

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Posaconazole SP 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen

## **2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 40 mg Posaconazol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3 DARREICHUNGSFORM**

Suspension zum Einnehmen  
Weiße Suspension

## **4 KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Posaconazole SP ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Mykosen bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1):

- Invasive Aspergillose bei Patienten, deren Erkrankung therapieresistent ist gegenüber Amphotericin B oder Itraconazol bzw. bei Unverträglichkeit dieser Arzneimittel;
- Fusariose bei Patienten, deren Erkrankung therapieresistent ist gegenüber Amphotericin B bzw. bei Unverträglichkeit von Amphotericin B;
- Chromoblastomykose und Myzetom bei Patienten, deren Erkrankung therapieresistent ist gegenüber Itraconazol bzw. bei Unverträglichkeit von Itraconazol;
- Kokzidioidomykose bei Patienten, deren Erkrankung therapieresistent ist gegenüber Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol bzw. bei Unverträglichkeit dieser Arzneimittel;
- 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.

Therapieresistenz ist definiert als Progression der Infektion oder Ausbleiben einer Besserung nach mindestens 7 Tagen unter einer wirksamen antimykotischen Therapie in therapeutischer Dosierung.

Posaconazole SP ist ebenfalls bei folgenden Patienten zur Prophylaxe invasiver Mykosen 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 Mykosen besteht;
- Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT), die eine Hochdosis-Immunsuppressions-Therapie bei einer Graft-versus-Host Disease erhalten und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Mykosen besteht.

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Die empfohlene Dosierung ist in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1.** Empfohlene Dosis entsprechend dem Anwendungsgebiet

Anwendungsgebiet	Dosis und Therapiedauer
Therapieresistente invasive Mykosen (IFI)/Patienten mit IFI und Unverträglichkeit	400 mg (10 ml) zweimal täglich. Bei Patienten, die keine Mahlzeit und kein Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen können, ist Posaconazole SP in einer Dosierung von 200 mg (5 ml) viermal täglich einzunehmen. 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 Posaconazole SP wird zu den Mahlzeiten oder bei Patienten, die keine Mahlzeit zu sich nehmen können, mit einem Nahrungsergänzungsmittel eingenommen, um die Resorption zu erhöhen und eine ausreichende Exposition zu gewährleisten.
Prophylaxe invasiver Mykosen	200 mg (5 ml) dreimal täglich. Jede Dosis Posaconazole SP wird zu den Mahlzeiten oder bei Patienten, die keine Mahlzeit zu sich nehmen können, mit einem Nahrungsergänzungsmittel 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 wird die Prophylaxe mit Posaconazole SP einige Tage vor dem erwarteten Einsetzen der Neutropenie begonnen und für 7 Tage nach Ansteigen der Neutrophilenzahl über 500 Zellen pro mm <sup>3</sup> fortgeführt.

Bei Patienten mit schwerer gastrointestinaler Dysfunktion (z.B. schwerem Durchfall) liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Patienten mit schwerem Durchfall oder Erbrechen sollten bezüglich eines Durchbruchs einer Pilzinfektion eng überwacht werden.

Die Suspension zum Einnehmen muss vor der Anwendung kräftig geschüttelt werden.

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

Anwendung bei gestörter Leberfunktion: Es liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor; daher kann keine Empfehlung hinsichtlich einer Dosisanpassung ausgesprochen werden. Bei der geringen Zahl von Studienteilnehmern mit einer Leberfunktionsstörung kam es mit der Abnahme der Leberfunktion zu einer erhöhten Exposition und einer Verlängerung der Halbwertszeit (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei Kindern: Die Verträglichkeit und die Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht belegt. Daher wird Posaconazol nicht für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren empfohlen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung von Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung der CYP3A4-Substrate Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin oder Chinidin, da dies zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration der genannten Arzneimittel und dadurch zu einer QTc-Verlängerung und in seltenen Fällen zum Auftreten von *Torsades de Pointes* führen könnte (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin (siehe Abschnitt 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 Posaconazole SP an Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber anderen Azol-Antimykotika ist Vorsicht geboten.

Hepatotoxizität: Hepatische Reaktionen (beispielsweise 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 Leberwerte 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.

Bei der Anwendung von Posaconazol bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten kann die verlängerte Eliminations-Halbwertszeit zu einer erhöhten Exposition führen.

Überwachung der Leberfunktion: Patienten, bei denen es im Verlauf der Therapie mit Posaconazole SP zu einer Erhöhung der Leberwerte kommt, müssen routinemäßig hinsichtlich des Auftretens einer schwereren Leberschädigung überwacht werden. Zur Beurteilung müssen Leberfunktionstests (insbesondere zur Bestimmung von Leberwerten und Bilirubin) durchgeführt werden. Ein Absetzen von Posaconazole SP ist zu erwägen, wenn die klinische Symptomatik auf die Entwicklung einer Lebererkrankung hinweist.

QTc-Verlängerung: Unter der Behandlung mit einigen Azolen kam es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls. Posaconazole SP darf nicht zusammen mit CYP3A4-Substraten angewendet werden, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Posaconazole SP 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 der Kalium-, der Magnesium- oder der Calciumspiegel betroffen ist – zu überwachen und gegebenenfalls zu korrigieren.

