

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Posaconazol AHCL 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 40 mg Posaconazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält etwa 1,75 g Glucose pro 5 ml Suspension.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 5,2 mg Propylenglycol (E1520) pro 5 ml Suspension.

Dieses Arzneimittel enthält 11,4 mg Natriumbenzoat (E211) pro 5 ml Suspension.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,114 mg Benzoesäure (E210) pro 5 ml Suspension.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weiß bis gebrochen weiß, frei fließende Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Posaconazol AHCL Suspension zum Einnehmen ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Pilzerkrankungen bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1):

- Invasive Aspergillose bei Patienten, deren Erkrankung therapierefraktär gegenüber Amphotericin B oder Itraconazol ist bzw. bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen diese Arzneimittel haben;
- Fusariose bei Patienten, deren Erkrankung therapierefraktär gegenüber Amphotericin B ist bzw. bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen Amphotericin B haben;
- Chromoblastomykose und Myzetom bei Patienten, deren Erkrankung therapierefraktär gegenüber Itraconazol ist bzw. bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen Itraconazol haben;
- Kokzidioidomykose bei Patienten, deren Erkrankung therapierefraktär gegenüber Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol ist bzw. bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen diese Arzneimittel haben;
- Oropharyngeale Candidose: Als Therapie der ersten Wahl bei Patienten, die eine schwere Erkrankung haben oder immunsupprimiert sind und bei denen ein schwaches Ansprechen auf eine topische Therapie erwartet wird.

Ein Nichtansprechen auf die Therapie ist definiert als Progression der Infektion oder Ausbleiben einer Besserung nach mindestens 7 Tagen unter einer vorangegangenen wirksamen antimykotischen Therapie in therapeutischer Dosierung.

Posaconazol AHCL Suspension zum Einnehmen ist bei folgenden Patienten auch zur Prophylaxe invasiver Pilzerkrankungen angezeigt:

- Patienten, die eine Remissions-induzierende Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischen Syndromen (MDS) erhalten, die erwartungsgemäß zu einer längerfristigen Neutropenie führt, und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzerkrankungen besteht;
- Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), die eine Hochdosis-

Immunsuppressions-Therapie bei einem Graft-versus-Host-Syndrom (GVHD) erhalten und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzkrankungen besteht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Pilzinfektionen oder bei der Anwendung supportiver Behandlungsmaßnahmen bei Hochrisiko-Patienten, bei denen Posaconazol zur Prophylaxe angezeigt ist, einzuleiten.

Keine Austauschbarkeit zwischen Posaconazol AHCL Suspension zum Einnehmen und Posaconazol Tabletten oder Posaconazol magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Posaconazol Suspension zum Einnehmen ist nur für Erwachsene (≥ 18 Jahre alt) indiziert.

Die Suspension zum Einnehmen ist weder mit der Tablette noch mit dem magensaftresistenten Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen austauschbar aufgrund der Unterschiede hinsichtlich Häufigkeit der Anwendung, Einnahme mit Nahrung und erreichter Plasmakonzentration des Arzneimittels. Daher sind die speziellen Dosierungshinweise jeder Darreichungsform zu beachten.

Dosierung

Posaconazol ist auch als 100 mg magensaftresistente Tablette, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 300 mg magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar. Posaconazol Tabletten erreichen im Allgemeinen höhere Plasmaspiegel des Wirkstoffs als die Posaconazol Suspension zum Einnehmen, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Deshalb sind die Tabletten die bevorzugte Darreichungsform gegenüber der Suspension zum Einnehmen, um die Plasmakonzentrationen zu optimieren.

Die empfohlene Dosierung ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen entsprechend dem Anwendungsgebiet

Anwendungsgebiet	Dosis und Therapiedauer (siehe Abschnitt 5.2)
Therapierefraktäre invasive Pilzkrankungen (IFI)/Patienten mit IFI und Unverträglichkeit gegen eine First-Line-Therapie	200 mg (5 ml) viermal täglich. Alternativ können Patienten, die Mahlzeiten und Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen können, 400 mg (10 ml) zweimal täglich während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder einer Nahrungsergänzungsmittel-Zufuhr einnehmen. Die Therapiedauer richtet sich nach der Schwere der Grunderkrankung, der Erholung von einer Immunsuppression und dem klinischen Ansprechen.
Oropharyngeale Candidose	Einleitungsdosis von 200 mg (5 ml) einmal täglich am ersten Tag, dann 100 mg (2,5 ml) einmal täglich für 13 Tage. Jede Dosis Posaconazol AHCL wird während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder bei Patienten, die keine Mahlzeit zu sich nehmen können, nach einer Nahrungsergänzungsmittel-Zufuhr eingenommen, um die Resorption zu erhöhen und eine ausreichende Exposition zu gewährleisten.

Prophylaxe invasiver Pilzerkrankungen	200 mg (5 ml) dreimal täglich. Jede Dosis Posaconazol AHCL wird während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder bei Patienten, die keine Mahlzeit zu sich nehmen können, nach einer Nahrungsergänzungsmittel-Zufuhr eingenommen, um die Resorption zu erhöhen und eine ausreichende Exposition zu gewährleisten. Die Therapiedauer richtet sich nach der Erholung von einer Neutropenie oder Immunsuppression. Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischen Syndromen sollte die Prophylaxe mit Posaconazol AHCL mehrere Tage vor dem erwarteten Auftreten einer Neutropenie starten und über 7 Tage fortgesetzt werden, nachdem die Neutrophilenzahl über 500 Zellen pro mm ³ angestiegen ist.
---------------------------------------	--

Besondere Bevölkerungsgruppen

Nierenfunktionsstörung

Im Falle einer Nierenfunktionsstörung ist keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Posaconazol zu erwarten und es wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die begrenzt vorliegenden Daten zur Auswirkung einer Leberfunktionsstörung (einschließlich einer chronischen Lebererkrankung mit Child-Pugh-C-Klassifikation) auf die Pharmakokinetik von Posaconazol zeigen zwar einen Anstieg der Plasmaexposition im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Leberfunktion, sie weisen jedoch nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung hin (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aufgrund der möglicherweise höheren Plasmaexposition ist Vorsicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Posaconazol Suspension zum Einnehmen sind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Für die pädiatrische Population stehen zwei andere orale Darreichungsformen zur Verfügung, das Posaconazol magensaftresistente Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und die Posaconazol Tabletten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Suspension zum Einnehmen muss vor der Anwendung gut geschüttelt werden. Flaschen mit sichtbaren Niederschlägen sind mindestens 10 Sekunden lang kräftig zu schütteln.

Für die Erstbehandlung der invasiven Aspergilose sind andere Posaconazol-haltige Formulierungen auf dem Markt erhältlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit den CYP3A4-Substraten Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin oder Chinidin, da dies zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Arzneimittel führen kann, was wiederum zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls und selten zum Auftreten von Torsade de Pointes führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit den HMG-CoA-Reduktase-Hemmern Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Venetoclax während des Therapiebeginns und der Aufdosierungsphase bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Es liegen keine Informationen zu einer Kreuzempfindlichkeit von Posaconazol und anderen Antimykotika vom Azoltyp vor. Bei der Verordnung von Posaconazol an Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber anderen Azol-Antimykotika ist Vorsicht geboten.

Hepatotoxizität

Hepatische Reaktionen (z. B. ein leichter bis mäßiger Anstieg der Werte für ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und/oder klinische Hepatitis) wurden unter der Therapie mit Posaconazol beschrieben. Erhöhte Leberfunktionswerte waren nach Absetzen der Therapie im Allgemeinen reversibel und normalisierten sich in einigen Fällen ohne Therapieunterbrechung. Selten wurde über schwerere hepatische Reaktionen mit letalem Ausgang berichtet.

Posaconazol ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung und der Möglichkeit höherer Posaconazol-Plasmaspiegel bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Überwachung der Leberfunktion

Leberfunktionstests sind zu Beginn und während der Posaconazol-Therapie durchzuführen. Patienten, bei denen es im Verlauf der Therapie mit Posaconazol zu einer Veränderung der Leberfunktionswerte kommt, müssen routinemäßig hinsichtlich des Auftretens einer schwereren Leberschädigung überwacht werden. Zur Beurteilung müssen Leberfunktionstests (insbesondere zur Bestimmung von Leberfunktionswerten und Bilirubin) durchgeführt werden. Ein Absetzen von Posaconazol ist zu erwägen, wenn klinische Anzeichen und Symptome auf die Entwicklung einer Lebererkrankung hinweisen.

QTc-Verlängerung

Unter der Behandlung mit einigen Azol-Antimykotika kam es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls. Posaconazol darf nicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die CYP3A4-Substrate sind und von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Posaconazol darf bei Patienten mit proarrhythmischen Faktoren wie den Folgenden nur mit Vorsicht angewendet werden:

- angeborene oder erworbene QTc-Verlängerung
- Kardiomyopathie, insbesondere bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie
- bestehende symptomatische Arrhythmien
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (andere als die in Abschnitt 4.3 Genannten).

Vor und während der Therapie mit Posaconazol sind Elektrolytstörungen – insbesondere wenn Kalium-, Magnesium- oder Calciumspiegel betroffen sind – zu überwachen und gegebenenfalls zu korrigieren.

Arzneimittelwechselwirkungen

Posaconazol hemmt CYP3A4 und ist nur unter bestimmten Umständen während der Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Midazolam und andere Benzodiazepine

Aufgrund des Risikos einer länger anhaltenden Sedierung und einer möglichen Atemdepression ist eine gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit einem Benzodiazepin, das über CYP3A4 (z. B. Midazolam, Triazolam, Alprazolam) metabolisiert wird, nur in Betracht zu ziehen, wenn es unbedingt notwendig ist. Eine Dosisanpassung für Benzodiazepine, die über CYP3A4 metabolisiert werden, ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).

Vincristin-Toxizität

Die gleichzeitige Anwendung von Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, mit Vincristin wurde mit Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Krampfanfällen, peripherer Neuropathie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion und paralytischem Ileus in Verbindung gebracht. Daher sollten Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, bei gleichzeitiger Anwendung von Vinca-Alkaloiden, einschließlich Vincristin, den Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternative Antimykotika-Therapie zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.5).

Venetoclax-Toxizität

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Posaconazol, mit dem CYP3A4-Substrat Venetoclax kann die Toxizität von Venetoclax erhöhen, einschließlich des Risikos für Tumorlysesyndrom (TLS) und Neutropenie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Für detaillierte

Empfehlungen ziehen Sie bitte die Fachinformation von Venetoclax heran.

Rifamycin-Antibiotika (Rifampicin, Rifabutin), Flucloxacillin, bestimmte Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon), Efavirenz und Cimetidin

Die Posaconazol-Konzentrationen können bei einer Kombination erheblich vermindert sein; daher ist die gleichzeitige Anwendung mit Posaconazol zu vermeiden, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.5).

Lichtempfindlichkeitsreaktion

Posaconazol kann das Risiko einer Lichtempfindlichkeitsreaktion erhöhen. Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung Sonneneinstrahlung ohne ausreichenden Schutz durch Schutzkleidung und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) zu vermeiden.

Gastrointestinale Dysfunktion

Für Patienten mit schwerer gastrointestinaler Dysfunktion (wie z. B. schwerem Durchfall) liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Patienten mit schwerem Durchfall oder Erbrechen sollten bezüglich Durchbruch-Pilzinfektionen engmaschig überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 5,2 mg Propylenglycol (E1520) pro 5 ml Suspension.

Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 11,4 mg Natriumbenzoat (E211) pro 5 ml Suspension.

Benzoessäure

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,114 mg Benzoessäure (E210) pro 5 ml Suspension.

Glucose

Dieses Arzneimittel enthält etwa 1,75 g Glucose pro 5 ml Suspension. Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml Suspension, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Posaconazol

Posaconazol wird über die UDP-Glucuronidierung (Phase-2-Enzyme) metabolisiert und ist *in vitro* ein Substrat für den Efflux-Transporter P-Glycoprotein (Pgp). Daher können Inhibitoren (z. B. Verapamil, Ciclosporin, Chinidin, Clarithromycin, Erythromycin etc.) oder Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, bestimmte Antiepileptika etc.) dieser Eliminationswege die Plasmakonzentrationen von Posaconazol erhöhen bzw. vermindern.

Flucloxacillin

Flucloxacillin (ein CYP450-Induktor) kann die Konzentrationen von Posaconazol im Plasma verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Flucloxacillin sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

Rifabutin

Rifabutin (300 mg einmal täglich) reduzierte die C_{max} (maximale Plasmakonzentration) und die AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) von Posaconazol auf 57 % bzw. 51 %. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Rifabutin oder ähnlichen Induktoren (z. B. Rifampicin) ist zu vermeiden, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko. Zum Einfluss von Posaconazol auf die Rifabutin-Plasmaspiegel siehe auch Informationen weiter unten.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg einmal täglich) reduzierte die C_{\max} und die AUC von Posaconazol um 45 % bzw. 50 %. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Efavirenz ist zu vermeiden, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko.

Fosamprenavir

Die Kombination von Fosamprenavir mit Posaconazol kann zu einer verminderten Posaconazol-Plasmakonzentration führen. Sofern eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, wird eine engmaschige Überwachung hinsichtlich Durchbruch-Pilzinfektionen empfohlen. Eine wiederholte Dosisgabe von Fosamprenavir (700 mg zweimal täglich über 10 Tage) reduzierte die C_{\max} und die AUC von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg einmal täglich am ersten Tag, 200 mg zweimal täglich am zweiten Tag und danach 400 mg zweimal täglich über 8 Tage) um 21 % bzw. 23 %. Der Effekt von Posaconazol auf die Fosamprenavir-Spiegel ist bei der Gabe von Fosamprenavir mit Ritonavir nicht bekannt.

Phenytoin

Phenytoin (200 mg einmal täglich) reduzierte die C_{\max} und die AUC von Posaconazol um 41 % bzw. 50 %. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Phenytoin sowie ähnlichen Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon) ist zu vermeiden, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko.

H₂-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer

Bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol mit Cimetidin (400 mg zweimal täglich) wurden die Plasmakonzentrationen von Posaconazol (C_{\max} und AUC) aufgrund der geringeren Resorption, möglicherweise infolge einer verminderten Magensäureproduktion, um 39 % verringert. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und H₂-Rezeptorantagonisten ist, wenn möglich, zu vermeiden.

Gleichermaßen reduzierte sich die mittlere C_{\max} und AUC bei der Anwendung von 400 mg Posaconazol mit Esomeprazol (40 mg täglich) um 46 % bzw. 32 % im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von 400 mg Posaconazol. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit Protonenpumpenhemmern ist, wenn möglich, zu vermeiden.

Nahrung

Die Resorption von Posaconazol wird durch Nahrung signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wirkungen von Posaconazol auf andere Arzneimittel

Posaconazol ist ein potenter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten kann zu stark erhöhten Expositionen gegenüber CYP3A4-Substraten führen, wie durch die Wirkungen auf Tacrolimus, Sirolimus, Atazanavir und Midazolam nachfolgend beispielhaft beschrieben. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten, die intravenös angewendet werden, und die Dosis des CYP3A4-Substrats ist unter Umständen zu reduzieren. Wird Posaconazol gleichzeitig mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten angewendet, bei denen ein Anstieg der Plasmakonzentrationen mit inakzeptablen Nebenwirkungen verbunden sein kann, so sind die Plasmakonzentrationen des CYP3A4-Substrats und/oder die Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen und die Dosis ist nach Bedarf anzupassen. Mehrere der Interaktionsstudien wurden mit gesunden Probanden durchgeführt, bei denen eine höhere Exposition gegenüber Posaconazol auftritt, verglichen mit Patienten, die dieselbe Dosis erhielten. Die Auswirkung von Posaconazol auf CYP3A4-Substrate könnte bei Patienten etwas geringer sein als bei gesunden Probanden beobachtet, und es sind Unterschiede zwischen den Patienten aufgrund der unterschiedlichen Posaconazolexposition bei Patienten zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol kann die Wirkung auf die Plasmaspiegel der CYP3A4-Substrate auch bei einem einzigen Patienten in Anbetracht der großen Auswirkung von Nahrung auf die Posaconazolexposition variieren, es sei denn, Posaconazol wird auf eine streng standardisierte Weise mit der Nahrung verabreicht (siehe Abschnitt 5.2).

Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin und Chinidin (CYP3A4-Substrate)

Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin oder Chinidin ist kontraindiziert. Eine gleichzeitige Anwendung kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel und dadurch zu einer QTc-Verlängerung und in seltenen Fällen zum Auftreten von Torsade de Pointes führen (siehe Abschnitt 4.3).

Mutterkornalkaloide

Posaconazol kann die Plasmakonzentration von Mutterkornalkaloiden (Ergotamin und Dihydroergotamin) erhöhen, wodurch es zu Ergotismus kommen kann. Eine gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Mutterkornalkaloiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktasehemmer, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin)

Posaconazol kann die Plasmaspiegel von HMG-CoA-Reduktasehemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erheblich erhöhen. Die Behandlung mit diesen HMG-CoA-Reduktasehemmern sollte während der Behandlung mit Posaconazol unterbrochen werden, da erhöhte Spiegel mit einer Rhabdomyolyse in Zusammenhang gebracht wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Vinca-Alkaloide

Die meisten Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) sind CYP3A4-Substrate. Die gleichzeitige Anwendung von Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, mit Vincristin wurde mit schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4). Posaconazol kann die Plasmakonzentrationen von Vinca-Alkaloiden erhöhen, was zu Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann. Daher sollten Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, bei gleichzeitiger Anwendung von Vinca-Alkaloiden, einschließlich Vincristin, den Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternative Antimykotika-Therapie zur Verfügung steht.

Rifabutin

Posaconazol erhöhte die C_{max} und die AUC von Rifabutin um 31 % bzw. 72 %. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Rifabutin ist zu vermeiden, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko (siehe auch weiter oben die Informationen zum Einfluss von Rifabutin auf die Posaconazol-Plasmaspiegel). Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel wird eine sorgfältige Überwachung des Gesamtblutbilds und der Nebenwirkungen in Zusammenhang mit erhöhten Rifabutinwerten (z. B. Uveitis) empfohlen.

Sirolimus

Die wiederholte Einnahme von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (400 mg zweimal täglich für 16 Tage) erhöhte die C_{max} und die AUC von Sirolimus (2 mg Einzeldosis) bei gesunden Probanden durchschnittlich um das 6,7-Fache bzw. 8,9-Fache (Bereich 3,1- bis 17,5-fach). Die Wirkung von Posaconazol auf Sirolimus bei Patienten ist unbekannt, aber es wird erwartet, dass sie aufgrund der variablen Posaconazolexposition bei Patienten unterschiedlich ist. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit Sirolimus wird nicht empfohlen und sollte, wann immer möglich, vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung als unumgänglich angesehen wird, ist die Dosis von Sirolimus bei Beginn der Therapie mit Posaconazol stark zu reduzieren und eine sehr häufige Kontrolle der Talspiegel von Sirolimus im Vollblut durchzuführen. Die Sirolimuskonzentrationen sollten bei Beginn, während der gleichzeitigen Anwendung und bei Beendigung der Posaconazolbehandlung gemessen werden, mit entsprechender Anpassung der Sirolimus-Dosierung. Es ist zu beachten, dass sich das Verhältnis zwischen Talspiegel und AUC von Sirolimus während der gleichzeitigen Anwendung mit Posaconazol verändert. Demzufolge können Sirolimus-Talspiegel, die innerhalb des üblichen therapeutischen Bereichs liegen, zu sub-therapeutischer Exposition führen. Daher sollten Talspiegel angestrebt werden, die in den oberen Teil des üblichen therapeutischen Bereichs fallen, und klinischen Anzeichen und Symptomen, Laborparametern und Gewebebiopsien sollte besondere Beachtung geschenkt werden.

