



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noxafil® 300 mg magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 300 mg Posaconazol. Nach Rekonstitution hat die magensaftresistente Suspension zum Einnehmen eine Konzentration von etwa 30 mg pro ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,28 mg/ml Methyl-4-Parahydroxybenzoat (E 218) und 0,4 mg/ml Propyl-4-Parahydroxybenzoat. Dieses Arzneimittel enthält 47 mg Sorbitol (E 420) pro ml.

Dieses Arzneimittel enthält 7 mg Propylen-glycol (E 1520) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißliches bis gelbes Pulver.

Das Lösungsmittel ist eine trübe, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Pilzkrankungen bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 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.

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.

Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist bei folgenden pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren auch zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen angezeigt:

- Patienten, die eine Remissions-induzierende Chemotherapie bei akuter myelo-

ischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischen Syndromen (MDS) erhalten, die erwartungsgemäß zu einer längerfristigen Neutropenie führt, und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzkrankungen 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.

Für die Anwendung zur Primärbehandlung von invasiver Aspergillose ziehen Sie bitte die Fachinformationen des Noxafil Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung und der magensaftresistenten Tabletten heran.

Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Noxafil Suspension zum Einnehmen zur Anwendung bei oropharyngealer Candidiasis.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Keine Austauschbarkeit zwischen Noxafil magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Noxafil Suspension zum Einnehmen

Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist nur für die pädiatrische Population (< 18 Jahre alt) angezeigt. Eine andere Darreichungsform (Noxafil Suspension zum Einnehmen) steht für erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre zur Verfügung.

Das magensaftresistente Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen darf aufgrund der Unterschiede der beiden Darreichungsformen hinsichtlich der Dosierung nicht mit der Suspension zum Einnehmen ausgetauscht werden. Daher sind die speziellen Dosierungshinweise jeder Darreichungsform zu beachten.

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.

Dosierung

Noxafil ist auch als Suspension zum Einnehmen mit 40 mg/ml, 100 mg magensaftresistente Tablette und 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar.

Die empfohlene Dosierung für pädiatrische Patienten von 2 Jahren bis unter 18 Jahren ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Das maximale Dosisvolumen, das mit einer 10-ml-Dosierspritze gegeben werden kann, beträgt 8 ml bei Verwendung eines Beutels Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, entsprechend der Maximaldosis von 240 mg (d. h. der empfohlenen Dosis für Patienten, die 40 kg wiegen). Für pädiatrische Patienten, die > 40 kg wiegen, werden Posaconazol-Tabletten empfohlen, sofern der Patient ganze

Tabletten schlucken kann. Für weitere Informationen zur Dosierung, ziehen Sie bitte die Fachinformation der Tablette heran.

Tabelle 1. Empfohlene Dosierung für pädiatrische Patienten (2 Jahre bis unter 18 Jahre alt) mit einem Körpergewicht von 10–40 kg.

Gewicht (kg)	Dosierung (Volumen)
10–< 12 kg	90 mg (3 ml)
12–< 17 kg	120 mg (4 ml)
17–< 21 kg	150 mg (5 ml)
21–< 26 kg	180 mg (6 ml)
26–< 36 kg	210 mg (7 ml)
36–40 kg	240 mg (8 ml)

An Tag 1 wird die empfohlene Dosis zweimal gegeben.

Nach Tag 1 wird die empfohlene Dosis einmal täglich gegeben.

Dauer der Therapie

Bei Patienten mit therapierefraktären invasiven Pilzkrankungen (IFI)/Patienten mit IFI und Unverträglichkeit gegen eine First-Line-Therapie sollte die Dauer der Behandlung auf dem Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung, der Erholung von einer Immunsuppression und dem klinischen Ansprechen basieren.

Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom sollte die Prophylaxe mit Noxafil mehrere Tage vor dem erwarteten Auftreten einer Neutropenie starten und über 7 Tage fortgesetzt werden, nachdem die Neutrophilenzahl über 500 Zellen pro mm³ angestiegen ist. Die Dauer der Behandlung basiert auf der Erholung von einer Neutropenie oder Immunsuppression.

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 bei Kindern unter 2 Jahren sind nicht erwiesen.

Es liegen keine klinischen Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Dosis muss innerhalb von 30 Minuten nach Zubereitung gegeben werden.

Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen muss mit den mit-

Noxafil® 300 mg magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



gelieferten Spritzen mit eingekerbter Spitze angewendet werden.

Für weitere Details zur Zubereitung und Anwendung des magensaftresistenten Pulvers und Lösungsmittels zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, siehe Abschnitt 6.6 und Gebrauchsanweisung.

Das Noxafil magensaftresistente Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen kann zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

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), bestimmte Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon) und Efavirenz

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).

Plasmakonzentrationen

Die Posaconazol-Plasmakonzentrationen nach Einnahme von Posaconazol-Tabletten sind im Allgemeinen höher als jene, die mit der Noxafil Suspension zum Einnehmen erreicht werden. Nach Einnahme von Posaconazol-Tabletten können die Posaconazol-Plasmakonzentrationen bei einigen Patienten über die Zeit ansteigen (siehe Abschnitt 5.2).

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.

Methyl-4-Parahydroxybenzoat und Propyl-4-Parahydroxybenzoat

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-4-Parahydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-Parahydroxybenzoat. Kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 47 mg Sorbitol (E 240) pro ml. Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 7 mg Propylenglycol (E 1540) pro ml.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, 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 Elimina-



tionswege die Plasmakonzentrationen von Posaconazol erhöhen bzw. vermindern.

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

Es wurden keine klinisch relevanten Wirkungen beobachtet, wenn Posaconazol-Tabletten gleichzeitig mit Antazida, H₂-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmern angewendet wurden. Es ist keine Dosisanpassung der Posaconazol-Tabletten erforderlich, wenn Posaconazol-Tabletten zusammen mit Antazida, H₂-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmern angewendet werden.

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 variieren.

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 subtherapeutischer 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 CYP3A4-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 abgestellt werden.

Fertilität

Posaconazol hatte keine Auswirkung auf die Fertilität von männlichen Ratten bei Dosen bis zu 180 mg/kg (3,4-Faches einer 300-mg-Tablette basierend auf Steady-State-Plasmakonzentrationen bei Patienten) oder weiblichen Ratten bei einer Dosis bis zu 45 mg/kg (2,6-Faches einer 300-mg-Tablette basierend auf Steady-State-Plasmakonzentrationen bei Patienten). 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 Daten zur Sicherheit stammen hauptsächlich aus Studien mit der Suspension zum Einnehmen.

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

Sicherheit des magensaftresistenten Posaconazol-Pulvers und Lösungsmittels zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und des Posaconazol-Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Sicherheit des magensaftresistenten Posaconazol-Pulvers und Lösungsmittels zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und des Posaconazol-Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung wurde an 115 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren bei prophylaktischer Anwendung bewertet.

Die am häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen waren erhöhte Alanin-Aminotransferase (2,6 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (3,5 %) und Ausschlag (2,6 %).



Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 2

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 *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>*, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu magensaftresistentem Posaconazol-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung vor.

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-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*),

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, Pancytopenie, 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
Herzkrankungen	
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

Fortsetzung der Tabelle

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Erbrechen, Abdominalschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Flatulenz, Verstopfung, anorektale Beschwerden
Gelegentlich:	Pankreatitis, aufgetriebener Bauch, Enteritis, epigastrische Beschwerden, Aufstoßen, gastro-ösophageale 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
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.

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 unbe-

kannt. 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)

EUCAST-MHK-Grenzwerte für Posaconazol [empfindlich (S); resistent (R)]:

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

Derzeit liegen nur unzureichende Daten vor, um für weitere *Candida*-Spezies klinische Grenzwerte festzulegen.

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.

Klinische Erfahrungswerte

Zusammenfassung der Daten der Bridging Studie zu magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Pharmakokinetik und Sicherheit von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurden im Rahmen einer nicht-randomisierten, multizentrischen Open-Label-Studie mit sequenzieller Dosissteigerung (Studie 097) an 115 pädiatrischen Studienteilnehmern im Alter von 2 bis unter 18 Jahren untersucht. Immunsupprimierte pädiatrische Studienteilnehmer mit bekannter oder zu



erwartender Neutropenie wurden mit Posaconazol in einer Dosierung von 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg oder 6,0 mg/kg täglich (zweimal täglich an Tag 1) behandelt. Alle 115 Studienteilnehmer erhielten initial Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung über mindestens 7 Tage und 63 Studienteilnehmer wurden auf das magensaftresistente Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen umgestellt. Die mittlere Gesamtdauer der Behandlung (Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) aller behandelten Studienteilnehmer betrug 20,6 Tage (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Posaconazol wurden bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 18 Jahren nachgewiesen. Der Einsatz von Posaconazol in diesen Altersgruppen wird gestützt durch Ergebnisse adäquater und gut kontrollierter Studien zu Posaconazol bei Erwachsenen, Pharmakokinetik- und Sicherheitsdaten aus pädiatrischen Studien und populationspharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2). In den pädiatrischen Studien wurden keine neuen Sicherheitssignale im Zusammenhang mit dem Einsatz von Posaconazol bei pädiatrischen Patienten identifiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren sind nicht belegt.