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).

Rifabutin: Die gleichzeitige Anwendung mit Posaconazol ist zu vermeiden, außer wenn der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Rifamycin-Antibiotika (Rifampicin, Rifabutin), bestimmte Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon), Efavirenz und Cimetidin: Die Posaconazol-Konzentration kann bei einer Kombination erheblich vermindert sein; daher ist die gleichzeitige Anwendung mit Posaconazol zu vermeiden, außer wenn der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält ungefähr 1,75 g Glukose pro 5 ml Suspension. Patienten mit einer Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### 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 Plasmakonzentration von Posaconazol erhöhen bzw. vermindern.

*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 wenn der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt. Siehe auch unten den Einfluss von Posaconazol auf den Rifabutin-Plasmaspiegel.

*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 wenn der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt.

*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 oder ähnlichen Induktoren (z.B. Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon) ist zu vermeiden, außer wenn der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt.

*H<sub>2</sub>-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 Cimetidin ist zu vermeiden, außer wenn der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt. Die Wirkung anderer H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (z.B. Famotidin, Ranitidin) und Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol), die den Magensäuregehalt für mehrere Stunden niedrig halten können, auf den Posaconazol-Plasmaspiegel wurde nicht untersucht. Es könnte zu einer Verminderung der Bioverfügbarkeit kommen, daher ist eine zeitgleiche Anwendung, wenn möglich, zu vermeiden.

##### Wirkungen von Posaconazol auf andere Arzneimittel:

Posaconazol ist ein potenter CYP3A4-Inhibitor. Gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten kann zu stark erhöhten Expositionen gegenüber CYP3A4-Substraten führen, wie für Tacrolimus, Sirolimus, Atazanavir und Midazolam nachfolgend beispielhaft beschrieben. Vorsicht ist geboten bei zeitgleicher Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten, die intravenös angewendet werden, und die Dosis des CYP3A4-Substrats ist unter Umständen zu reduzieren. Wird Posaconazol zeitgleich 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 eng zu überwachen und die Dosis nach Bedarf anzupassen. Mehrere der Interaktionsstudien wurden mit gesunden Freiwilligen 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 Freiwilligen beobachtet und Unterschiede zwischen Patienten sind aufgrund der unterschiedlichen Posaconazolexposition bei Patienten zu erwarten. Die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Posaconazol auf die Plasmakonzentrationen von CYP3A4-Substraten könnte in Anbetracht der großen Auswirkung von Nahrung auf die Posaconazolexposition intra-individuell ebenfalls 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 einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel und dadurch zu einer QTc-Verlängerung und in seltenen Fällen zum Auftreten von *Torsades 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 erheblich die Plasmaspiegel von HMG-CoA-Reduktasehemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen. Die Behandlung mit diesen HMG-CoA-Reduktasehemmern sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Posaconazol unterbrochen werden, da erhöhte Spiegel mit einer Rhabdomyolyse in Zusammenhang gebracht wurden (siehe Abschnitt 4.3).

*Vinca-Alkaloide:* Posaconazol kann die Plasmakonzentration von Vinca-Alkaloiden (z.B. Vincristin und Vinblastin) erhöhen, wodurch es zu Neurotoxizität kommen kann. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Vinca-Alkaloiden zu vermeiden, sofern nicht der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt. Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung wird empfohlen, eine Dosisanpassung der Vinca-Alkaloide in Betracht zu ziehen.

*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, sofern nicht der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt (siehe auch oben die Auswirkung von Rifabutin auf die Posaconazol-Plasmaspiegel). Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel wird eine sorgfältige Überwachung des Gesamtblutbilds und unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit erhöhten Rifabutinwerten (z.B. Uveitis) empfohlen.

*Ciclosporin:* Bei herztransplantierten Patienten, die Ciclosporin in konstanter Dosierung erhielten, erhöhte Posaconazol 200 mg einmal täglich die Ciclosporin-Konzentrationen und machte Dosisreduktionen erforderlich. In klinischen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden Fälle beobachtet, in denen erhöhte Ciclosporin-Werte zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einschließlich Nephrotoxizität und eines tödlich verlaufenen Falles einer Leukoenzephalopathie führten. 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 relevante 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 sollte die Tacrolimus-Dosis gesenkt werden (z.B. auf ein Drittel der derzeitigen 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.

*Sirolimus:* Wiederholte Anwendung von oralem Posaconazol (400 mg zweimal täglich für 16 Tage) steigerten 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 variabel ist. Gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit Sirolimus wird nicht empfohlen und sollte möglichst 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 zeitgleichen 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.

*HIV-Proteaseinhibitoren:* Da HIV-Proteaseinhibitoren CYP3A4-Substrate sind, ist zu erwarten, dass Posaconazol die Plasmakonzentrationen dieser antiretroviralen Wirkstoffe erhöht. Nach gleichzeitiger Anwendung von oralem Posaconazol (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 oralem Posaconazol (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) erhöht. Die 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 Freiwilligen erhöhte Posaconazol (200 mg einmal täglich für 10 Tage) die Exposition (AUC) gegenüber i.v. Midazolam (0,05 mg/kg) um 83 %. In einer weiteren Studie bei gesunden Freiwilligen erhöhte wiederholte Anwendung von oralem Posaconazol (200 mg zweimal täglich über 7 Tage) die  $C_{\max}$  und die AUC von i.v. Midazolam (0,4 mg Einzeldosis) um durchschnittlich das 1,3- bzw. 4,6-fache (Bereich 1,7- bis 6,4-fach); Posaconazol 400 mg zweimal täglich über 7 Tage erhöhte die  $C_{\max}$  und die AUC von i.v. 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 orales Posaconazol (200 mg oder 400 mg) die durchschnittliche 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).

*Calciumantagonisten, die über CYP3A4 metabolisiert werden* (z.B. Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin): Während der gleichzeitigen Anwendung von Posaconazol wird eine engmaschige Überwachung auf unerwünschte Ereignisse und eine Toxizität in Zusammenhang mit Calciumantagonisten empfohlen. Eine Dosisanpassung von Calciumantagonisten kann erforderlich sein.

*Digoxin:* Die Anwendung anderer Azole war assoziiert mit einer Erhöhung der Digoxinwerte. 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. Eine Überwachung der Blutzuckerspiegel bei Diabetikern wird empfohlen.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

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, sofern nicht der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus eindeutig überwiegt.

Posaconazol wird in der 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.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Posaconazol auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Sicherheit von Posaconazol wurde im Rahmen von klinischen Prüfungen 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, Diarrhö, Fieber und erhöhte Bilirubinwerte.

<b>Tabelle 2:</b> Therapiebedingte Nebenwirkungen, nach Organsystem und Häufigkeit <i>Häufig (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>); gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>); selten (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</i>	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> Häufig: Gelegentlich: Selten:	Neutropenie Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Eosinophilie, Lymphadenopathie hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, Koagulopathie, Blutung
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b> Gelegentlich: Selten:	allergische Reaktion Überempfindlichkeitsreaktion
<b>Endokrine Erkrankungen</b> Selten:	Nebenniereninsuffizienz, Gonadotropin-Abfall im Blut
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> Häufig: Gelegentlich:	Störung des Elektrolythaushalts, Anorexie Hyperglykämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> Selten:	Psychotische Störungen, Depression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Häufig: Gelegentlich: Selten:	Parästhesien, Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen Konvulsionen, Neuropathie, Hypästhesie, Tremor Zerebrovaskulärer Insult, Enzephalopathie, periphere Neuropathie, Synkope
<b>Augenerkrankungen</b> Gelegentlich: Selten:	verschwommenes Sehen Doppeltsehen, Gesichtsfeldausfall
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> Selten:	vermindertes Hörvermögen
<b>Herzerkrankungen</b> Gelegentlich: Selten:	Langes-QT-Syndrom <sup>§</sup> , abnormes Elektrokardiogramm <sup>§</sup> , Palpitationen Torsade de pointes, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Tachykardie, Herz- und Atemstillstand, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt
<b>Gefäßerkrankungen</b> Gelegentlich: Selten:	Hypertonie, Hypotonie Lungenembolie, tiefe Venenthrombose
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> Selten:	pulmonale Hypertonie, interstitielle Pneumonie, Pneumonitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Häufig: Gelegentlich: Selten:	Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Flatulenz Pankreatitis Magen-Darm-Blutung, Ileus

<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b> Häufig:  Gelegentlich:  Selten:	erhöhte Leberfunktionstests (ALT erhöht, AST erhöht, Bilirubin erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, GGT erhöht) Leberzellschädigung*, Hepatitis, Gelbsucht, Lebervergrößerung Leberinsuffizienz, cholestatische Hepatitis, Cholestase, Leber- und Milzvergrößerung, Druckschmerzhaftigkeit der Leber, Flattertremor
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> Häufig: Gelegentlich: Selten:	Ausschlag Mundulzera, Alopezie Stevens-Johnson-Syndrom, vesikulärer Ausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b> Gelegentlich:	Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b> Gelegentlich:  Selten:	akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz, erhöhte Serumkreatininwerte renal-tubuläre Azidose, interstitielle Nephritis
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b> Gelegentlich: Selten:	Menstruationsstörungen Schmerzen in der Brustdrüse
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> Häufig: Gelegentlich: Selten:	Pyrexie (Fieber), Asthenie, Müdigkeit Ödem, Schmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein Zungenödem, Gesichtsödem
<b>Untersuchungen</b> Gelegentlich:	veränderte Arzneimittelspiegel

§ Siehe Abschnitt 4.4.

\* In Beobachtungen nach Markteinführung wurde über schweren hepatischen Schaden mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die Posaconazol 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 einnahm. Seitens des Prüfarztes wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet.

Posaconazol wird durch eine Hämodialyse nicht aus dem Organismus eliminiert.

## 5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung – Triazol-Derivate, ATC-Code: J02A C04

### Wirkmechanismus

Posaconazol hemmt das Enzym Lanosterol-14 $\alpha$ -Demethylase (CYP51), das als Katalysator eines wesentlichen Schritts bei der Ergosterolbiosynthese wirkt.

### 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 wirksam ist gegen *Rhizomucor*, *Mucor* und *Rhizopus*, jedoch sind die klinischen Daten derzeit zu begrenzt, um die Wirksamkeit von Posaconazol gegen diese Erreger bewerten zu können.

### Resistenz

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

### Kombinationen mit anderen Antimykotika

Die kombinierte Anwendung von Antimykotika dürfte die Wirksamkeit von Posaconazol oder der anderen Therapien nicht beeinträchtigen; es liegen jedoch derzeit keine klinischen Daten vor, die einen zusätzlichen Nutzen einer Kombinationstherapie belegen.

### 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  $\sim 200$ . 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

#### *Invasive Aspergillose*

Im Rahmen einer nicht komparativen Salvage-Therapiestudie wurde Posaconazol 800 mg/Tag in geteilten Dosen per os zur Behandlung bei Patienten mit gegenüber Amphotericin B (einschließlich liposomalen Formulierungen) oder Itraconazol therapierefraktärer invasiver Aspergillose oder bei Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber diesen Arzneimitteln beurteilt. Die klinischen Ergebnisse wurden mit denen einer externen Kontrollgruppe, die aus einer retrospektiven Bewertung ärztlicher Berichte stammten, verglichen. 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 eingestufte 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). Dieses war jedoch keine prospektive, randomisiert kontrollierte Studie; dies sollte bei allen Vergleichen mit der externen Kontrollgruppe mit Sorgfalt berücksichtigt werden.

**Tabelle 3.** Gesamtwirksamkeit von Posaconazol am Ende der Behandlung einer invasiven Aspergillose im Vergleich zu einer externen Kontrollgruppe

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

*Fusarium* spp.: 11 von 24 Patienten, die sicher bzw. wahrscheinlich eine Fusariose aufwiesen, wurden erfolgreich mit 800 mg/Tag Posaconazol 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 hatten oder die 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 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 in geteilten Dosen über einen medianen Zeitraum von 296 Tagen und bis zu 460 Tage behandelt (am Ende der Behandlung komplette oder partielle Remission der bei Therapiebeginn vorliegenden Anzeichen 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 Mykosen (IFIs) (Studien 316 und 1899)

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

<sup>1</sup> Einschließlich weniger bekannter und unbekannter Spezies.

Bei der 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 Disease (GVHD). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Auftreten bewiesener/wahrscheinlicher IFIs zur Woche 16 nach Randomisierung, das durch ein unabhängiges, verblindetes externes Expertengremium bestimmt wurde. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war das Auftreten 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 Grad 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 der 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 das Auftreten bewiesener/wahrscheinlicher IFIs, das durch ein unabhängiges, verblindetes externes Expertengremium während des Therapie-Zeitraums bestimmt wurde. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war das Auftreten bewiesener/wahrscheinlicher IFIs 100 Tage nach Randomisierung. Eine neue Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie war die am häufigsten zugrunde liegende Bedingung (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. Für die Ergebnisse beider Studien siehe Tabellen 5 und 6. Es gab weniger *Aspergillus*-Durchbruchsinfektionen bei Patienten, die eine Posaconazol-Prophylaxe erhielten im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppen.

**Tabelle 5.** Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Mykosen.

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

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

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

b: Bei 1899 war dies der Zeitraum von der Randomisierung bis zur letzten Dosis der Studienmedikation plus 7 Tage; bei 316 war es 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 der Randomisierung; bei 316 war es der Zeitraum vom Tag der Baseline bis 111 Tage nach Baseline.

d: alle randomisierten

e: alle behandelten

**Tabelle 6.** Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Mykosen.

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

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

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

b: Bei 1899 war dies der Zeitraum von der Randomisierung bis zur letzten Dosis der Studienmedikation plus 7 Tage; bei 316 war es 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 der Randomisierung; bei 316 war es der Zeitraum vom Tag der 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 erhalten hatten; dieser Überlebensvorteil wurde gezeigt sowohl wenn bei der Auswertung alle Todesursachen (P = 0,0354) als auch wenn nur IFI bedingte Todesfälle (P = 0,0209) berücksichtigt wurden.

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

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Sechzehn Patienten im Alter von 8-17 Jahren wurden in einer Studie bei invasiven Mykosen mit 800 mg/Tag behandelt. Basierend auf den verfügbaren Daten dieser 16 pädiatrischen Patienten scheint das Sicherheitsprofil ähnlich dem von Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren zu sein.

Zusätzlich erhielten zwölf Patienten im Alter von 13-17 Jahren zur Prophylaxe invasiver Mykosen (Studien 316 und 1899) 600 mg/Tag. Das Sicherheitsprofil bei diesen Patienten im Alter von  $< 18$  Jahren scheint ähnlich dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil zu sein. Basierend auf pharmakokinetischen Daten von 10 dieser pädiatrischen Patienten scheint das pharmakokinetische Profil ähnlich dem von Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren zu sein.

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht belegt.

#### 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 (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 den Befunden bei Therapiebeginn 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 58 % über einen Zeitraum von 48 Stunden.

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

Im Vergleich zur nüchternen Einnahme steigt die AUC von Posaconazol bei Einnahme zusammen mit einer fettfreien Mahlzeit oder einem Nahrungsergänzungsmittel (14 Gramm Fett) um den Faktor 2,6, bei Einnahme mit einer stark fetthaltigen Mahlzeit (~ 50 Gramm Fett) um den Faktor 4. Posaconazol muss zusammen mit einer Mahlzeit oder mit einem Nahrungsergänzungsmittel angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

### 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.

### Metabolisierung

Es gibt keine zirkulierenden Hauptmetaboliten von Posaconazol. Die Konzentrationen von Posaconazol werden wahrscheinlich nicht durch Inhibitoren von CYP450-Enzymen verändert. Die meisten der zirkulierenden Metaboliten bestehen aus Glukuronidkonjugaten 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 radioaktiv markierten Dosis aus.

### Elimination

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

### Pharmakokinetische Eigenschaften bei besonderen Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)*

Nach der Applikation von 800 mg/Tag Posaconazol in geteilten Dosen zur Behandlung invasiver Mykosen 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). Zur Anwendung bei Patienten unter 8 Jahren liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. 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  $\geq 18$  Jahren) erreicht wurde.

#### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik von Posaconazol ist bei Männern und Frauen vergleichbar.

#### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

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.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Im Vergleich zu Patienten mit weißer Hautfarbe lagen die AUC und  $C_{max}$  von Posaconazol bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe leicht niedriger (16 %). Das Sicherheitsprofil von Posaconazol war bei Patienten mit schwarzer und weißer Hautfarbe jedoch ähnlich.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Nach Einzeldosisgabe wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ( $n = 18$ ,  $Cl_{Cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) keine Wirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Posaconazol festgestellt; deshalb ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $n = 6$ ,  $Cl_{Cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 wird durch eine Hämodialyse nicht aus dem Organismus eliminiert.

#### *Leberfunktionsstörung*

In einer Studie mit einer kleinen Anzahl an Patienten ( $n = 12$ ) mit Leberfunktionsstörung wurde ein Anstieg der Exposition beobachtet, der bei diesen Patienten mit einer Verlängerung der Halbwertszeit assoziiert war (26,6 bei leichter, 35,3 bei mittelschwerer und 46,1 Stunden bei schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu 22,1 Stunden bei Patienten mit uneingeschränkter Leberfunktion). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird von einem Anstieg der AUC im Steady State um den Faktor 2 ausgegangen. Aufgrund der begrenzten pharmakokinetischen Daten bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist bei der Anwendung von Posaconazol bei diesen Patienten Vorsicht geboten, da die möglicherweise verlängerte Halbwertszeit zu einer erhöhten Exposition führt.

### **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  $\geq 3$  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. Dieses Ergebnis 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 einer Obstruktion der Alveolen führte. Diese Ergebnisse sind nicht unbedingt ein Hinweis auf mögliche funktionelle Veränderungen beim Menschen.

In einer Studie zur Beurteilung der Verträglichkeit und des pharmakologischen Profils bei wiederholter Applikation bei Affen wurden bei einer systemischen Exposition, die die Exposition unter therapeutischen Dosen beim Menschen um das 4,6-fache überschritt, keine EKG-Veränderungen, wie etwa eine Veränderung der QT- und QTc-Intervalle, festgestellt. In einer Studie

zur Beurteilung der Verträglichkeit und des pharmakologischen Profils bei wiederholter Applikation bei Ratten wurden bei einer systemischen Exposition, die die Exposition unter therapeutischen Dosen beim Menschen um das 1,4-fache überschritt, echokardiographisch keine Hinweise auf eine dekompensierte Herzinsuffizienz festgestellt. Bei Ratten und Affen wurde bei einer systemischen Exposition, die die Exposition unter therapeutischen Dosen beim Menschen überschritt (bei Ratten 1,4-fach, bei Affen 4,6-fach) ein erhöhter systolischer und arterieller Blutdruck (bis zu 29 mmHg) festgestellt.

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 Veränderungen am Skelettsystem und skelettalen 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 bei anderen Antimykotika vom Azoltyp auch wurden diese Wirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit auf die therapiebedingte Wirkung auf die Steroidgenese zurückgeführt.

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**

Polysorbat 80  
Simeticon  
Natriumbenzoat (E211)  
Natriumcitrat-Dihydrat  
Zitronensäure-Monohydrat  
Glycerol  
Xanthangummi  
Flüssige Glukose  
Titandioxid (E171)  
Künstliches Kirscharoma mit Benzylalkohol und Propylenglycol  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnetes Behältnis: 2 Jahre

Nach dem Öffnen des Behältnisses: 4 Wochen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht einfrieren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

105 ml Suspension zum Einnehmen in einer 123 ml-Flasche Braunglasflasche, Typ IV mit einem kindersicherem Verschluss aus Kunststoff (Polypropylen) und einem Messlöffel (Polystyrol) mit 2 Messstufen: 2,5 ml und 5 ml.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7 INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8 ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/321/001

## **9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

25. Oktober 2005

## **10 STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANHANG II

- A. **INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

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

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

#### A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FLASCHE (Umkarton)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Posaconazole SP 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen  
Posaconazol

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 40 mg Posaconazol.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch flüssige Glukose.  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Eine Flasche enthält 105 ml Suspension zum Einnehmen.  
Messlöffel

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Vor der Einnahme gut schütteln.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Das Arzneimittel ist vier Wochen nach Anbruch der Flasche zu verwerfen.

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht einfrieren.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/321/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLESCHRIFT**

Posaconazole SP

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHE (Flaschenetikett)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Posaconazole SP 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen  
Posaconazol

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 40 mg Posaconazol.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch flüssige Glucose.  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Eine Flasche mit 105 ml Suspension zum Einnehmen  
Messlöffel

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Vor der Einnahme gut schütteln.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis  
Das Arzneimittel ist vier Wochen nach Anbruch der Flasche zu verwerfen.

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht einfrieren.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/321/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Posaconazole SP 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Posaconazol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- 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 eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Posaconazole SP und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Posaconazole SP beachten?
3. Wie ist Posaconazole SP anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Posaconazole SP aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST POSACONAZOLE SP UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Posaconazole SP gehört zur Gruppe der so genannten Triazol-Antimykotika. Diese Arzneimittel werden zur Vorbeugung und Behandlung einer Vielzahl von Pilzinfektionen verwendet. Die Wirkung von Posaconazole SP besteht darin, dass es einige Pilzarten, die Infektionen beim Menschen verursachen können, abtötet oder deren Wachstum hemmt.

Posaconazole SP kann zur Behandlung der folgenden Arten von Pilzinfektionen bei Erwachsenen angewendet werden:

- 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;
- Durch Pilze verursachte Infektionen, die Zustände, bekannt unter dem Namen Chromoblastomykose und Mycetom, verursachen, die sich während einer Behandlung mit Itraconazol nicht gebessert haben oder wenn Itraconazol abgesetzt werden musste;
- Infektionen aufgrund von Pilzen genannt *Coccidioides*, die sich während einer Behandlung mit einem oder mit mehreren der folgenden Arzneimittel (Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol) nicht gebessert haben oder wenn diese Arzneimittel abgesetzt werden mussten;
- Infektionen im Mund- oder Rachenraum (bekannt als „Soor“), verursacht durch *Candida* genannte Pilze, bei denen es sich um nicht vorbehandelte Infektionen handelt.

Posaconazole SP kann eingesetzt werden, um Pilzinfektionen vorzubeugen bei Patienten, deren Immunsystem aufgrund anderer Arzneimittel oder Erkrankungen geschwächt sein kann.

## 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON POSACONAZOLE SP BEACHTEN?

### **Posaconazole SP darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Posaconazol oder einen der sonstigen Bestandteile von Posaconazole SP sind.
- wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Mutterkornalkaloide (zur Behandlung von Migräne) enthalten. Posaconazol kann die Blutspiegel dieser Arzneistoffe erhöhen, was zu schweren Durchblutungsstörungen in einigen Körperpartien und zu Gewebeschädigung führen kann.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden. Posaconazol kann die Blutspiegel dieser Arzneimittel erhöhen, was zu schweren Herzrhythmusstörungen führen kann:
  - Terfenadin (zur Behandlung von allergischen Reaktionen)
  - Astemizol (zur Behandlung von allergischen Reaktionen)
  - Cisaprid (zur Behandlung von Magenbeschwerden)
  - Pimozid (zur Behandlung des Tourette-Syndroms)
  - Halofantrin (zur Behandlung von Malaria)
  - Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- wenn Sie Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin und einige ähnliche Arzneimittel (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder Statine genannt) einnehmen, die dazu dienen, hohe Cholesterinwerte im Blut zu behandeln.

Bitte lesen Sie den Abschnitt „Bei Anwendung von Posaconazole SP mit anderen Arzneimitteln“, in dem weitere Arzneimittel aufgeführt sind, die mit Posaconazole SP in Wechselwirkung treten können.

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Posaconazole SP ist erforderlich**

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Ergänzung zu den oben genannten Arzneimitteln, die nicht mit Posaconazol aufgrund des Risikos von Herzrhythmusstörungen eingenommen werden dürfen, gibt es weitere Arzneimittel, die unter Umständen ein höheres Risiko für Herzrhythmusstörungen bergen, wenn sie zusammen mit Posaconazol eingenommen werden. Stellen Sie sicher, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie anwenden (verschreibungspflichtige oder nicht verschreibungspflichtige).

Weisen Sie Ihren Arzt darauf hin,

- wenn bei Ihnen jemals Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Arzneimittel aus der Azol- oder Triazol-Familie aufgetreten sind. Diese umfassen Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol.
- wenn Sie Leberprobleme haben oder hatten. Unter Umständen benötigen Sie dann während der Behandlung mit Posaconazole SP spezielle Blutuntersuchungen.
- wenn Sie Nierenprobleme haben und Arzneimittel einnehmen, die die Nieren beeinträchtigen.
- wenn bei Ihnen schwere Durchfälle oder Erbrechen auftreten, da diese die Wirksamkeit von Posaconazole SP herabsetzen können.
- wenn Ihnen jemals mitgeteilt wurde, dass folgende Zustände bei Ihnen vorliegen:
  - eine abnormale Herzrhythmus-Kurve (EKG), die auf ein Problem hinweist, das „langes QTc-Intervall“ genannt wird
  - Herzmuskelschwäche oder Herzversagen
  - sehr langsamer Herzschlag
  - jegliche Herzrhythmusstörung
  - jegliches Problem bezüglich des Gehalts an Kalium, Magnesium oder Calcium im Blut.

Bitte beachten Sie, dass Posaconazole SP nur für Erwachsene vorgesehen ist (älter als 18 Jahre).

### **Bei Anwendung von Posaconazole SP mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bitte beachten Sie die oben stehende Liste der Arzneimittel, die Sie nicht zusammen mit Posaconazole SP einnehmen dürfen.

Andere Arzneimittel können manchmal verabreicht werden, während Sie Posaconazole SP einnehmen, dies bedarf jedoch unter Umständen besonderer Beachtung.

Bestimmte Arzneimittel können die Posaconazol-Blutspiegel erhöhen (mögliche Erhöhung des Nebenwirkungsrisikos) oder absenken (möglicherweise Wirksamkeitsverlust). Zu den Arzneimitteln, die den Posaconazol-Blutspiegel absenken können, gehören:

- Rifabutin und Rifampicin (zur Behandlung von bestimmten Infektionen). Wenn Sie bereits mit Rifabutin behandelt werden, sind Ihre Blutwerte und einige mögliche Nebenwirkungen auf Rifabutin zu überwachen.
- Einige Arzneimittel, die angewendet werden, um epileptische Anfälle zu behandeln oder diesen vorzubeugen, wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon.
- Efavirenz, das angewendet wird, um eine HIV-Infektion zu behandeln.
- Arzneimittel, die zur Absenkung der Magensäure angewendet werden wie Cimetidin und Ranitidin oder Omeprazol und ähnliche Arzneimittel, sogenannte Protonen-Pumpen-Hemmer.

Posaconazole SP kann die Blutspiegel einiger anderer Arzneimittel erhöhen (möglicherweise Erhöhung des Nebenwirkungsrisikos). Hierzu gehören:

- Vincristin, Vinblastin und andere Vinca-Alkaloide (zur Behandlung von Krebs)
- Ciclosporin (findet in der Transplantationschirurgie Anwendung)
- Tacrolimus und Sirolimus (findet in der Transplantationschirurgie Anwendung)
- Rifabutin (zur Behandlung von bestimmten Infektionen)
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV, sogenannte Proteaseinhibitoren (einschließlich Lopinavir und Atazanavir, die mit Ritonavir angewendet werden), und nicht-nukleoside Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs)
- Midazolam, Triazolam, Alprazolam und einige andere ähnliche Arzneimittel, genannt Benzodiazepine (Beruhigungs- oder Muskelentspannungsmittel)
- Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin und einige andere Arzneimittel aus der Gruppe der Calciumantagonisten (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzinsuffizienz)
- Sulfonylharnstoffe wie Glipizid (zur Behandlung von hohem Blutzucker).

#### **Bei Anwendung von Posaconazole SP zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Jede Dosis Posaconazole SP sollte mit Nahrungsmitteln oder einem Nahrungsergänzungsmittel, wenn Sie keine Nahrung zu sich nehmen können, eingenommen werden, um die Aufnahme zu verbessern. Siehe Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation für weitere Informationen zur Einnahme der Suspension.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie glauben, schwanger zu sein, oder wenn Sie schwanger sind, bevor Sie mit der Einnahme von Posaconazole SP beginnen. Posaconazole SP darf während der Schwangerschaft nur nach Absprache mit Ihrem Arzt angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung während der Einnahme von Posaconazole SP anwenden. Wenn Sie unter der Behandlung mit Posaconazole SP schwanger werden, setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Posaconazole SP darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es liegen keine Informationen über die Wirkung von Posaconazole SP auf die Verkehrstüchtigkeit und auf die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, vor. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie z.B. Schläfrigkeit oder verschwommenes Sehen auftreten, die Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen könnten.

### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Posaconazole SP

Posaconazole SP enthält etwa 1,75 g Glucose in 5 ml der Suspension. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie eine sogenannte Glucose-Galaktose-Malabsorption haben. Sofern Sie aus irgendeinem Grund Ihre Zuckeraufnahme genau überwachen müssen, sollten Sie diesen Glucoseanteil berücksichtigen.

### 3. WIE IST POSACONAZOLE SP ANZUWENDEN?

Wenden Sie Posaconazole SP immer genau nach Anweisung des Arztes an. Ihr Arzt wird Ihr Ansprechen auf die Behandlung und Ihren Gesundheitszustand überwachen, um die Dauer der Einnahme von Posaconazole SP zu bestimmen und um zu überwachen, ob eine Änderung Ihrer täglichen Dosis notwendig ist.

Anwendungsgebiet	Dosis
Behandlung resistenter Pilzinfektionen	Nehmen Sie 400 mg (zwei Löffel zu 5 ml) der Suspension zweimal täglich mit Nahrungsmitteln oder mit einem Nahrungsergänzungsmittel, wenn Sie keine Nahrung vertragen, ein. Wenn Sie keine Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen können, wird Ihr Arzt Ihnen raten, 200 mg (ein Löffel zu 5 ml) viermal täglich einzunehmen.
Erstbehandlung bei Soor	Nehmen Sie am ersten Behandlungstag 200 mg (ein Löffel zu 5 ml) einmal täglich. Nehmen Sie nach dem ersten Tag 100 mg (2,5 ml) einmal täglich mit Nahrungsmitteln oder mit einem Nahrungsergänzungsmittel, wenn Sie keine Nahrung vertragen, ein.
Vorbeugung von schweren Pilzinfektionen	Nehmen Sie 200 mg (ein Löffel zu 5 ml) dreimal täglich mit Nahrungsmitteln oder mit einem Nahrungsergänzungsmittel, wenn Sie keine Nahrung vertragen, ein.

#### Wenn Sie eine größere Menge von Posaconazole SP angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie befürchten, eine zu hohe Dosis eingenommen zu haben, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder an einen Angehörigen eines Gesundheitsberufs.

#### Wenn Sie die Anwendung von Posaconazole SP vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie sich daran erinnern und folgen Sie dann dem gewohnten Rhythmus. Ist jedoch schon fast der Zeitpunkt für die nächste Dosis erreicht, so nehmen Sie diese zum vorgesehenen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Posaconazole SP Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufige Nebenwirkungen (treten mindestens bei 1 von 100 Patienten und höchstens bei 1 von 10 Patienten auf) sind:

Kopfschmerzen, Schwindel, Taubheitsgefühl oder Kribbeln

Schläfrigkeit

Übelkeitsgefühl oder Übelkeit, Appetitverlust, Magenschmerzen, Durchfall, Magenbeschwerden,

Erbrechen, Blähungen, Mundtrockenheit

Veränderte Leberwerte

Ausschlag

Schwächegefühl, Müdigkeit

Abfall der weißen Blutzellen (möglicherweise erhöhtes Infektionsrisiko)  
Fieber  
Abnormale Werte von Salzen im Blut.

Gelegentliche Nebenwirkungen (treten mindestens bei 1 von 1.000 Patienten und höchstens bei 1 von 100 Patienten auf) sind:

Anämie, verminderte Anzahl der sogenannten Blutplättchen, die zur Blutgerinnung dienen, verminderte Anzahl einiger Arten von weißen Blutzellen, Vergrößerung der Lymphknoten  
Allergische Reaktion  
Hohe Blutspiegel von Glukose (Blutzucker)  
Gefühls- oder Bewegungsstörungen, (unwillkürliches) Zittern, Krampfanfälle  
Herzrhythmusstörungen einschließlich schneller Herzschlag (Palpitationen), anormale Werte bei Herzuntersuchungen (wie EKGs, die den Herzrhythmus aufzeichnen)  
Hoher oder niedriger Blutdruck  
Bauchspeicheldrüsenentzündung  
Leberentzündung, Leberschaden, Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder der Augen)  
Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen  
Menstruationsstörungen  
Verschwommenes Sehen  
Haarausfall, Juckreiz  
Geschwüre im Mund  
Frösteln, generelles Unwohlsein oder Schwächegefühl  
Schmerzen am ganzen Körper, einschließlich in Muskeln oder Gelenken, Rückenschmerzen  
Flüssigkeitsretention, veränderte Arzneimittelspiegel.

Seltene Nebenwirkungen (treten mindestens bei 1 von 10.000 Patienten und höchstens bei 1 von 1.000 Patienten auf) sind:

Lungenentzündung und andere Lungenschädigungen  
Verminderte Anzahl aller Blutzellen, Blutgerinnungsstörungen, Blutung  
Schwere allergische Reaktionen, einschließlich ausgedehnter, blasiger Ausschlag und Hautschuppung  
Reduzierte Nebennierenfunktion  
Veränderte Hirnfunktion, Ohnmacht  
Plötzliche Verhaltensänderungen, Probleme beim Denken oder Sprechen  
Schmerzen, Schwäche, Taubheitsgefühl oder Kribbeln im Arm oder Bein  
Depression  
Doppeltsehen, blinder oder dunkler Fleck im Gesichtsfeld  
Hörprobleme  
Herzversagen oder Herzanfall, Herzrhythmusstörungen  
Schlaganfall, Blutgerinnsel im Gehirn, den Extremitäten oder der Lunge  
Darmblutungen  
Leberentzündung oder -versagen, selten mit letalem Ausgang  
Leber- und Milzvergrößerung, Druckschmerzhaftigkeit der Leber  
Blasiger Ausschlag, große, violette Hautverfärbungen durch Einblutungen unterhalb der Haut  
Nierenentzündung  
Brustschmerzen  
Schwellung des Gesichts oder der Zunge.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## 5. WIE IST POSACONAZOLE SP AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht einfrieren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Verbleibt Ihnen vier Wochen 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.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Posaconazole SP enthält

- Der Wirkstoff in Posaconazole SP Suspension zum Einnehmen ist: Posaconazol. Jeder Milliliter der Suspension zum Einnehmen enthält 40 Milligramm Posaconazol.
- Die sonstigen Bestandteile in der Suspension sind: Polysorbat 80, Simeticon, Natriumbenzoat (E211), Natriumcitrat-Dihydrat, Zitronensäure-Monohydrat, Glycerol, Xanthangummi, flüssige Glukose, Titaniumdioxid (E171), künstliches Kirscharoma, das Benzylalkohol und Propylenglykol enthält, und gereinigtes Wasser.

### Wie Posaconazole SP aussieht und Inhalt der Packung

Posaconazole SP ist eine weiße Suspension mit Kirscharoma zum Einnehmen. Es ist in Braunglasflaschen zu 105 ml erhältlich. 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 und Hersteller

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

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

#### Hersteller:

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

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

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Slovenija**

Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 01 3001070

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.