Ciclosporin

Bei herztransplantierten Patienten, die Ciclosporin in konstanter Dosierung erhielten, erhöhte die einmal tägliche Gabe von 200 mg Posaconazol-Suspension zum Einnehmen die Ciclosporin-Konzentrationen und machte Dosisreduktionen erforderlich. In klinischen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde über Fälle erhöhter Ciclosporin-Spiegel, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich

Nephrotoxizität, führten sowie über einen tödlich verlaufenen Fall einer Leukoenzephalopathie berichtet. Bei der Einleitung der Therapie mit Posaconazol bei Patienten, die bereits Ciclosporin erhalten, ist die Dosis von Ciclosporin zu reduzieren (z. B. auf etwa drei Viertel der aktuellen Dosis). Danach sollten die Ciclosporin-Spiegel im Blut bei gleichzeitiger Anwendung und beim Absetzen der Therapie mit Posaconazol sorgfältig kontrolliert und die Ciclosporin-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Tacrolimus

Posaconazol erhöhte die C_{\max} und die AUC von Tacrolimus (0,05 mg/kg Körpergewicht Einzeldosis) um 121 % bzw. 358 %. In klinischen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden klinisch signifikante Wechselwirkungen, die zu einer Hospitalisierung und/oder zum Absetzen von Posaconazol führten, beobachtet. Im Falle der Einleitung einer Therapie mit Posaconazol bei bereits bestehender Tacrolimus-Therapie ist die Dosis von Tacrolimus zu reduzieren (z. B. auf etwa ein Drittel der aktuellen Dosis). Danach sollte der Tacrolimus-Spiegel im Blut während der gleichzeitigen Anwendung und beim Absetzen von Posaconazol sorgfältig kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

HIV-Proteaseinhibitoren

Da HIV-Proteaseinhibitoren CYP3A4-Substrate sind, ist zu erwarten, dass Posaconazol die Plasmakonzentrationen dieser antiretroviralen Wirkstoffe erhöhen wird. Nach gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (400 mg zweimal täglich) mit Atazanavir (300 mg einmal täglich) für 7 Tage bei gesunden Probanden stiegen die C_{\max} und die AUC von Atazanavir durchschnittlich um das 2,6-Fache bzw. 3,7-Fache (Bereich 1,2- bis 26-fach). Nach gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (400 mg zweimal täglich) mit Atazanavir und Ritonavir (300/100 mg einmal täglich) für 7 Tage bei gesunden Probanden stiegen die C_{\max} und die AUC von Atazanavir durchschnittlich um das 1,5-Fache bzw. 2,5-Fache (Bereich 0,9- bis 4,1-fach). Die zusätzliche Gabe von Posaconazol zu einer Therapie mit Atazanavir oder mit Atazanavir und Ritonavir ging mit einem Anstieg der Bilirubinwerte im Plasma einher. Eine häufige Kontrolle auf Nebenwirkungen und Toxizität in Verbindung mit antiretroviralen Wirkstoffen, welche Substrate von CYP3A4 sind, wird während der gleichzeitigen Anwendung von Posaconazol empfohlen.

Midazolam und andere, durch CYP3A4 metabolisierte Benzodiazepine

In einer Studie mit gesunden Probanden erhöhte Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg einmal täglich für 10 Tage) die Exposition (AUC) gegenüber intravenösem Midazolam (0,05 mg/kg) um 83 %. In einer weiteren Studie bei gesunden Probanden erhöhte die wiederholte Anwendung von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg zweimal täglich über 7 Tage) die C_{\max} und die AUC von intravenösem Midazolam (0,4 mg Einzeldosis) um durchschnittlich das 1,3- bzw. 4,6-Fache (Bereich 1,7- bis 6,4-fach); Posaconazol-Suspension zum Einnehmen 400 mg zweimal täglich über 7 Tage erhöhte die C_{\max} und die AUC von intravenösem Midazolam um das 1,6- bzw. 6,2-Fache (Bereich 1,6- bis 7,6-fach). Beide Posaconazol-Dosierungen steigerten die C_{\max} und die AUC von oralem Midazolam (2 mg orale Einzeldosis) um das 2,2- bzw. 4,5-Fache. Zusätzlich verlängerte Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg oder 400 mg) die mittlere terminale Halbwertszeit von Midazolam von etwa 3-4 Stunden auf 8-10 Stunden während der gleichzeitigen Anwendung. Wegen des Risikos einer länger anhaltenden Sedierung wird empfohlen, Dosisanpassungen in Betracht zu ziehen, wenn Posaconazol begleitend mit einem Benzodiazepin verabreicht wird, das durch CYP3A4 metabolisiert wird (z. B. Midazolam, Triazolam, Alprazolam) (siehe Abschnitt 4.4).

Calciumantagonisten, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin)

Während der gleichzeitigen Anwendung von Posaconazol wird eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen und Toxizität in Zusammenhang mit Calciumantagonisten empfohlen. Eine Dosisanpassung von Calciumantagonisten kann erforderlich sein.

Digoxin

Die Anwendung anderer Azol-Antimykotika ging mit einem Anstieg der Digoxin-Spiegel einher. Daher kann Posaconazol die Plasmakonzentration von Digoxin erhöhen und die Digoxin-Spiegel müssen bei der Einleitung oder dem Absetzen einer Therapie mit Posaconazol überwacht werden.

Sulfonylharnstoffe

Bei gleichzeitiger Anwendung von Glipizid und Posaconazol sanken bei einigen gesunden Probanden die Blutzuckerspiegel. Bei Diabetikern wird eine Überwachung der Blutzuckerspiegel empfohlen.

Tretinoin (Synonyme: all-trans-Retinsäure oder ATRA)

Da ATRA über hepatische CYP450-Enzyme, insbesondere CYP3A4, metabolisiert wird, kann die gleichzeitige Anwendung mit Posaconazol, das ein starker Inhibitor von CYP3A4 ist, zu einer erhöhten Exposition gegenüber Tretinoin führen, was in einer erhöhten Toxizität (insbesondere Hyperkalzämie) resultiert. Der Serum-Kalziumspiegel sollte überwacht werden und, sofern notwendig, sollten entsprechende Dosisanpassungen von Tretinoin während der Behandlung mit Posaconazol und für die darauffolgenden Tage nach der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Venetoclax

Im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Venetoclax 400 mg, erhöhte die gleichzeitige Anwendung von 300 mg Posaconazol (ein starker CYP3A-Inhibitor) mit Venetoclax 50 mg bzw. 100 mg über 7 Tage bei 12 Patienten die C_{\max} von Venetoclax um den Faktor 1,6 bzw. 1,9, sowie die AUC um den Faktor 1,9 bzw. 2,4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Beachten Sie die Fachinformation von Venetoclax.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Informationen über die Anwendung von Posaconazol in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Posaconazol darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der Nutzen für die Mutter überwiegt eindeutig das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Posaconazol wird in die Milch säugender Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Der Übertritt von Posaconazol in die menschliche Muttermilch wurde nicht untersucht. Vor Beginn der Therapie mit Posaconazol muss abgestillt werden.

Fertilität

Posaconazol hatte keine Auswirkung auf die Fertilität von männlichen Ratten bei Dosen bis zu 180 mg/kg (1,7-Faches des 2-mal täglichen Dosierungsregimes von je 400 mg basierend auf Steady-State-Plasmakonzentrationen bei gesunden Probanden) oder weiblichen Ratten bei einer Dosis bis zu 45 mg/kg (2,2-Faches des 2-mal täglichen Dosierungsregimes von je 400 mg). Es liegen keine klinischen Erfahrungen in Bezug auf den Einfluss von Posaconazol auf die Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da unter Posaconazol-Anwendung über bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Schläfrigkeit etc.) berichtet wurde, die möglicherweise die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen, ist Vorsicht angebracht.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen wurde im Rahmen von klinischen Studien

an > 2.400 Patienten und gesunden Probanden sowie anhand der Erfahrungen nach Markteinführung bewertet. Die am häufigsten berichteten schweren, mit der Behandlung in Verbindung stehenden Nebenwirkungen beinhalteten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber und erhöhte Bilirubinwerte.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2. Nebenwirkungen, nach Organsystem und Häufigkeit, die in klinischen Studien und/oder bei Anwendung nach Markteinführung berichtet wurden *

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Neutropenie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Eosinophilie, Lymphadenopathie, Milzinfarkt
Selten:	hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, Koagulopathie, Blutung
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	allergische Reaktion
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktion
Endokrine Erkrankungen	
Selten:	Nebenniereninsuffizienz, Gonadotropin-Abfall im Blut, Pseudoaldosteronismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Störung des Elektrolythaushalts, Anorexie, Appetitverlust, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Gelegentlich:	Hyperglykämie, Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	abnorme Träume, Verwirrheitszustand, Schlafstörung
Selten:	Psychose, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Parästhesien, Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung
Gelegentlich:	Konvulsionen, Neuropathie, Hypästhesie, Tremor, Aphasie, Schlaflosigkeit
Selten:	zerebrovaskuläres Ereignis, Enzephalopathie, periphere Neuropathie, Synkope
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	verschwommenes Sehen, Photophobie, verminderte Sehschärfe
Selten:	Doppeltsehen, Gesichtsfeldausfall (Skotom)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Selten:	vermindertes Hörvermögen
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	langes QT-Syndrom [§] , abnormes Elektrokardiogramm [§] , Palpitationen, Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie
Selten:	Torsade de Pointes, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Tachykardie, Herz- und Atemstillstand, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypertonie
Gelegentlich:	Hypotonie, Vaskulitis

Selten:	Lungenembolie, tiefe Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Husten, Nasenbluten, Schluckauf, Nasensekretstauung, Pleuraschmerz, Tachypnoe
Selten:	pulmonale Hypertonie, interstitielle Pneumonie, Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Erbrechen, Abdominalschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Flatulenz, Verstopfung, anorektale Beschwerden
Gelegentlich:	Pankreatitis, aufgetriebener Bauch, Enteritis, epigastrische Beschwerden, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxerkrankung, Ödem des Mundes
Selten:	Magen-Darm-Blutung, Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	erhöhte Leberfunktionswerte (ALT erhöht, AST erhöht, Bilirubin erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, GGT erhöht)
Gelegentlich:	Leberzellschädigung, Hepatitis, Gelbsucht, Hepatomegalie, Cholestase, hepatische Toxizität Leberfunktionsstörung
Selten:	Leberversagen, cholestatische Hepatitis, Hepatosplenomegalie, Druckschmerz der Leber, Flattertremor
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich:	Mundulzera, Alopezie, Dermatitis, Erythema, Petechien
Selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, vesikulärer Ausschlag
Nicht bekannt	Lichtempfindlichkeitsreaktion [§]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich:	Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schmerz in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Kreatinin im Blut erhöht
Selten:	renal-tubuläre Azidose, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Menstruationsstörungen
Selten:	Schmerzen in der Brustdrüse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Pyrexie (Fieber), Asthenie, Müdigkeit
Gelegentlich:	Ödem, Schmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Brustkorbbeschwerden, Arzneimittelunverträglichkeit, Gefühl der Zerfahrenheit, Schleimhautentzündung
Selten:	Zungenödem, Gesichtsoedem
Untersuchungen	
Gelegentlich:	veränderter Arzneimittelspiegel, niedrige Phosphorspiegel im Blut, auffälliges Röntgenbild des Thorax

* Basierend auf Nebenwirkungen, die bei der Suspension zum Einnehmen, den magensaftresistenten Tabletten, dem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und dem magensaftresistenten Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen beobachtet wurden.

§ Siehe Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

In Beobachtungen nach Markteinführung der Posaconazol-Suspension zum Einnehmen wurde über schwere Leberschädigung mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die Posaconazol-Suspension zum Einnehmen in Dosierungen von bis zu 1.600 mg/Tag erhielten, keine anderen unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet als bei Patienten, die niedrigere Dosen erhielten. Eine unbeabsichtigte Überdosierung wurde bei einem Patienten beschrieben, der 3 Tage lang zweimal täglich 1.200 mg Posaconazol-Suspension zum Einnehmen einnahm. Seitens des Prüfarztes wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet.

Posaconazol wird durch Hämodialyse nicht aus dem Organismus eliminiert. Es existiert keine spezielle Therapie im Falle einer Überdosierung mit Posaconazol. Supportive Maßnahmen sind in Betracht zu ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol- und Tetrazol-Derivate, ATC-Code: J02AC04.

Wirkmechanismus

Posaconazol hemmt das Enzym Lanosterol-14 α -Demethylase (CYP51), das eine wichtige Reaktion bei der Ergosterolbiosynthese katalysiert.

Mikrobiologie

Posaconazol ist *in vitro* wirksam gegen die folgenden Mikroorganismen: *Aspergillus*-Spezies (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-Spezies (*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* und Spezies von *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* und *Rhizopus*. Die mikrobiologischen Daten deuten darauf hin, dass Posaconazol gegen *Rhizomucor*, *Mucor* und *Rhizopus* wirksam ist, jedoch sind die klinischen Daten derzeit zu begrenzt, um die Wirksamkeit von Posaconazol gegen diese Erreger bewerten zu können.

Die nachfolgenden *In-vitro*-Daten liegen vor, ihre klinische Signifikanz ist jedoch unbekannt. In einer Überwachungsstudie an > 3.000 klinischen Schimmelpilz-Isolaten von 2010 – 2018 zeigten 90 % der nicht-*Aspergillus* Pilze folgende minimale Hemmkonzentration (MIC) *in vitro*: *Mucorales* spp. (n = 81) MIC von 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n = 65) MIC von 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n = 15) MIC von 0,5 mg/l, und *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) MIC von 1 mg/l.

Resistenz

Klinische Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Posaconazol sind bekannt. Der Grundmechanismus der Resistenz besteht im Erwerb von Substitutionen im Zielprotein, CYP51.

Epidemiologische Cut-off (ECOFF)-Werte für *Aspergillus* spp.

Die ECOFF-Werte für Posaconazol, die die Wildtyp-Population von Isolaten mit erworbener Resistenz unterscheiden, wurden mit der EUCAST-Methode bestimmt.

EUCAST-ECOFF-Werte:

- *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

Derzeit liegen nur unzureichende Daten vor, um klinische Grenzwerte für *Aspergillus* spp. festzulegen. Die ECOFF-Werte sind nicht mit den klinischen Grenzwerten gleichzusetzen.

Grenzwerte (Breakpoints)

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Posaconazol festgelegt und sind hier aufgeführt: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Kombination mit anderen Antimykotika

Die kombinierte Anwendung von Antimykotika dürfte die Wirksamkeit von Posaconazol oder der anderen Therapien nicht vermindern; es liegt jedoch derzeit kein klinischer Nachweis vor, der einen zusätzlichen Nutzen einer Kombinationstherapie belegt.

Zusammenhang zwischen den pharmakokinetischen und den pharmakodynamischen Eigenschaften Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Gesamtwirkstoffexposition, dividiert durch die MHK (AUC/MHK), und dem klinischen Ergebnis festgestellt. Der kritische Quotient im Hinblick auf Patienten mit *Aspergillus*-Infektionen betrug ~200. Bei Patienten mit *Aspergillus*-Infektionen ist es besonders wichtig, sicherzustellen, dass maximale Plasmaspiegel erzielt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 zu empfohlenen Dosierungsschemata und der Wirkung von Nahrung auf die Resorption).

Klinische Erfahrungswerte

Zusammenfassung der Studiendaten von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen

Invasive Aspergillose

Im Rahmen einer nichtvergleichenden Salvage-Therapiestudie (Studie 0041) wurde Posaconazol-Suspension zum Einnehmen mit 800 mg/Tag in geteilten Dosen zur Behandlung bei Patienten mit gegenüber Amphotericin B (einschließlich liposomalen Formulierungen) oder Itraconazol therapierefraktärer invasiver Aspergillose oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber diesen Arzneimitteln untersucht. Die klinischen Ergebnisse wurden mit denen einer externen Kontrollgruppe verglichen, die aus einer retrospektiven Auswertung von Krankenakten stammten. Die externe Kontrollgruppe bestand aus 86 Patienten, von denen die meisten zeitgleich und an denselben Zentren wie die Patienten der Posaconazol-Behandlungsgruppe eine der zur Verfügung stehenden Therapien (siehe oben) erhielten. In den meisten Fällen handelte es sich sowohl in der Posaconazol-Behandlungsgruppe (88 %) als auch in der externen Kontrollgruppe (79 %) um eine zur vorherigen Therapie refraktär eingestuft Aspergillose.

Wie in Tabelle 3 dargestellt, ermittelte man bei 42 % der Patienten unter Posaconazol im Vergleich zu 26 % in der externen Behandlungsgruppe am Therapieende ein erfolgreiches Ansprechen (komplette oder partielle Remission). Es handelte sich hier allerdings um keine prospektive, randomisierte kontrollierte Studie; alle Vergleiche mit der externen Kontrollgruppe sollten daher mit Vorbehalt

betrachtet werden.

Tabelle 3. Gesamtwirksamkeit von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen am Ende der Behandlung einer invasiven Aspergillose im Vergleich zu einer externen Kontrollgruppe

	Posaconazol- Suspension zum Einnehmen	Externe Kontrollgruppe
Gesamtansprechen	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Erfolg nach Spezies		
Alle mykologisch gesicherten <i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

¹ Einschließlich weniger bekannter oder unbekannter Spezies.

Fusarium spp.

11 von 24 Patienten, die sicher oder wahrscheinlich eine Fusariose aufwiesen, wurden erfolgreich mit 800 mg/Tag Posaconazol-Suspension zum Einnehmen in geteilten Dosen über einen medianen Zeitraum von 124 Tagen und bis zu 212 Tage behandelt. Unter 18 Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen Amphotericin B oder Itraconazol oder eine gegen Amphotericin B oder Itraconazol therapierefraktäre Infektion hatten, wurden 7 Patienten als Responder eingestuft.

Chromoblastomykose/Myzetom

9 von 11 Patienten wurden erfolgreich mit 800 mg/Tag Posaconazol-Suspension zum Einnehmen in geteilten Dosen über einen medianen Zeitraum von 268 Tagen und bis zu 377 Tage behandelt. Fünf dieser Patienten wiesen eine Chromoblastomykose durch *Fonsecaea pedrosoi* und 4 Patienten ein Myzetom auf, meist verursacht durch *Madurella*-Spezies.

Kokzidioidomykose

11 von 16 Patienten wurden erfolgreich mit 800 mg/Tag Posaconazol-Suspension zum Einnehmen in geteilten Dosen über einen medianen Zeitraum von 296 Tagen und bis zu 460 Tage behandelt (am Ende der Behandlung komplette oder partielle Rückbildung der bei Therapiebeginn vorliegenden Zeichen und Symptome).

Therapie einer Azol-empfindlichen Oropharyngealen Candidose (OPC)

Es wurde eine randomisierte, Gutachter-verblindete, kontrollierte Studie bei HIV-infizierten Patienten mit Azol-empfindlicher oropharyngealer Candidose (die meisten in der Studie untersuchten Patienten hatten *C. albicans*, der bei Baseline isoliert wurde) abgeschlossen. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die klinische Erfolgsrate (definiert als Heilung oder Verbesserung) nach 14 Tagen Therapie. Die Patienten wurden mit Posaconazol oder Fluconazol Suspension zum Einnehmen behandelt (Posaconazol und Fluconazol wurden beide wie folgt verabreicht: 100 mg zweimal täglich für 1 Tag, gefolgt von 100 mg einmal täglich für 13 Tage).

Die klinischen Ansprechraten aus der oben genannten Studie sind unten in Tabelle 4 aufgeführt. Es wurde gezeigt, dass Posaconazol in Bezug auf die klinischen Erfolgsraten an Tag 14 sowie 4 Wochen nach Therapieende Fluconazol nicht unterlegen ist.

Tabelle 4. Klinische Erfolgsraten bei Oropharyngealer Candidose

Endpunkt	Posaconazol	Fluconazol
Klinische Erfolgsrate an Tag 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinische Erfolgsrate 4 Wochen nach Therapieende	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Die klinische Erfolgsrate wurde definiert als die Anzahl der bewerteten Fälle, die ein klinisches Ansprechen zeigten (Heilung oder Verbesserung) geteilt durch die Gesamtzahl der für die Auswertung geeigneten Fälle.

Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen (IFIs) (Studien 316 und 1899)

Zwei randomisierte, kontrollierte Studien zur Prophylaxe wurden bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzkrankungen durchgeführt.

Bei Studie 316 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg dreimal täglich) versus Fluconazol Kapseln (400 mg einmal täglich) bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantat-Empfängern mit Graft-versus-Host Syndrom (GVHD). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher IFIs in Woche 16 nach Randomisierung, die durch ein unabhängiges, verblindetes externes Expertengremium bestimmt wurde. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher IFIs während des Therapie-Zeitraums (erste bis letzte Dosis der Studienmedikation + 7 Tage). Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (377/600, [63 %]) hatte bei Studienbeginn eine akute GVHD vom Schweregrad 2 oder 3 oder eine chronische extensive (195/600, [32,5 %]) GVHD. Die mittlere Therapiedauer betrug 80 Tage für Posaconazol und 77 Tage für Fluconazol.

Bei Studie 1899 handelte es sich um eine randomisierte, Gutachter-verblindete Studie mit Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg dreimal täglich) versus Fluconazol Suspension (400 mg einmal täglich) oder Itraconazol Lösung zum Einnehmen (200 mg zweimal täglich) bei neutropenischen Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischen Syndromen erhielten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher IFIs, die durch ein unabhängiges, verblindetes externes Expertengremium während der Therapie bestimmt wurde. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher IFIs 100 Tage nach Randomisierung. Eine neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie war die häufigste Grunderkrankung (435/602, [72 %]). Die mittlere Therapiedauer betrug 29 Tage für Posaconazol und 25 Tage für Fluconazol/Itraconazol.

In beiden Studien zur Prophylaxe war Aspergillose die häufigste Durchbruchsinfektion. Zu Ergebnissen beider Studien siehe Tabellen 5 und 6. Es gab weniger *Aspergillus*-Durchbruchsinfektionen bei Patienten, die prophylaktisch Posaconazol erhielten im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppen.

Tabelle 5. Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen.

Studie	Posaconazol-Suspension zum Einnehmen	Kontrolle ^a	P-Wert
Anteil (%) der Patienten mit bewiesenen/wahrscheinlichen IFIs			
Therapie-Zeitraum^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Festgesetzter Zeitraum^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = Fluconazol; ITZ = Itraconazol; POS = Posaconazol.

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

b: Bei 1899 war dies der Zeitraum von der Randomisierung bis zur letzten Dosis der Studienmedikation plus 7 Tage; bei 316 war dies der Zeitraum von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation plus 7 Tage.

c: Bei 1899 war dies der Zeitraum von der Randomisierung bis 100 Tage nach Randomisierung; bei 316 war dies der Zeitraum ab Baseline bis 111 Tage nach Baseline.

d: Alle Randomisierten

e: Alle Behandelten

Tabelle 6. Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen.

Studie	Posaconazol-Suspension zum Einnehmen	Kontrolle ^a
Anteil (%) der Patienten mit bewiesener/wahrscheinlicher Aspergillose		
Therapie-Zeitraum^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Festgesetzter Zeitraum^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = Fluconazol; ITZ = Itraconazol; POS = Posaconazol.

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

b: Bei 1899 war dies der Zeitraum von der Randomisierung bis zur letzten Dosis der Studienmedikation plus 7 Tage; bei 316 war dies der Zeitraum von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation plus 7 Tage.

c: Bei 1899 war dies der Zeitraum von der Randomisierung bis 100 Tage nach Randomisierung; bei 316 war dies der Zeitraum ab Baseline bis 111 Tage nach Baseline.

d: Alle Randomisierten

e: Alle Behandelten

In der Studie 1899 wurde ein signifikanter Abfall der Sterblichkeit jeglicher Ursache zugunsten von Posaconazol beobachtet (POS 49/304 [16 %] vs. FLU/ITZ 67/298 [22 %], $P = 0,048$). Basierend auf Kaplan-Meier Schätzungen war die Überlebenswahrscheinlichkeit bis zu Tag 100 nach Randomisierung signifikant höher für Patienten, die Posaconazol erhielten; dieser Überlebensvorteil zeigte sich bei der Auswertung aller Todesursachen ($P = 0,0354$) sowie IFI bedingter Todesfälle ($P = 0,0209$).

In Studie 316 war die Gesamtsterblichkeit ähnlich (POS, 25 %; FLU, 28 %); der Anteil an IFI bedingten Todesfällen war jedoch in der POS Gruppe (4/301) signifikant geringer als in der FLU- Gruppe (12/299; $P = 0,0413$).

Kinder und Jugendliche

Für Posaconazol Suspension zum Einnehmen kann keine Dosierung für pädiatrische Patienten empfohlen werden. Allerdings konnten Sicherheit und Wirksamkeit anderer Darreichungsformen von Posaconazol (Posaconazol magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Posaconazol Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren nachgewiesen werden. Bitte ziehen Sie für weitere Informationen die jeweilige Fachinformation heran.

Auswertung des Elektrokardiogramms

Von 173 gesunden männlichen und weiblichen Probanden zwischen 18 und 85 Jahren wurden über einen Zeitraum von 12 Stunden vor und während der Anwendung von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (400 mg zweimal täglich mit stark fetthaltigen Mahlzeiten) zeitlich festgelegt mehrere EKGs abgeleitet. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen des mittleren QTc-Intervalls (Fridericia) gegenüber Baseline festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mediane Resorptionszeit T_{\max} von Posaconazol beträgt 3 Stunden (bei Patienten, die Nahrung zu sich

genommen haben). Die Pharmakokinetik von Posaconazol nach Einzeldosis- und nach Mehrfachdosisapplikation von bis zu 800 mg zusammen mit stark fetthaltigen Mahlzeiten ist linear. Unter der Anwendung von mehr als 800 mg täglich wurde bei Patienten und bei gesunden Probanden keine erhöhte Exposition beobachtet. Im nüchternen Zustand stieg die AUC bei Dosen über 200 mg weniger als proportional an. Die Aufteilung der Gesamt-Tagesdosis (800 mg) in viermal täglich 200 mg verglichen mit 400 mg zweimal täglich ergab bei nüchternen gesunden Probanden einen Anstieg der Exposition gegenüber Posaconazol um das 2,6-Fache.

Wirkung von Nahrung auf die Resorption bei gesunden Probanden nach oraler Applikation

Die Resorption von Posaconazol war signifikant erhöht, wenn 400 mg Posaconazol einmal täglich während oder unmittelbar nach einer fettreichen Mahlzeit (~ 50 g Fett) eingenommen wurden, im Vergleich zur Einnahme vor einer Mahlzeit, wobei die C_{max} und AUC um ca. 330 % bzw. 360 % anstiegen. Im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen ist die AUC von Posaconazol bei gleichzeitiger Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit (~ 50 g Fett) 4-fach, mit einer fettarmen Mahlzeit oder einem Nahrungsergänzungsmittel (14 g Fett) etwa 2,6-fach erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Verteilung

Posaconazol wird langsam resorbiert, bei einem hohen apparenten Verteilungsvolumen (1.774 Liter) langsam eliminiert und ist in hohem Maß an Proteine gebunden (> 98 %), vorwiegend an Serumalbumin.

Biotransformation

Es gibt keine zirkulierenden Hauptmetaboliten von Posaconazol und seine Konzentrationen werden wahrscheinlich nicht durch Inhibitoren von CYP450-Enzymen verändert. Die meisten der zirkulierenden Metaboliten bestehen aus Glucuronidkonjugaten von Posaconazol, es wurden nur geringe Mengen an oxidativen (CYP450-vermittelten) Metaboliten beobachtet. Die im Urin und mit den Fäzes ausgeschiedenen Metaboliten machen ungefähr 17 % der verabreichten radiomarkierten Dosis aus.

Elimination

Posaconazol wird mit einer mittleren Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 35 Stunden (zwischen 20 und 66 Stunden) langsam eliminiert. Nach der Gabe von ^{14}C -markiertem Posaconazol wurde die Radioaktivität hauptsächlich im Stuhl nachgewiesen (77 % der radiomarkierten Dosis), wovon der Hauptbestandteil die Muttersubstanz war (66 % der radiomarkierten Dosis). Die renale Clearance spielt bei der Elimination nur eine untergeordnete Rolle, 14 % der radiomarkierten Dosis werden im Urin ausgeschieden (< 0,2 % der radiomarkierten Dosis ist die Muttersubstanz). Nach 7–10-tägiger Mehrfachdosissgabe wird ein Fließgleichgewicht (Steady-State) erreicht.

Pharmakokinetische Eigenschaften bei bestimmten Bevölkerungsgruppen

Kinder (< 18 Jahre)

Nach der Applikation von 800 mg/Tag Posaconazol in geteilten Dosen zur Behandlung invasiver Pilzkrankungen entsprachen die mittleren Plasma-Talspiegel von 12 Patienten zwischen 8 und 17 Jahren (776 ng/ml) in etwa denen von 194 Patienten zwischen 18 und 64 Jahren (817 ng/ml). Ähnlich war in den Studien zur Prophylaxe der mittlere Steady State der durchschnittlichen Posaconazol-Konzentration (C_{av}) unter zehn Jugendlichen (im Alter von 13-17 Jahren) vergleichbar zur C_{av} , die bei Erwachsenen (im Alter von ≥ 18 Jahren) erreicht wurde. In einer Studie mit 136 neutropenischen pädiatrischen Patienten im Alter von 11 Monaten bis 17 Jahren, die mit Posaconazol Suspension zum Einnehmen in Dosen bis zu 18 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 Gaben täglich therapiert wurden, erreichten etwa 50 % den zuvor festgelegten Zielwertbereich (Tag 7 C_{av} zwischen 500 ng/ml-2.500 ng/ml). Im Allgemeinen waren die Wirkspiegel tendenziell bei älteren Patienten (7 bis < 18 Jahre) höher als bei jüngeren Patienten (2 bis < 7 Jahre).

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Posaconazol ist bei Männern und Frauen vergleichbar.

Ältere Patienten

Im Vergleich zu jüngeren Probanden (24 Probanden zwischen 18 und 45 Jahren) wurde bei älteren Probanden (24 Probanden ≥ 65 Jahre) ein Anstieg der C_{\max} (26 %) und der AUC (29 %) beobachtet. Jedoch war das Sicherheitsprofil von Posaconazol in klinischen Wirksamkeitsstudien bei jungen und älteren Patienten vergleichbar.

Ethnie

Im Vergleich zu Patienten mit weißer Hautfarbe lagen die AUC und C_{\max} von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe etwas niedriger (16 %). Das Sicherheitsprofil von Posaconazol war bei Patienten mit schwarzer und weißer Hautfarbe jedoch ähnlich.

Gewicht

Das populationspharmakokinetische Modell für Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und Tabletten zeigt, dass die Clearance von Posaconazol mit dem Gewicht zusammenhängt. Bei Patienten > 120 kg ist die C_{av} um 25 % verringert und bei Patienten < 50 kg ist die C_{av} um 19 % erhöht.

Daher wird empfohlen, Patienten mit einem Gewicht von über 120 kg hinsichtlich Durchbruch-Pilzinfektionen engmaschig zu überwachen.

Nierenfunktionsstörung

Nach Einmalgabe von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($n = 18$, $\text{Cl}_{\text{Cr}} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) keine Wirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Posaconazol festgestellt; deshalb ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($n = 6$, $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 20$ ml/min/1,73 m²) variierte die AUC von Posaconazol stark (> 96 % VK [Variationskoeffizient]) im Vergleich zu Patientengruppen mit anderen Nierenfunktionsstörungen (< 40 % VK). Da die renale Elimination von Posaconazol jedoch nicht signifikant ist, wird keine Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Posaconazol erwartet und es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Posaconazol kann durch Hämodialyse nicht aus dem Organismus eliminiert werden.

Leberfunktionsstörung

Nach einer oralen Einmalgabe von 400 mg Posaconazol-Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit leichter (Child-Pugh Class A), mäßig schwerer (Child-Pugh Class B) oder schwerer (Child-Pugh Class C) Leberfunktionsstörung (6 pro Gruppe) war die mittlere AUC 1,3 bis 1,6-fach höher im Vergleich zu entsprechenden Kontrollpersonen mit normaler Leberfunktion. Ungebundene Konzentrationen wurden nicht bestimmt und es ist nicht auszuschließen, dass es einen größeren Anstieg an ungebundenem Posaconazol gibt als den beobachteten 60%igen Anstieg der Gesamt-AUC. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) war in den entsprechenden Gruppen von ca. 27 Stunden auf bis zu ~43 Stunden verlängert. Für Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen, jedoch wird aufgrund möglicher höherer Plasmaspiegel zur Vorsicht geraten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wie bei anderen Antimykotika vom Azoltyp wurden in Toxizitätsstudien nach wiederholter Applikation von Posaconazol Wirkungen in Zusammenhang mit einer Hemmung der Steroidhormonsynthese beobachtet. In Toxizitätsstudien mit Ratten und Hunden wurden bei Expositionen, die den Expositionen nach therapeutischen Dosen beim Menschen entsprachen oder darüber lagen, suppressive Wirkungen auf die Nebenniere beobachtet.

Bei Hunden, die über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten behandelt wurden und bei denen die systemische Exposition niedriger war als die Exposition nach Gabe von therapeutischen Dosen beim Menschen, kam es zu einer neuronalen Phospholipidose. Dieser Befund wurde nicht bei Affen festgestellt, die über ein Jahr behandelt wurden. In Studien über 12 Monate zur Bestimmung der Neurotoxizität bei Hunden und Affen wurden bei einer systemischen Exposition, die höher war als die mit therapeutischen Dosen erzielte Exposition, keine Wirkungen auf die Funktion des zentralen oder des peripheren Nervensystems

beschrieben.

In der 2-jährigen Studie mit Ratten kam es zu einer pulmonalen Phospholipidose, die zu einer Dilatation und Obstruktion der Alveolen führte. Diese Ergebnisse sind nicht unbedingt ein Hinweis auf mögliche funktionelle Veränderungen beim Menschen.

In einer pharmakologischen Sicherheitsstudie an Affen, in der die Toxizität bei wiederholter Gabe untersucht wurde, sah man keine Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm, einschließlich QT- und QTc-Intervall, bei systemischen Plasmakonzentrationen, die 4,6-fach höher lagen als die Konzentrationen, die man bei therapeutischen Dosen beim Menschen erhält. In einer pharmakologischen Sicherheitsstudie an Ratten, in der die Toxizität bei wiederholter Gabe untersucht wurde, ergaben Echokardiogramme keinen Hinweis auf eine kardiale Dekompensation, bei einer systemischen Exposition, die 1,4-fach höher lag als jene, die therapeutisch erreicht wird. Erhöhte systolische und arterielle Blutdruckwerte (bis zu 29 mmHg) wurden bei Ratten und Affen bei systemischer Exposition, die 1,4-fach bzw. 4,6-fach höher lag als jene, die man mit therapeutischen Dosen beim Menschen erreicht, beobachtet.

Bei Ratten wurden Studien zur Reproduktion sowie zur perinatalen und postnatalen Entwicklung durchgeführt. Bei einer Exposition, die geringer war als die unter therapeutischen Dosen beim Menschen erzielte Exposition, führte die Behandlung mit Posaconazol zu Skelettveränderungen und Missbildungen, Dystokie, Verlängerung der Gestationszeit, einer verminderten mittleren Größe der Nachkommen und reduzierter postnataler Lebensfähigkeit. Bei Kaninchen zeigte Posaconazol bei einer Exposition, die größer war als die unter therapeutischen Dosen erzielte Exposition, eine embryotoxische Wirkung. Wie auch bei anderen Antimykotika vom Azoltyp wurden diese Wirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit der therapiebedingten Wirkung auf die Steroidgenese zugeschrieben.

In *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigte Posaconazol keine Genotoxizität. Studien zur Kanzerogenität ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolhydroxystearat
Natriumcitrat
Citronensäure-Monohydrat
Simeticon-Emulsion (enthält Polydimethylsiloxan, Polyethylenglycol, Sorbitantristearat, Methylcellulose, Silicagel, Polyethylenglycolstearat, Sorbinsäure (E200), Benzoessäure (E210) und Schwefelsäure (E513))
Xanthan (E415)
Natriumbenzoat (E211)
Glucose-Sirup
Glycerol (E422)
Titandioxid (E171)
Erdbeeraroma (enthält Propylenglycol)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Nach Anbruch des Behältnisses: 30 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Primärverpackung ist eine Braunglasflasche (Typ III), verschlossen mit einem kindersicheren und manipulationssicheren Polypropylenverschluss. Die gefüllte und versiegelte Flasche ist in einem Umkarton verpackt, zusammen mit einem Messlöffel aus Polystyrol (2 Messstufen: 2,5 ml und 5 ml) zur Entnahme und Anwendung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1380/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juli 2019
Datum der letzten Verlängerung: 09. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE
UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE
UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Posaconazol AHCL 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Posaconazol

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 40 mg Posaconazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Glucose, Natriumbenzoat (E211), Benzoesäure (E210) und Propylenglycol (E1520).
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen.
105 ml
Messlöffel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Vor der Einnahme gut schütteln.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Posaconazol Suspension zum Einnehmen und Posaconazol Tabletten sind NICHT austauschbar.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nicht länger als 30 Tage nach Anbruch der Flasche verwenden.
Anbruchdatum:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1380/001

13. Chargenbezeichnung

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Posaconazol AHCL

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS
FLASCHENETIKETT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Posaconazol AHCL 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Posaconazol

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 40 mg Posaconazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Glucose, Natriumbenzoat (E211), Benzoesäure (E210) und Propylenglycol (E1520).
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen
105 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Vor der Einnahme gut schütteln.
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER
UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP
Nicht länger als 30 Tage nach Anbruch der Flasche verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord Healthcare S.L.U.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1380/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Posaconazol AHCL 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Posaconazol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Posaconazol AHCL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Posaconazol AHCL beachten?
3. Wie ist Posaconazol AHCL einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Posaconazol AHCL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Posaconazol AHCL und wofür wird es angewendet?

Posaconazol AHCL enthält einen Wirkstoff, der Posaconazol genannt wird. Er gehört zur Gruppe der so genannten „Antimykotika“. Er wird zur Vorbeugung und Behandlung einer Vielzahl von verschiedenen Pilzinfektionen verwendet.

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es einige Pilzarten, die beim Menschen Infektionen verursachen können, abtötet oder deren Wachstum hemmt.

Posaconazol AHCL kann bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Arten von Pilzinfektionen angewendet werden, wenn andere Antimykotika nicht gewirkt haben oder Sie diese absetzen mussten:

- Infektionen, verursacht durch Pilze der Aspergillus-Familie, die sich während einer antimykotischen Behandlung mit Amphotericin B oder Itraconazol nicht gebessert haben oder wenn diese Medikamente abgesetzt werden mussten;
- Infektionen, verursacht durch Pilze der Fusarium-Familie, die sich während einer Behandlung mit Amphotericin B nicht gebessert haben oder wenn Amphotericin B abgesetzt werden musste;
- Infektionen, verursacht durch Pilze, die Zustände, bekannt unter dem Namen „Chromoblastomycose“ und „Myzetom“, verursachen, die sich während einer Behandlung mit Itraconazol nicht gebessert haben oder wenn Itraconazol abgesetzt werden musste;
- Infektionen verursacht durch Pilze genannt Coccidioides, die sich während einer Behandlung mit einem oder mehreren der Arzneimittel Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol nicht gebessert haben oder wenn diese Arzneimittel abgesetzt werden mussten;
- Nicht vorbehandelte Infektionen im Mund- oder Rachenraum (bekannt als „Soor“), verursacht durch Candida genannte Pilze.

Dieses Arzneimittel kann auch, um Pilzinfektionen vorzubeugen, bei Erwachsenen eingesetzt werden, die ein hohes Risiko haben, eine Pilzinfektion zu entwickeln, wie z. B.:

- Patienten, deren Immunsystem aufgrund einer Chemotherapie gegen „akute myeloische Leukämie“ (AML) oder „myelodysplastische Syndrome“ (MDS) geschwächt ist
- Patienten, die eine „Hochdosis-Immunsuppressionstherapie“ im Anschluss an eine „hämatopoetische Stammzelltransplantation“ (HSZT) erhalten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Posaconazol AHCL beachten?

Posaconazol AHCL darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Posaconazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin, Chinidin oder Arzneimittel anwenden, die „Mutterkornalkaloide“ wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin enthalten oder wenn Sie ein „Statin“ wie Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin einnehmen.
- wenn Sie gerade begonnen haben, Venetoclax einzunehmen, oder Ihre Venetoclax-Dosis langsam erhöht wird, um eine *chronische lymphatische Leukämie* (CLL; eine Art von Blutkrebs) zu behandeln.

Nehmen Sie Posaconazol AHCL nicht ein, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft. Fragen Sie vor der Einnahme von Posaconazol AHCL bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Beachten Sie im unten stehenden Abschnitt „Einnahme von Posaconazol AHCL zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weitere Informationen zu Angaben über weitere Arzneimittel, die mit Posaconazol AHCL in Wechselwirkung treten können.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Posaconazol AHCL einnehmen, wenn:

- bei Ihnen jemals Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol oder Voriconazol aufgetreten sind.
- Sie Leberprobleme haben oder jemals hatten. Unter Umständen benötigen Sie dann Blutuntersuchungen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel.
- bei Ihnen schwere Durchfälle oder Erbrechen auftreten, da diese die Wirksamkeit dieses Arzneimittels herabsetzen können.
- Sie eine veränderte Herzrhythmus-Kurve (EKG) haben, die auf ein Problem hinweist, das „langes QTc-Intervall“ genannt wird.
- Sie eine Herzmuskelschwäche oder Herzinsuffizienz haben.
- Sie sehr langsamen Herzschlag haben.
- Sie Herzrhythmusstörungen haben.
- die Blutspiegel von Kalium, Magnesium oder Calcium gestört sind.
- Sie Vincristin, Vinblastin oder andere als „Vinca-Alkaloide“ bezeichnete Arzneimittel im Rahmen einer Krebsbehandlung erhalten.
- Sie Venetoclax einnehmen (ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Posaconazol AHCL einnehmen, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Wenn Sie während der Einnahme von Posaconazol AHCL schweren Durchfall oder Erbrechen (Übelkeit) entwickeln, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, da dies dazu führen kann, dass es nicht ausreichend wirkt. Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen.

Während der Behandlung sollten Sie Sonnenlicht meiden. Es ist wichtig, Hautpartien, die der Sonne ausgesetzt sind, mit schützender Kleidung zu bedecken und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) zu verwenden, da die Haut möglicherweise empfindlicher auf die UV-Strahlen der Sonne reagiert.

Kinder

Posaconazol AHCL Suspension zum Einnehmen ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (17 Jahre und jünger) vorgesehen.

Einnahme von Posaconazol AHCL zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich

andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Nehmen Sie Posaconazol AHCL nicht ein, wenn Sie einen der folgenden Arzneistoffe einnehmen:

- Terfenadin (zur Behandlung von Allergien)
- Astemizol (zur Behandlung von Allergien)
- Cisaprid (zur Behandlung bei Magenproblemen)
- Pimozid (zur Behandlung von Symptomen des Tourette-Syndroms und von Geisteskrankheiten)
- Halofantrin (zur Behandlung von Malaria)
- Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).

Posaconazol AHCL kann die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöhen, was zu sehr schweren Herzrhythmusstörungen führen kann.

- Arzneimittel, die „Mutterkornalkaloide“ wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin (zur Behandlung von Migräne) enthalten. Posaconazol AHCL kann die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöhen, was zu einer starken Abnahme der Blutversorgung von Ihren Fingern oder Zehen und damit zu deren Schädigung führen kann.
- Ein „Statin“ wie z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin, das zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten eingesetzt wird.
- Venetoclax, wenn es zu Beginn der Behandlung einer Art von Krebs, der *chronischen lymphatischen Leukämie* (CLL), eingesetzt wird.

Nehmen Sie Posaconazol AHCL nicht ein, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Andere Arzneimittel

Bitte beachten Sie die oben stehende Liste der Arzneimittel, die Sie nicht zusammen mit Posaconazol AHCL einnehmen dürfen. Neben den oben genannten Arzneimitteln gibt es weitere Arzneimittel, die ein Risiko für Herzrhythmusstörungen bergen, das noch höher sein kann, wenn die Arzneimittel zusammen mit Posaconazol AHCL eingenommen werden. Stellen Sie sicher, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie anwenden (verschreibungspflichtige oder nicht verschreibungspflichtige).

Bestimmte Arzneimittel können das Nebenwirkungsrisiko von Posaconazol AHCL durch Anstieg der Menge von Posaconazol AHCL im Blut erhöhen.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Posaconazol AHCL herabsetzen, indem sie die Menge an Posaconazol AHCL im Blut vermindern:

- Rifabutin und Rifampicin (zur Behandlung bestimmter Infektionen). Wenn Sie bereits mit Rifabutin behandelt werden, werden Sie einen Bluttest benötigen und auf einige mögliche Nebenwirkungen von Rifabutin achten müssen.
- Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Primidon (zur Behandlung oder Vorbeugung von epileptischen Anfällen).
- Efavirenz und Fosamprenavir, zur Behandlung von HIV-Infektionen.
- Arzneimittel, die zur Absenkung der Magensäure angewendet werden wie Cimetidin und Ranitidin oder Omeprazol und ähnliche Arzneimittel, sogenannte Protonen-Pumpen-Hemmer.
- Flucloxacillin (Antibiotikum zur Behandlung bakterieller Infektionen).

Posaconazol AHCL kann möglicherweise das Nebenwirkungsrisiko einiger anderer Arzneimittel durch Anstieg ihrer Mengen im Blut erhöhen. Hierzu gehören:

- Vincristin, Vinblastin und andere „Vinca-Alkaloide“ (zur Behandlung von Krebs)
- Venetoclax (zur Behandlung von Krebs)
- Ciclosporin (zur Anwendung während oder nach einer Transplantation)
- Tacrolimus und Sirolimus (zur Anwendung während oder nach einer Transplantation)
- Rifabutin (zur Behandlung bestimmter Infektionen)
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV, sogenannte Proteaseinhibitoren (einschließlich Lopinavir und Atazanavir, die zusammen mit Ritonavir angewendet werden)
- Midazolam, Triazolam, Alprazolam oder andere „Benzodiazepine“ (Beruhigungs- oder

Muskelentspannungsmittel)

- Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin oder andere „Calciumkanalblocker“ (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzinsuffizienz)
- Glipizid oder andere „Sulfonylharnstoffe“ (zur Behandlung von hohem Blutzucker)
- Tretinoin, auch all-trans-Retinsäure (ATRA) genannt (zur Behandlung bestimmter Arten von Blutkrebs).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Posaconazol AHCL einnehmen, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind.

Einnahme von Posaconazol AHCL zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Um die Resorption von Posaconazol zu verbessern, sollte es, wann immer möglich, während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder einem Nahrungsergänzungsmittel-Getränk eingenommen werden (siehe Abschnitt 3. „Wie ist Posaconazol AHCL anzuwenden?“). Es liegen keine Informationen zur Wirkung von Alkohol auf Posaconazol vor.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Anwendung von Posaconazol AHCL Ihren Arzt um Rat.

Nehmen Sie Posaconazol AHCL nicht ein, wenn Sie schwanger sind, außer Ihr Arzt hat Sie hierzu angewiesen.

Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung während der Einnahme dieses Arzneimittels anwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit Posaconazol AHCL schwanger werden, setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Während der Behandlung mit Posaconazol AHCL dürfen Sie nicht stillen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass geringe Mengen in die Muttermilch übertreten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie können sich schwindelig oder schläfrig fühlen oder verschwommen sehen, wenn Sie Posaconazol AHCL einnehmen. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen. Treten diese Umstände ein, so führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen und kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Posaconazol AHCL enthält Glucose

Posaconazol AHCL enthält etwa 1,75 g Glucose pro 5 ml Suspension. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Posaconazol AHCL enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Suspension, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Posaconazol AHCL enthält Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 5,2 mg Propylenglycol (E1520) pro 5 ml Suspension.

Posaconazol AHCL enthält Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 11,4 mg Natriumbenzoat (E211) pro 5 ml Suspension.

Posaconazol AHCL enthält Benzoesäure

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,114 mg Benzoesäure (E210) pro 5 ml Suspension.

3. Wie ist Posaconazol AHCL einzunehmen?

Wechseln Sie während der Einnahme nicht zwischen Posaconazol Suspension zum Einnehmen und

Posaconazol Tabletten oder Posaconazol magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ohne vorher mit Ihrem Arzt oder Apotheker zu sprechen, weil dies zu einer unzureichenden Wirksamkeit oder zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führen könnte.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Ihr Ansprechen auf die Behandlung und Ihren Gesundheitszustand überwachen, um die Dauer der Einnahme von Posaconazol AHCL zu bestimmen und um zu entscheiden, ob eine Änderung Ihrer täglichen Dosis notwendig ist.

Die unten stehende Tabelle führt die empfohlene Dosis und Behandlungsdauer abhängig vom Typ der Infektion, die bei Ihnen vorliegt, auf und kann individuell für Sie durch Ihren Arzt angepasst werden. Passen Sie Ihre Dosis nicht eigenmächtig an oder ändern Sie nicht Ihr Dosierungsschema, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

Wann immer möglich ist Posaconazol während einer oder unmittelbar nach einer Nahrungsaufnahme bzw. einem Nahrungsergänzungsmittel-Getränk einzunehmen.

Anwendungsgebiet	Empfohlene Dosis und Behandlungsdauer
Behandlung unempfindlicher Pilzinfektionen (<i>Invasive Aspergillose, Fusariose, Chromoblastomykose/Myzetom, Kokzidioidomykose</i>)	Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg (ein Messlöffel zu 5 ml) viermal täglich. Sofern von Ihrem Arzt empfohlen, können Sie alternativ 400 mg (zwei Messlöffel zu 5 ml) zweimal täglich einnehmen, vorausgesetzt, dass Sie beide Dosen während oder nach einer Mahlzeit bzw. einem Nahrungsergänzungsmittel-Getränk einnehmen können.
Erstbehandlung bei Soor	Nehmen Sie am ersten Behandlungstag 200 mg (ein Messlöffel zu 5 ml) einmal täglich. Nehmen Sie nach dem ersten Tag 100 mg (2,5 ml) einmal täglich.
Vorbeugung von schweren Pilzinfektionen	Nehmen Sie 200 mg (ein Messlöffel zu 5 ml) dreimal täglich.

Wenn Sie eine größere Menge von Posaconazol AHCL eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie befürchten, zu viel Posaconazol AHCL eingenommen zu haben, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder an einen Angehörigen eines Gesundheitsberufs.

Wenn Sie die Einnahme von Posaconazol AHCL vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken und folgen Sie dann dem gewohnten Rhythmus. Ist es jedoch fast Zeit für die nächste Dosis, so nehmen Sie diese zum vorgesehenen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, da Sie unter Umständen eine sofortige, medizinische Behandlung benötigen:

- Nausea oder Erbrechen (Übelkeitsgefühl oder Übelkeit), Durchfall
- Anzeichen für Leberprobleme wie z. B. Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß, ungewöhnlich dunkler Urin oder heller Stuhl, Krankheitsgefühl ohne erkennbaren Grund, Magenprobleme, Appetitverlust oder ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, bei Bluttests nachgewiesener Anstieg

- von Leberenzymen
- Allergische Reaktion

Andere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Bei Bluttests nachgewiesene Veränderung des Salzgehalts im Blut – Anzeichen umfassen Gefühle der Verwirrtheit oder Schwäche
- Ungewöhnliche Empfindungen der Haut wie z. B. Gefühllosigkeit, Kribbeln, Jucken, Kriechen, Stechen oder Brennen
- Kopfschmerzen
- Niedrige Kaliumspiegel – bei Bluttests nachgewiesen
- Niedrige Magnesiumspiegel – bei Bluttests nachgewiesen
- Hoher Blutdruck
- Appetitverlust, Magenschmerzen oder -verstimmung, Blähungen, Mundtrockenheit, Geschmacksveränderung
- Sodbrennen (brennendes, bis zum Hals aufsteigendes Gefühl im Brustkorb)
- Niedrige Werte der “Neutrophilen”, eine Art der weißen Blutkörperchen (Neutropenie) – dies kann bei Ihnen die Wahrscheinlichkeit für Infektionen erhöhen und kann bei Bluttests nachgewiesen werden
- Fieber
- Schwächegefühl, Schwindel, Müdigkeit oder Schläfrigkeit
- Ausschlag
- Jucken
- Verstopfung
- Beschwerden im Mastdarmbereich

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Anämie – Anzeichen umfassen Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Schwindel, Kurzatmigkeit oder blasses Aussehen und einen bei Bluttests nachgewiesenen, niedrigen Hämoglobinspiegel
- Bei Bluttests nachgewiesene, geringe Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie), was zu Blutungen führen kann
- Bei Bluttests nachgewiesene geringe Anzahl an “Leukozyten”, eine Art der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), wodurch Sie infektionsanfälliger werden können
- Hohe Spiegel an „Eosinophilen“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Eosinophilie) – dies kann bei Entzündungen auftreten
- Entzündungen der Blutgefäße
- Herzrhythmusstörungen
- Anfälle (Krämpfe)
- Nervenschädigung (Neuropathie)
- Herzrhythmusstörungen - nachgewiesen mittels EKG, Herzklopfen, langsamer oder schneller Herzschlag, hoher oder niedriger Blutdruck
- Niedriger Blutdruck
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), was zu schweren Magenschmerzen führen kann
- Unterbrochene Sauerstoffzufuhr zur Milz (Milzinfarkt) - was zu schweren Magenschmerzen führen kann
- Schwerwiegende Nierenprobleme - Anzeichen umfassen vermehrtes oder vermindertes Wasserlassen von farbverändertem Urin
- Hohe Kreatinin-Blutspiegel - bei Bluttests nachgewiesen
- Husten, Schluckauf
- Nasenbluten
- Starker stechender Schmerz im Brustkorb beim Einatmen (Pleuraschmerz)
- Lymphknotenschwellung (Lymphadenopathie)
- Vermindertes Empfindlichkeitsgefühl insbesondere auf der Haut
- Tremor
- Hohe oder niedrige Blutzuckerwerte
- Verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit
- Haarausfall (Alopezie)
- Mundgeschwüre
- Schüttelfrost, allgemeines Unwohlsein
- Schmerzen, Rücken- oder Nackenschmerzen, Schmerzen in Armen oder Beinen
- Wasseransammlung (Ödem)

- Menstruationsstörungen (ungewöhnliche Blutungen aus der Scheide)
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Völlige oder teilweise Unfähigkeit zu sprechen
- Schwellung am Mund
- Ungewöhnliche Träume oder Schlafstörungen
- Koordinations- oder Gleichgewichtsstörungen
- Schleimhautentzündung
- Verstopfte Nase
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Beschwerden in der Brust
- Blähgefühl
- Schwache bis schwerwiegende Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe und Durchfall, üblicherweise durch Viren verursacht, Magenschmerzen
- Aufstoßen
- Unruhegefühl

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Pneumonie – Anzeichen umfassen Kurzatmigkeit und Produktion von verfärbtem Schleim
- Hoher Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge (pulmonale Hypertonie), was schwerwiegende Schäden an Lunge und Herz verursachen kann
- Störungen im Blut wie anormale Blutgerinnung oder verlängerte Blutungszeit
- Schwere allergische Reaktionen, einschließlich großflächiger blasiger Ausschlag und sich schälende Haut
- Psychische Probleme wie z. B. Hören von Stimmen oder Sehen von Dingen, die nicht vorhanden sind
- Ohnmacht
- Probleme beim Denken oder Sprechen, unkontrollierbare Zuckungen, insbesondere in den Händen
- Schlaganfall – Anzeichen umfassen Schmerz, Schwäche, Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Gliedmaßen
- Blinder oder dunkler Punkt im Gesichtsfeld
- Herzversagen oder Herzanfall, was zum Herzstillstand und zum Tod führen könnte, Herzrhythmusstörungen mit plötzlichem Tod
- Blutgerinnsel in den Beinen (tiefe Venenthrombose) – Anzeichen umfassen starke Schmerzen oder Schwellungen in den Beinen
- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) – Anzeichen umfassen Kurzatmigkeit oder Schmerzen beim Atmen
- Einblutungen im Magen oder Darm – Anzeichen umfassen Erbrechen von Blut oder Blut im Stuhl
- Darmblockade (Darmobstruktion) insbesondere im “Ileum”. Die Blockade wird den Abtransport des Darminhalts in untere Abschnitte des Darms verhindern – Anzeichen umfassen Blähgefühl, Erbrechen, starke Verstopfung, Appetitverlust und Krämpfe
- “Hämolytisches urämisches Syndrom” – wenn rote Blutkörperchen aufplatzen (Hämolyse), was mit oder ohne Nierenversagen einhergehen kann
- “Panzytopenie” niedriger Wert bei allen Blutzellen (rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen) – bei Bluttests nachgewiesen
- Große lilafarbene Hautverfärbungen (thrombotische thrombozytopenische Purpura)
- Schwellung des Gesichts oder der Zunge
- Depression
- Doppeltsehen
- Schmerzen in der Brust
- Fehlfunktion der Nebennieren – dies kann zu Schwäche, Müdigkeit, Appetitverlust und Hautverfärbung führen
- Fehlfunktion der Hirnanhangdrüse – dies kann zu niedrigen Blutspiegeln einiger Hormone führen, die einen Einfluss auf die Funktion der männlichen oder weiblichen Sexualorgane haben
- Probleme beim Hören
- Pseudoaldosteronismus, der zu hohem Blutdruck bei einem niedrigen Kaliumspiegel führt (bei Bluttests nachgewiesen).

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Einige Patienten haben nach der Einnahme von Posaconazol AHCL auch über Verwirrtheitsgefühl berichtet.
- Hautrötung

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Posaconazol AHCL aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Verbleibt Ihnen 30 Tage nach dem ersten Öffnen Suspension in der Flasche, so dürfen Sie diese nicht mehr einnehmen. Bringen Sie Flaschen mit nicht eingenommener Suspension zurück zu Ihrem Apotheker.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Posaconazol AHCL enthält

Der Wirkstoff in Posaconazol AHCL ist: Posaconazol. Jeder Milliliter der Suspension zum Einnehmen enthält 40 Milligramm Posaconazol.

Die sonstigen Bestandteile in der Suspension sind: Macrogolglycerolhydroxystearat, Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Simeticon-Emulsion (enthält Polydimethylsiloxan, Polyethylenglycol, Sorbitantristearat, Methylcellulose, Silicagel, Polyethylenglycolstearat, Sorbinsäure (E200), Benzoesäure (E210) und Schwefelsäure (E513)), Xanthan (E415), Natriumbenzoat (E211), Glucose-Sirup, Glycerol (E422), Titandioxid (E171), Erdbeeraroma (enthält Propylenglycol) und gereinigtes Wasser

Wie Posaconazol AHCL aussieht und Inhalt der Packung

Posaconazol AHCL ist eine weiße bis gebrochen weiße, frei fließende Suspension in einer Braunglasflasche. Jede Flasche wird zusammen mit einem Messlöffel geliefert, mit dem die Suspension zum Einnehmen in Dosen von 2,5 ml und 5 ml abgemessen werden kann.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <Monat JJJJ>.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.