilstand der kaldes chromoblastomykose og/eller mycetoma, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkelig med itraconazol eller hvis De har måtte stoppe behandlingen med dette middel;
- Infektioner fremkaldt af svampe der kaldes *Coccidioides*, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkelig med et eller flere af lægemidlerne amphotericin B, itraconazol og fluconazol eller hvis De har måtte stoppe behandlingen med disse midler;
- Infektioner i munden eller svælget (kendt som trøske) forårsaget af svampe kaldet *Candida*, som er initiale infektioner.

Posaconazole SP kan anvendes til at forhindre svampeinfektioner hos patienter, hvis immunforsvar kan være svækket som følge af anden medicin eller andre sygdomme.

### 2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE POSACONAZOLE SP

#### Tag ikke Posaconazole SP

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for posaconazol eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis De anvender lægemidler, som indeholder sekalealkaloider (anvendes til behandling af migræne). Posaconazol kan øge koncentrationen af disse lægemidler i blodet, hvilket kan føre til alvorlig nedsættelse af blodgennemstrømningen i dele af kroppen og dermed ødelæggelse af vævet.

- hvis De tager nogle af følgende lægemidler. Posaconazol kan øge koncentrationen af disse lægemidler i blodet, hvilket kan føre til meget alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen:
  - terfenadin (anvendes til behandling af allergier)
  - astemizol (anvendes til behandling af allergier)
  - cisaprid (anvendes til behandling af maveproblemer)
  - pimoqid (anvendes til behandling af symptomer ved Tourettes sygdom)
  - halofantrin (anvendes til behandling af malaria)
  - chinidin (anvendes til behandling af unormal hjerterytme)
- hvis De tager simvastatin, lovastatin, atorvastatin og visse lignende lægemidler (kaldet HMG-CoA reductasehæmmere eller statiner), som bruges til at behandle højt cholesterolniveau i blodet.

Læs afsnittet ”Brug af anden medicin” for information om andre lægemidler, som kan reagere med Posaconazole SP.

### Vær ekstra forsigtig med at tage Posaconazole SP

Spørg Deres læge eller apotek til råds, før De tager nogen form for medicin. I tillæg til de lægemidler, som er nævnt ovenfor, som ikke må tages med posaconazol på grund af risiko for hjerterytmeforstyrrelser, er der andre lægemidler, som indebærer risiko for rytmeproblemer, som kan være større, når de tages med posaconazol. Vær sikker på, at De fortæller Deres læge om alle de lægemidler, De tager (receptpligtige eller ej).

Fortæl Deres læge:

- Hvis De nogen sinde har haft en allergisk reaktion over for medicin af azol eller triazol typen. Disse er ketoconazol, fluconazol, itaconazol og voriconazol.
- Hvis De har eller har haft problemer med leveren. Måske er det nødvendigt at De får taget særlige blodprøver mens De anvender Posaconazole SP.
- Hvis De har eller har haft problemer med nyrerne og tager medicin, som virker på nyrerne.
- Hvis De udvikler alvorlig diarre eller kaster op, da disse forhold kan begrænse effektiviteten af Posaconazole SP.
- Hvis De nogen sinde har fået at vide, at De har haft en af følgende tilstande:
  - Påvisning af en unormal hjerterytme (ved EKG) i form af et såkaldt forlænget QTc interval.
  - En svaghed i hjertemusklens eller hjertesvigt.
  - Meget langsomme hjerteslag.
  - En hvilken som helst hjerterytmeforstyrrelse.
  - Et problem med indholdet af kalium, magnesium eller calcium i Deres blod.

Bemærk at Posaconazole SP kun må anvendes af voksne (over 18 år).

### Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Se de ovenfor nævnte typer medicin, som ikke må anvendes mens De tager Posaconazole SP.

Der er anden medicin som af og til kan anvendes samtidigt med at De tager Posaconazole SP, men hvor det kan være nødvendigt at være forsigtig.

Visse lægemidler kan øge (muligvis øge risikoen for bivirkninger) eller nedsætte (muligvis forårsage manglende effekt) koncentrationen af posaconazol i blodet.

Lægemidler, der kan nedsætte koncentrationen af posaconazol i blodet, inkluderer:

- Rifabutin og rifampicin (anvendt til behandling af visse infektioner). Hvis De allerede er i behandling med rifabutin er det nødvendigt at Deres blodtal og nogle mulige bivirkninger over for rifabutin bliver overvåget.
- Nogle lægemidler anvendt til at behandle eller forhindre krampeanfald, såsom fenytoin, carbamazepin, fenobarbital, primidon.
- Efavirenz, der anvendes til behandling af HIV infektion.

- Lægemidler anvendt til at nedsætte mavesyre såsom cimetidin og ranitidin eller omeprazol og lignende lægemidler, kaldet protonpumpe hæmmere.

Posaconazole SP kan øge (muligvis øge risikoen for bivirkninger) koncentrationen i blodet af nogle andre lægemidler. Disse inkluderer:

- Vincristin, vinblastin og andre vinca alkaloider (anvendt i cancerbehandling)
- Ciclosporin (anvendt i transplanteringskirurgi)
- Tacrolimus og sirolimus (anvendt i transplanteringskirurgi)
- Rifabutin (anvendt til behandling af visse infektioner)
- Lægemidler kaldet proteasehæmmere anvendt i HIV behandling (inklusive lopinavir og atazanavir, der gives sammen med ritonavir) og non nukleosid reverse transcriptase hæmmere (NNRTIs)
- Midazolam, triazolam, alprazolam og nogle lignende lægemidler kaldet benzodiazepiner (anvendt som beroligende eller muskelafslappende midler)
- Diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin og nogle af de andre lægemidler kaldet calcium blokkere (anvendt til behandling af højt blodtryk)
- Digoxin (anvendt til behandling af hjertesvigt)
- Sulfonylurinstoffer såsom glipizid (anvendt til behandling af højt blodsukker)

#### **Brug af Posaconazole SP sammen med mad og drikke**

Hver dosis Posaconazole SP bør indtages sammen med mad eller et ernæringstilskud, hvis De ikke er i stand til at indtage mad for at øge den orale optagelse. Læs afsnit 3.1 denne indlægsseddel for mere information om hvordan suspensionen skal indtages.

#### **Graviditet og amning**

Fortæl Deres læge hvis De er eller tror De er gravid før De begynder at tage Posaconazole SP. Brug ikke Posaconazole SP under graviditet, medmindre det er foreskrevet af Deres læge. Hvis De er kvinde, som kunne blive gravid, bør De anvende sikker prævention, mens De tager Posaconazole SP. Kontakt straks Deres læge, hvis De bliver gravid under behandling med Posaconazole SP.

Undlad amning under behandling med Posaconazole SP.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Der foreligger ingen oplysninger om virkningen af Posaconazole SP på evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Fortæl Deres læge, hvis De mærker nogen virkninger, der kan give Dem problemer med at køre bil eller anvende andre maskiner, såsom søvnighed eller sløret syn.

#### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Posaconazole SP**

Posaconazole SP indeholder cirka 1,75 g glucose per 5 ml suspension. De bør ikke tage denne medicin hvis De lider af en tilstand der hedder glucose-galactoseintolerans eller hvis det er nødvendigt at De holder regnskab med denne mængde af glucose af enhver anden årsag.

### **3. SÅDAN SKAL DE TAGE POSACONAZOLE SP**

Posaconazole SP bør altid tages i nøje overensstemmelse med Deres læges instruktioner. Deres læge vil følge virkningen og Deres tilstand for at bestemme hvor længe Posaconazole SP skal tages og om det er nødvendigt at ændre Deres daglige dosis.

Indikation	Dosis
Behandling af refraktære svampeinfektioner	Tag 400 mg (to 5 ml teskefulde) suspension to gange dagligt med mad eller med et ernæringstiskud, hvis De ikke er i stand til at indtage føde. Hvis De ikke er i stand til at indtage føde eller ernæringstiskud, vil Deres læge ordinere 200 mg (en 5 ml teskefuld) fire gange dagligt.
Initial behandling af trøske	Tag på den første behandlingsdag 200 mg (en 5 ml teskefuld) en gang. Tag, efter den første dag, 100 mg (2,5 ml) en gang dagligt med mad eller et ernæringstiskud, hvis De ikke er i stand til at indtage føde.
Forhindring af alvorlige svampeinfektioner	Tag 200 mg (en 5 ml teskefuld) tre gange dagligt med mad eller et ernæringstiskud, hvis De ikke er i stand til at indtage føde.

#### Hvis De har taget for mange Posaconazole SP

Hvis De er bekymret for, at De kan have taget for meget, kontakt straks Deres læge eller sundhedspersonalet.

#### Hvis De har glemt at tage Posaconazole SP

Hvis De har glemt en dosis, så tag den så snart De husker det og fortsæt som før. Hvis det imidlertid næsten er tid for Deres næste dosis så tag Deres dosis til tiden. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

## 4. BIVIRKNINGER

Posaconazole SP kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### Almindelige bivirkninger (forekommer hos mindst 1 ud af 100 personer) er:

Hovedpine, svimmelhed, følelsesløshed eller prikken  
 Søvnighed  
 Kvalme (føle sig eller være dårlig), appetitløshed, mavesmerte, diarré, mavebesvær, opkastning, luft i maven, mundtørhed  
 Unormale leverfunktionstests  
 Udslæt  
 Slaphed, træthed  
 Et fald i antallet af hvide blodlegemer (som kan øge risikoen for infektioner)  
 Feber  
 Unormale koncentrationer af salte i blodet.

#### Usædvanlige bivirkninger (forekommer hos mindst 1 ud af 1.000 personer) er:

Blodmangel, lavt antal af celler som kaldes blodplader som hjælper blodet med at størkne, lavt antal af visse typer hvide blodceller, forstørrelse af lymfeknuder  
 Allergisk reaktion  
 Højt indhold i blodet af glucose  
 Føle- eller bevægelsesforstyrrelser, tremor, krampeanfald  
 Forstyrrelser i hjerterytmen inklusive meget hurtige hjerteslag (palpitationer), unormale fund ved hjerteundersøgelser (som EKG'er, der viser hjerterytme)  
 Højt eller lavt blodtryk  
 Betændelse i bugspytkirtlen  
 Betændelse i lever, leverskader, gulsot (gulfarvning af huden eller øjnene)  
 Problemer med nyrefunktionen, nyresvigt  
 Menstruationsforstyrrelser  
 Sløret syn  
 Hårtab, kløen  
 Sår i munden

Skælven, generel følelse af utilpashed eller svaghed  
Spredte smerter i kroppen, inklusive i muskler og led, rygsmerter  
Væskeophobning, ændring i medicin niveau.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mindst 1 ud af 10.000 personer) er:

Lungebetændelse og andre lungeskader  
Lavt antal af alle blodlegemer, blodstørkningsforstyrrelser, blødning  
Alvorlige allergiske reaktioner, inklusive udbredt blæredannende udslæt og afskallende hud  
Nedsat funktion af binyrerne  
Ændret hjernefunktion, besvimelse  
Pludselige ændringer i adfærd, problemer med at tænke og tale  
Smerte, slaphed, følelsesløshed eller snurren i armen eller benet  
Depression  
Dobbeltsyn, en blind eller mørk plet i synsfeltet  
Høreproblemer  
Nedsat hjertefunktion eller hjerteanfald, forstyrret hjerterytme  
Slagtilfælde, størket blod i hjerne, lemmer eller lunger  
Blødning i tarmen  
Betændelse i eller svigt af leveren, der sjældent fører til dødsfald  
Forstørrelse af både lever og milt, lever ømhed  
Blæredannende udslæt, store blålige misfarvninger af huden forårsaget af blødning under huden  
Betændelse af nyrerne  
Brystsmerte  
Hævelser i ansigt eller af tunge.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## 5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke nedfryses.

Brug ikke Posaconazole SP efter den udløbsdato, der står på etiketten. Udløbsdatoen (Exp) er til den sidste dag i den nævnte måned.

Hvis De fire uger efter åbning af flasken har en rest af suspensionen tilbage, skal De ikke anvende denne medicinrest. Aflever venligst flasken med medicinresten på apoteket.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Posaconazole SP indeholder

- Aktivt stof: posaconazol. Hver milliliter oral suspension indeholder 40 milligram posaconazol.
- Øvrige indholdsstoffer i suspensionen: polysorbat 80, simeticon, natriumbenzoat (E211), natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, glycerol, xanthangummi, flydende glucose, titaniumdioxid (E171), kunstig kirsebæraroma med benzylalkohol og propylenglycol, og rensset vand.

## Udseende og pakningsstørrelser

Posaconazole SP er en hvid, 105 ml oral suspension med kirsebæraroma, der er pakket i brune glasflasker. En måleske leveres med hver flaske til afmåling af 2,5 ml og 5 ml doser af den orale suspension.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

### Indehaver af markedsføringstilladelsen:

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Belgien

### Fremstiller:

SP S.A.  
2, rue Louis Pasteur  
F-14200 Hérouville St Clair  
Frankrig

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Posaconazole SP, skal De henvende dig til den lokale repræsentant:

### **België/Belgique/Belgien**

Rue de Stalle/Stallestraat 73  
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

Rue de Stalle 73  
B-1180 Bruxelles/Brüssel  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

### **България**

Ийст Парк Трейд Център  
Бул. „Н.Й.Вапцаров” 53А, ет. 2  
BG-София 1407  
Тел.: +359 2 806 3030

### **Magyarország**

Alkotás u. 53.  
H-1123 Budapest  
Tel.: +36 1 457-8500

### **Česká republika**

Na Příkopě 25  
CZ-110 00 Praha 1  
Tel: +420 221771250

### **Malta**

168 Christopher Street  
MT-VLT02 Valletta  
Tel: + 356-21 23 21 75

### **Danmark**

Lautrupbjerg 2  
DK-2750 Ballerup  
Tlf: + 45-44 39 50 00

### **Nederland**

Maarssenbroeksedijk 4  
NL-3542 DN Utrecht  
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

### **Deutschland**

Thomas-Dehler-Straße 27  
D-81737 München  
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

### **Norge**

Pb. 398  
N-1326 Lysaker  
Tlf: + 47 67 16 64 50

### **Eesti**

Järvevana tee 9  
EE-11314 Tallinn  
Tél: +372 654 96 86

### **Österreich**

Am Euro Platz 2  
A-1120 Wien  
Tel: + 43-(0) 1 813 12 31

**Ελλάδα**

Αγίου Δημητρίου 63  
GR-174 55 Αλμους  
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

**España**

Km. 36, Ctra. Nacional I  
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid  
Tel: + 34-91 848 85 00

**France**

92 rue Baudin  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

**Ireland**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW  
Tel: +44-(0)1 707 363 636

**Ísland**

Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: + 354 535 70 00

**Italia**

Via fratelli Cervi snc,  
Centro Direzionale Milano Due  
Palazzo Borromini  
I-20090 Segrate (Milano)  
Tel: + 39-02 21018.1

**Κύπρος**

Οδός Αγίου Νικολάου, 8  
CY-1055 Λευκωσία  
Τηλ: +357-22 757188

**Latvija**

Bauskas 58a -401  
Rīga, LV-1004  
Tel: + 371-7 21 38 25

**Lietuva**

Kęstučio g. 65/40  
LT-08124 Vilnius  
Tel. + 370 52 101868

**Polska**

Ul. Taśmowa 7  
PL-02-677 Warszawa  
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

**Portugal**

Rua Agualva dos Açores 16  
P-2735-557 Agualva-Cacém  
Tel: +351-21 433 93 00

**România**

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,  
Băneasa Center, et. 8, sector 1  
RO-013682 București  
Tel. + 40 21 233 35 30

**Slovenija**

Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 01 3004070

**Slovenská republika**

Strakova 5  
SK-811 01 Bratislava  
Tel. + 421 (2) 5920 2712

**Suomi/Finland**

PL 86/PB 86  
FIN-02151 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

**Sverige**

Box 6185  
S-102 33 Stockholm  
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

**United Kingdom**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW - UK  
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den**

De kan finde yderligere information om Posaconazole SP på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.