Es liegen keine Daten vor.

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

Absorption

Die absolute Bioverfügbarkeit des magensaftresistenten Pulvers und Lösungsmittels zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen beträgt etwa 83 %. Die Gabe von magensaftresistentem Posaconazol-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nach einer fettreichen Mahlzeit bei Erwachsenen hatte keine signifikante Auswirkung auf die AUC und führte zu einer moderaten Verringerung (23 % bis 41 %) der C_{max} . Ausgehend von einem populationspharmakokinetischen Modell konnte kein signifikanter Effekt der Nahrungsaufnahme auf die Bioverfügbarkeit von magensaftresistentem Posaconazol-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren festgestellt werden. Dementsprechend kann das magensaftresistente Pulver und Lö-

sungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht werden.

Es ist, ausgehend von der Ähnlichkeit zu den magensaftresistenten Tabletten, nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von magensaftresistentem Posaconazol-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen oder die Motilität des Magens beeinflussen, signifikante Auswirkungen auf die pharmakokinetische Exposition von Posaconazol hat.

Um den Effekt von Alkohol (5, 10, 20 und 40 %) auf die Freisetzung von magensaftresistentem Noxafil Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu untersuchen, wurde eine *in vitro* Freisetzungstudie durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass Posaconazol *in vitro* bei Vorliegen von Alkohol schneller aus magensaftresistentem Noxafil Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen freigegeben wird, was Auswirkungen auf seine Eigenschaft der verzögerten Wirkstofffreisetzung haben könnte.

Verteilung

Posaconazol hat ein zentrales Verteilungsvolumen von 112 l (5,2 % relativer Standardfehler [RSE]), basierend auf einer Populations-PK-Modellierung an pädiatrischen Studienteilnehmern, die die IV oder PFS Darreichungsform erhielten.

Posaconazol ist stark proteingebunden (> 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 langsam eliminiert mit einer mittleren Clearance von 4,7 l/h (3,9 % RSE) entsprechend einer Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 24 Stunden basierend auf einer Populations-PK-Modellierung an pädiatrischen Studienteilnehmern, die die IV oder PFS Darreichungsform erhielten.

Nach 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 Muttersubstanz). Die Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei pädiatrischen Studienteilnehmern, die die PFS Darreichungsform einmal täglich erhielten (zweimal täglich an Tag 1), bis Tag 7 erreicht.

Pharmakokinetische Eigenschaften bei bestimmten Bevölkerungsgruppen

Kinder (< 18 Jahre)

Basierend auf einem populationspharmakokinetischen Modell, das die Pharmakokinetik von Posaconazol auswertet und Expositionen bei pädiatrischen Patienten vorhersagt, wird die Zielexposition mit einer Steady-State-Posaconazol-Durchschnittskonzentration (C_{av}) von etwa 1.200 ng/ml und $C_{av} \geq 500$ ng/ml bei etwa 90 % der Patienten mit der empfohlenen Dosis von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und magensaftresistentem Posaconazol-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erreicht. Simulationen mit dem populationspharmakokinetischen Modell sagen eine $C_{av} \geq 500$ ng/ml bei 90 % der pädiatrischen Patienten, die mindestens 40 kg wiegen, vorher, nachdem diese die Erwachsenenendosierung der magensaftresistenten Posaconazol-Tabletten (300 mg zweimal täglich an Tag 1 und 300 mg täglich ab Tag 2) erhalten hatten.

Die populationspharmakokinetische Analyse von Posaconazol bei pädiatrischen Patienten legt nahe, dass Alter, Geschlecht, Nierenfunktionsstörungen und ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Pharmakokinetik von Posaconazol haben.

Bei Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

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 nicht-klinischen Studie, in der sehr jungen Hunden Posaconazol intravenös verabreicht wurde (verabreicht im Alter von 2–8 Wochen), wurde eine Zunahme des Auftretens von Hirnventrikelvergrößerungen

bei den behandelten Hunden im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. In der anschließenden 5-monatigen behandlungsfreien Zeit wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit von Hirnventrikelvergrößerungen bei den behandelten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet.

Es gab keine Auffälligkeiten hinsichtlich Neurologie, Verhalten oder Entwicklung bei den Hunden mit diesen Veränderungen und ähnliche Auffälligkeiten am Hirn wurden weder bei jungen Hunden (im Alter von 4 Tagen bis zu 9 Monaten), denen Posaconazol oral verabreicht wurde, noch bei jungen Hunden (im Alter von 10 bis 23 Wochen), denen Posaconazol intravenös gegeben wurde, beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist nicht bekannt.

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 maximalen Plasmakonzentrationen, die 8,5-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 2,1-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 2,1-fach bzw. 8,5-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 therapeutisch bedingten 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

Pulver

Hypromelloseacetatsuccinat

Lösungsmittel

Gereinigtes Wasser

Glycerol (E 422)

Methyl-4-Parahydroxybenzoat (E 218)

Propyl-4-Parahydroxybenzoat

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Citronensäure (E 330)
Xanthangummi (E 415)
Natriumcitrat (E 331)
Saccharin-Natrium (E 954)
Mikrokristalline Cellulose
Carmellose-Natrium
Carrageen-Calciumsulfat-Trinatriumphosphat (E 407)
Sorbitol-Lösung (E 420)
Kaliumsorbat (E 202)
Aroma Beere-Citrus süß, enthält Propylenglycol (E 1520), Wasser, natürliches und künstliches Aroma
Schaumverhinderungsemulsion Af, enthält Propylenglycol (E 1520), Octamethylcyclotetrasiloxan, Decamethyl-Cyclopentasiloxan und Poly(oxy-1,2-ethanediyl), .alpha.-(1-oxooctadecyl)-.omega.-hydroxy

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Rekonstitution: 30 Minuten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zur Aufbewahrung nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird bereitgestellt als eine Packung, die folgendes enthält:

Packung 1: Das Kit enthält 8 kindergesicherte Beutel (PET/Aluminium/LLDPE) zur einmaligen Anwendung, zwei (grüne) 3-ml-Spritzen mit eingekerbter Spitze, zwei (blaue) 10-ml-Spritzen mit eingekerbter Spitze, zwei Mischbecher, eine 473-ml-Flasche Lösungsmittel (HDPE) mit Polypropylen(PP)-Verschluss mit Induktionssiegelfolie und einen Flaschenadapter für die Lösungsmittelflasche.

Packung 2: Eine Schachtel mit sechs (grünen) 3-ml-Spritzen mit eingekerbter Spitze und sechs (blauen) 10-ml-Spritzen mit eingekerbter Spitze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vollständige Informationen zur Zubereitung und Anwendung des magensaftresistenten Pulvers und Lösungsmittels zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen können der Broschüre mit der Gebrauchsanweisung entnommen werden, die im Kit enthalten ist. Eltern und/oder Pflegekräfte sollten angewiesen werden, die Broschüre mit der Gebrauchsanweisung zu lesen, bevor sie Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zubereiten oder anwenden.

Jeder Beutel zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Posaconazol, welches in 9 ml

Lösungsmittel zu suspendieren ist, um insgesamt 10 ml Suspension mit einer Endkonzentration von etwa 30 mg pro ml zu erhalten.

Hinweis: Es darf NUR das Lösungsmittel aus dem Kit verwendet werden, um Noxafil zuzubereiten.

Hinweis: Um die Gabe der korrekten Dosis sicherzustellen, dürfen NUR die mitgelieferten Spritzen mit eingekerbter Spitze zur Zubereitung und Anwendung verwendet werden. Das Design der Spritze mit eingekerbter Spitze verhindert das Verklumpen der Suspension während der Zubereitung und Anwendung.

Die dem Kit beiliegende Spritze mit eingekerbter Spitze sollte verwendet werden, um Noxafil über die enterale Ernährungssonde zu verabreichen. Die Größe der enteralen Ernährungssonde sollte passend zu den Eigenschaften des Patienten gewählt werden. Verwenden Sie eine passende enterale Ernährungssonde, basierend auf dem Sondenmaterial in der folgenden Tabelle.

Typ	Sondenmaterial	Sondengröße
Magensonde	Polyurethan	16 Fr oder größer
	Silikon	14 Fr oder größer
Nasogastrale Sonde	PVC*	12 Fr oder größer
	Polyurethan	12 Fr oder größer

* PVC – Polyvinylchlorid

Die Sonde soll danach mit mindestens 10 ml Wasser gespült werden, um sicherzustellen, dass Noxafil verabreicht wurde, und um die Sonde zu reinigen.

Nach Gabe des benötigten Volumens kann die im Mischbecher verbleibende Suspension nicht weiterverwendet werden und muss verworfen werden.

Die Dosis muss innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung oral angewendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel, Lösungsmittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/320/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Oktober 2010



10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

RCN: 000024872
FACH-9000367-0001

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt