



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noxafil® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 40 mg Posaconazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen
Weiße Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Noxafil Suspension zum Einnehmen ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Pilzkrankungen bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1):

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

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

Noxafil Suspension zum Einnehmen ist bei folgenden Patienten auch zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen 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 Pilzkrankungen besteht;
- Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), die ei-

Tabelle 1. Empfohlene Dosierung entsprechend dem Anwendungsgebiet

Anwendungsgebiet	Dosis und Therapiedauer (siehe Abschnitt 5.2)
Therapierefraktäre invasive Pilzkrankungen (IFI)/Patienten mit IFI und Unverträglichkeit gegen eine First-line-Therapie	200 mg (5 ml) viermal täglich. Alternativ können Patienten, die Mahlzeiten und Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen können, 400 mg (10 ml) zweimal täglich während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder einer Nahrungsergänzungsmittel-Zufuhr einnehmen. Die Therapiedauer richtet sich nach der Schwere der Grunderkrankung, der Erholung von einer Immunsuppression und dem klinischen Ansprechen.
Oropharyngeale Candidose	Einleitungs-dosis von 200 mg (5 ml) einmal täglich am ersten Tag, dann 100 mg (2,5 ml) einmal täglich für 13 Tage. Jede Dosis Noxafil wird während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder bei Patienten, die keine Mahlzeit zu sich nehmen können, nach einer Nahrungsergänzungsmittel-Zufuhr eingenommen, um die Resorption zu erhöhen und eine ausreichende Exposition zu gewährleisten.
Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen	200 mg (5 ml) dreimal täglich. Jede Dosis Noxafil wird während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder bei Patienten, die keine Mahlzeit zu sich nehmen können, nach einer Nahrungsergänzungsmittel-Zufuhr eingenommen, um die Resorption zu erhöhen und eine ausreichende Exposition zu gewährleisten. Die Therapiedauer richtet sich nach der Erholung von einer Neutropenie oder Immunsuppression. Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischen Syndromen sollte die Prophylaxe mit Noxafil mehrere Tage vor dem erwarteten Auftreten einer Neutropenie starten und über 7 Tage fortgesetzt werden, nachdem die Neutrophilenzahl über 500 Zellen pro mm ³ angestiegen ist.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Noxafil ist auch als 100 mg magensaft-resistente Tablette und 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar. Noxafil Tabletten sind die bevorzugte Darreichungsform, um die Plasmakonzentrationen zu optimieren und um im Allgemeinen höhere Plasmaspiegel des Wirkstoffs als mit der Noxafil Suspension zum Einnehmen zu erreichen. Die Tablette und die Suspension zum Einnehmen dürfen wegen der unterschiedlichen Dosierung der beiden Darreichungsformen nicht abwechselnd angewendet werden.

Die empfohlene Dosierung ist in Tabelle 1 aufgeführt.

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 (ein-

schließlich 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 Noxafil bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

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

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).

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 Noxafil 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 Noxafil 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 Noxafil 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. Noxafil 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). Noxafil 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.

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).

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.

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

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

Midazolam und andere Benzodiazepine, die über CYP3A4 metabolisiert werden

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).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält etwa 1,75 g Glucose pro 5 ml Suspension. Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-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, Cyclosporin, Chinidin, Clarithromycin, Erythromycin etc.) oder Induktoren (z.B. Rifampicin, Rifabutin, bestimmte Antiepileptika etc.) dieser Eliminationswege 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

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

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

Nahrung

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

Wirkungen von Posaconazol auf andere Arzneimittel

Posaconazol ist ein potenter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten kann zu stark erhöhten Expositionen gegenüber CYP3A4-Substraten führen, wie durch die Wirkungen auf Tacrolimus, Sirolimus, Atazanavir und Midazolam nachfolgend beispielhaft beschrieben. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten, die intravenös angewendet werden, und die Dosis des CYP3A4-Substrats ist unter Umständen zu reduzieren. Wird Posaconazol gleichzeitig

mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten angewendet, bei denen ein Anstieg der Plasmakonzentrationen mit inakzeptablen Nebenwirkungen verbunden sein kann, so sind die Plasmakonzentrationen des CYP3A4-Substrats und/oder die Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen und die Dosis ist nach Bedarf anzupassen. Mehrere der Interaktionsstudien wurden mit gesunden 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 es sind Unterschiede innerhalb der Patienten aufgrund der unterschiedlichen Posaconazolexposition bei Patienten zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol kann die Wirkung auf die Plasmaspiegel der CYP3A4-Substrate auch bei einem einzigen Patienten in Anbetracht der großen Auswirkung von Nahrung auf die Posaconazolexposition variieren, es sei denn, Posaconazol wird auf eine streng standardisierte Weise mit der Nahrung verabreicht (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

Mutterkornalkaloide

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

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

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

Vinca-Alkaloide

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, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko. 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, 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 17,5fach). 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 26fach). 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 4,1fach). 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 Freiwilligen 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 Freiwilligen 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 6,4fach); 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 7,6fach). 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.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen wurde im Rahmen von klinischen 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, Durchfall, Fieber und erhöhte Bilirubinwerte.

Die Sicherheit der Posaconazol-Tabletten wurde im Rahmen von klinischen Prüfungen an 336 Patienten und gesunden Freiwilligen bewertet. Das Sicherheitsprofil der Tabletten war dem der Suspension zum Einnehmen ähnlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 2

Tabelle 2. Nebenwirkungen, nach Organsystem und Häufigkeit*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Neutropenie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Eosinophilie, Lymphadenopathie, Milzinfarkt
Selten:	hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, Koagulopathie, Blutung
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	allergische Reaktion
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktion
Endokrine Erkrankungen	
Selten:	Nebenniereninsuffizienz, Gonadotropin-Abfall im Blut
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:	verschommenes Sehen, Photophobie, verminderte Sehschärfe
Selten:	Doppelsehen, Gesichtsfeldausfall (Skotom)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Selten:	vermindertes Hörvermögen
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	langes QT-Syndrom [§] , abnormes Elektrokardiogramm [§] , Palpitationen, Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie
Selten:	Torsade de Pointes, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Tachykardie, Herz- und Atemstillstand, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypertonie
Gelegentlich:	Hypotonie, Vaskulitis
Selten:	Lungenembolie, tiefe Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Husten, Nasenbluten, Schluckauf, Nasensekretstauung, Pleuraschmerz, Tachypnoe
Selten:	pulmonale Hypertonie, interstitielle Pneumonie, Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Erbrechen, Abdominalschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Flatulenz, Verstopfung, anorektale Beschwerden
Gelegentlich:	Pankreatitis, aufgetriebener Bauch, Enteritis, epigastrische Beschwerden, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxerkrankung, Ödem des Mundes
Selten:	Magen-Darm-Blutung, Ileus

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

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 und dem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beobachtet wurden.

§ Siehe Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>*, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Posaconazol wird durch Hämodialyse nicht aus dem Organismus eliminiert. Es existiert

keine spezielle Therapie im Falle einer Überdosierung mit Posaconazol. Supportive Maßnahmen sind in Betracht zu ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Mikrobiologie

Posaconazol ist *in vitro* wirksam gegen die folgenden Mikroorganismen: *Aspergillus*-Spezies (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-Spezies (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* und Spezies von *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* und *Rhizopus*. Die mikrobiologischen Daten deuten darauf hin, dass Posaconazol gegen *Rhizomucor*, *Mucor* und *Rhizopus* wirksam ist, jedoch sind die klinischen Daten derzeit zu begrenzt, um die Wirksamkeit von Posaconazol gegen diese Erreger bewerten zu können.

Resistenz

Klinische Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Posaconazol sind bekannt. Der Grundmechanismus der Resistenz be-

steht 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*: 0,25 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 \leq 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*:
S \leq 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*:
S \leq 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.

Zusammenhang zwischen den pharmakokinetischen und den pharmakodynamischen Eigenschaften

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

Klinische Erfahrungswerte

Zusammenfassung der Studiendaten von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen

Invasive Aspergillose

Im Rahmen einer nicht-vergleichenden Salvage-Therapiestudie (Studie 0041) wurde Posaconazol-Suspension zum Einnehmen mit 800 mg/Tag in geteilten Dosen zur Behandlung bei Patienten mit gegenüber Amphotericin B (einschließlich liposomalen Formulierungen) oder Itraconazol therapierefraktärer invasiver Aspergillose oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber diesen Arzneimitteln untersucht. Die klinischen Ergebnisse wurden mit denen einer externen Kontrollgruppe verglichen, die aus einer retrospektiven Auswertung von Krankenakten stammten. Die externe Kontrollgruppe

bestand aus 86 Patienten, von denen die meisten zeitgleich und an denselben Zentren wie die Patienten der Posaconazol-Behandlungsgruppe eine der zur Verfügung stehenden Therapien (siehe oben) erhielten. In den meisten Fällen handelte es sich sowohl in der Posaconazol-Behandlungsgruppe (88 %) als auch in der externen Kontrollgruppe (79 %) um eine zur vorherigen Therapie refraktär 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). Es handelte sich hier allerdings um keine prospektive, randomisierte kontrollierte Studie; alle Vergleiche mit der externen Kontrollgruppe sollten daher mit Vorbehalt betrachtet werden.

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

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

¹ Einschließlich weniger bekannter oder unbekannter Spezies.

Fusarium spp.

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

Chromoblastomykose/Myzetom

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

Kokzidioidomykose

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

Therapie einer Azol-empfindlichen oropharyngealen Candidose (OPC)

Es wurde eine randomisierte, Gutachter-verblindete, kontrollierte Studie bei HIV-infizierten Patienten mit Azol-empfindlicher oropharyngealer Candidose (die meisten in der Studie untersuchten Patienten hatten *C. albicans*, der bei Baseline isoliert wurde) abgeschlossen. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die klinische Erfolgsrate (definiert als Heilung oder Verbesserung) nach 14 Tagen Therapie. Die Patienten wurden mit Posaconazol- oder Fluconazol-Suspension zum Einnehmen behandelt (Posaconazol und Fluconazol wurden beide wie folgt verabreicht: 100 mg zweimal täglich für 1 Tag, gefolgt von 100 mg einmal täglich für 13 Tage). Die klinischen Ansprechraten aus der oben genannten Studie sind unten in Tabelle 4 aufgeführt. Es wurde gezeigt, dass Posaconazol in Bezug auf die klinischen Erfolgsraten an Tag 14 sowie 4 Wochen nach Therapieende Fluconazol nicht unterlegen ist.

Tabelle 4. Klinische Erfolgsraten bei oropharyngealer Candidose

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

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

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

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

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

Bei Studie 1899 handelte es sich um eine randomisierte, Gutachter-verblindete Studie mit Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg dreimal täglich) versus Fluconazol-Suspension (400 mg einmal täglich) oder Itraconazol-Lösung zum Einnehmen (200 mg zweimal täglich) bei neutropeni-

schen Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischen Syndromen erhielten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher IFIs, die durch ein unabhängiges, verblindetes externes Expertengremium während der Therapie bestimmt wurde. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher IFIs 100 Tage nach Randomisierung. Eine neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie war die häufigste Grunderkrankung (435/602, [72 %]). Die mittlere Therapiedauer betrug 29 Tage für Posaconazol und 25 Tage für Fluconazol/Itraconazol.

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

Tabelle 5. Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen

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

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

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

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

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

d: Alle Randomisierten

e: Alle Behandelten

Tabelle 6. Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen

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

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

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

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

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

d: Alle Randomisierten

e: Alle Behandelten

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

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

Kinder und Jugendliche

In einer Studie bei invasiven Pilzkrankungen wurden 16 Patienten im Alter von 8–17 Jahren mit 800 mg/Tag Posaconazol-Suspension zum Einnehmen behandelt. Basierend auf den verfügbaren Daten dieser 16 pädiatrischen Patienten scheint das Sicherheitsprofil ähnlich dem von Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren zu sein.

Zusätzlich erhielten 12 Patienten im Alter von 13–17 Jahren zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen (Studien 316 und 1899) 600 mg/Tag Posaconazol-Suspension zum Einnehmen. 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 ≥ 18 Jahren zu sein.

Die Sicherheit 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-Suspension zum Einnehmen (400 mg zweimal täglich mit stark fetthaltigen Mahlzeiten) zeitlich festgelegt mehrere EKGs abgeleitet. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen des mittleren QTc-Intervalls (Fridericia) gegenüber Baseline festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mediane Resorptionszeit t_{\max} von Posaconazol beträgt 3 Stunden (bei Patienten, die Nahrung zu sich genommen haben). Die Pharmakokinetik von Posaconazol nach Einzeldosis- und nach Mehrfachdosisapplikation von bis zu 800 mg zusammen mit stark fetthaltigen Mahlzeiten ist linear. Unter der Anwendung von mehr als 800 mg täglich wurde bei Patienten und bei gesunden Probanden keine erhöhte Exposition beobachtet. Im nüchternen Zustand stieg die AUC bei Dosen über 200 mg weniger als proportional an. Die Aufteilung der Gesamt-Tagesdosis (800 mg) in viermal täglich 200 mg verglichen mit 400 mg zweimal täglich ergab bei nüchternen gesunden Pro-

banden einen Anstieg der Exposition gegenüber Posaconazol um das 2,6-Fache.

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Pharmakokinetische Eigenschaften bei bestimmten Bevölkerungsgruppen

Kinder (< 18 Jahre)

Nach der Applikation von 800 mg/Tag Posaconazol in geteilten Dosen zur Behandlung invasiver Pilzkrankungen entsprachen die mittleren Plasma-Talspiegel von 12 Patienten zwischen 8 und 17 Jahren (776 ng/ml) in etwa denen von 194 Patienten zwischen 18 und 64 Jahren (817 ng/ml). 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 ≥ 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 jüngeren und älteren Patienten vergleichbar.

Rasse

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

Gewicht

Pharmakokinetische Modellversuche mit einer Tablette zum Einnehmen deuten darauf hin, dass Patienten, die mehr als 120 kg wiegen, niedrigere Posaconazol-Spiegel haben könnten. Daher wird empfohlen, Patienten mit einem Gewicht von über 120 kg hinsichtlich Durchbruch-Pilzinfektionen engmaschig zu überwachen. Bei Patienten mit geringem Körpergewicht (< 60 kg) ist es wahrscheinlicher, dass diese höhere Posaconazol-Plasmakonzentrationen aufweisen und sind daher engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen, jedoch wird aufgrund möglicher höherer Plasmaspiegel zur Vorsicht geraten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

bryotoxische Wirkung. Wie auch bei anderen Antimykotika vom Azoltyp wurden diese Wirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit der therapiebedingten Wirkung auf die Steroidgenese zugeschrieben.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 80
Simeticon
Natriumbenzoat (E 211)
Natriumcitrat-Dihydrat
Citronensäure-Monohydrat
Glycerol
Xanthangummi
Flüssige Glucose
Titandioxid (E 171)
Künstliches Kirscharoma mit Benzylalkohol und Propylenglycol
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnetes Behältnis:
3 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 Flasche (Braunglasflasche, Typ IV) mit einem kindersicheren Verschluss aus Kunststoff (Polypropylen) und einem Messlöffel (Polystyrol) mit 2 Messstufen: 2,5 ml und 5 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/320/001

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

September 2014

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

MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar

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

FACH-9000053-0003

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt