

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Posaconazol Biocon 100 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette enthält 100 mg Posaconazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Blassgelbe bis gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einer Länge von etwa 17,5 mm und einer Breite von 6,7 mm, mit der Prägung „B100“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Posaconazol Biocon ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Pilzinfektionen bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1):

- Invasive Aspergillose
- 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.

Posaconazol Biocon ist auch angezeigt zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei folgenden Patienten:

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

erhalten und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzerkrankungen besteht

Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen zur Anwendung bei oropharyngealer Candidiasis.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Keine Austauschbarkeit zwischen Posaconazol Biocon Tabletten und Posaconazol Suspension zum Einnehmen

Die Tablette ist nicht mit der Suspension zum Einnehmen austauschbar aufgrund der Unterschiede der beiden Darreichungsformen hinsichtlich Häufigkeit der Anwendung, Einnahme mit Nahrung und erreichter Plasmakonzentration des Arzneimittels. Daher sind die speziellen Dosierungshinweise jeder Darreichungsform zu beachten.

Dosierung

Posaconazol ist auch als 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen und als 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich. Posaconazol-Tabletten sind die bevorzugte Formulierung zur Optimierung der Plasmakonzentrationen und führen im Allgemeinen zu höheren Arzneimittelkonzentrationen im Plasma als Posaconazol-Suspension zum Einnehmen.

Die empfohlene Dosis ist in Tabelle 1 aufgeführt

Tabelle 1: Empfohlene Dosis je nach Indikation

Anwendungsgebiet	Dosis und Therapiedauer (siehe Abschnitt 5.2)
Behandlung der invasiven Aspergillose	Initialdosis von 300 mg (drei 100 mg-Tabletten oder 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) zweimal täglich am ersten Tag, danach 300 mg (drei 100-mg-Tabletten oder 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) einmal täglich. Jede Tablettendosis kann unabhängig von der Nahrungseinnahme eingenommen werden. Empfohlene Gesamtdauer der Therapie ist 6 – 12 Wochen. Der Wechsel zwischen intravenöser und oraler Anwendung ist angemessen, wenn klinisch angezeigt.

Therapierefraktäre invasive Pilzkrankungen (IFI)/Patienten mit IFI und Unverträglichkeit gegen eine First-line-Therapie	Initialdosis von 300 mg (drei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich am ersten Tag, danach 300 mg (drei 100-mg-Tabletten) einmal täglich. Jede Dosis kann unabhängig von der Nahrungseinnahme eingenommen werden. Die Dauer der Behandlung sollte auf dem Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung, der Erholung von einer Immunsuppression und dem klinischen Ansprechen basieren.
Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen	Initialdosis von 300 mg (drei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich am ersten Tag, danach 300 mg (drei 100-mg-Tabletten) einmal täglich. Jede Dosis kann unabhängig von der Nahrungseinnahme eingenommen werden. Die Dauer der Behandlung basiert auf der Erholung von einer Neutropenie oder Immunsuppression. Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom sollte die Prophylaxe mit Posaconazol mehrere Tage vor dem erwarteten Auftreten einer Neutropenie starten und über 7 Tage fortgesetzt werden, nachdem die Neutrophilenzahl über 500 Zellen pro mm ³ angestiegen ist.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Aufgrund der möglicherweise höheren Plasmaexposition ist Vorsicht empfohlen.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Posaconazol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Posaconazol Biocon kann zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Tabletten sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken und sollten nicht zerkleinert, zerkaut oder zerbrochen 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 Posaconazol Biocon 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 VincaAlkaloiden, einschließlich Vincristin, den Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternative Antimykotika-Therapie zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.5).

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 Posaconazol 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.

Natrium

Posaconazol Biocon enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, 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-Glykoprotein (Pgp).

Daher können Inhibitoren (z. B. Verapamil, Ciclosporin, Chinidin, Clarithromycin, Erythromycin etc.) oder Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, bestimmte Antiepileptika etc.) dieser Eliminationswege die Plasmakonzentrationen von Posaconazol erhöhen bzw. vermindern.

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 Dosierung 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 Protonenpumpenhemmer 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 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 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 Sirolimus-Konzentrationen sollten bei Beginn, während der gleichzeitigen Anwendung und bei Beendigung der Posaconazol-Behandlung 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 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 6,4-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 Hypercalcämie) resultiert. Der Serum-Calciumspiegel 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.

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 potentielle 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 potentielle 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 (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 Prüfungen an über 2.400 Patienten und gesunden Freiwilligen 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.

Posaconazol Tabletten

Die Sicherheit der Posaconazol Tabletten wurde im Rahmen einer klinischen Studie zur Prophylaxe von Pilzerkrankungen an 104 gesunden Probanden und 230 Patienten bewertet.

Die Sicherheit des Posaconazol Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung und der Posaconazol Tabletten wurde im Rahmen einer klinischen Studie zur Behandlung der Aspergillose an 288 Patienten bewertet, von denen 161 Patienten das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 127 Patienten die Tabletten erhielten.

Die Darreichungsform „Tablette“ wurde nur bei Patienten mit AML und MDS sowie bei Patienten nach HSZT untersucht, bei denen ein Graft-versus-Host-Syndrom (GVHD) bzw. bei denen ein Risiko hierfür bestand. Die maximale Dauer der Einnahme der Darreichungsform Tablette war kürzer als die der Suspension zum Einnehmen. Die Plasmaspiegel nach erfolgter Einnahme der Darreichungsform Tablette waren höher als die nach Einnahme der Suspension.

Die Sicherheit von Posaconazol Tabletten wurde im Rahmen von klinischen Prüfungen an 230 Patienten bewertet, die in der klinischen Pivotal-Studie eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in eine nicht-vergleichende Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Posaconazol Tabletten rekrutiert, in der dieses Mittel als Antimykotikum zur Prophylaxe verabreicht wurde. Die Patienten waren wegen Grunderkrankungen, einschließlich hämatologischer bösartiger Erkrankungen, post-chemotherapeutischer Neutropenie, GVHD-Syndrom und erfolgter HSZT, immunsupprimiert.

Im Mittel wurde die Posaconazol-Therapie über 28 Tage gegeben. 20 Patienten erhielten eine Tagesdosis von 200 mg und 210 Patienten erhielten eine Tagesdosis von 300 mg (im Anschluss an eine zweimal tägliche Dosierung an Tag 1 in jeder Kohorte).

Die Sicherheit der Posaconazol-Tabletten und des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung wurde auch in einer kontrollierten Studie zur Behandlung der invasiven Aspergillose untersucht. Die maximale Dauer der Behandlung der invasiven Aspergillose war ähnlich zu der, die bei der Suspension zum Einnehmen zur Salvage-Behandlung untersucht wurde,

und länger als die bei Tabletten und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Prophylaxe.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Organsystemklassen werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in den folgenden Kategorien aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (kann nicht abgeschätzt werden die verfügbaren Daten).

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Neutropenie
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Eosinophilie, Lymphadenopathie, Milzinfarkt
Selten	hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, Koagulopathie, Blutung
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	allergische Reaktion
Selten	Überempfindlichkeitsreaktion
Endokrine Erkrankungen	
Selten	Nebenniereninsuffizienz, Gonadotropin-Abfall im Blut, Pseudoaldosteronismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Störung des Elektrolythaushalts, Anorexie, Appetitverlust, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Gelegentlich	Hyperglykämie, Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	abnorme Träume, Verwirrheitszustand, Schlafstörung
Selten	Psychose, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Parästhesien, Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung
Gelegentlich	Konvulsionen, Neuropathie, Hypästhesie, Tremor, Aphasie, Schlaflosigkeit
Selten	cerebrovaskuläres Ereignis, Enzephalopathie, periphere Neuropathie, Synkope
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	verschwommenes Sehen, Photophobie, verminderte Sehschärfe
Selten	Doppeltsehen, Gesichtsfeldausfall (Skotom)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Selten	vermindertes Hörvermögen

Herzerkrankungen	
Gelegentlich	langes QT-Syndrom ^s , abnormes Elektrokardiogramm ^s , Palpitationen, Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie
Selten	Torsade de pointes, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Tachykardie, Herz- und Atemstillstand, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie
Gelegentlich	Hypotonie, Vaskulitis
Selten	Lungenembolie, tiefe Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten, Nasenbluten, Schluckauf, Nasensekretstauung, Pleuraschmerz, Tachypnoe
Selten	pulmonale Hypertonie, interstitielle Pneumonie, Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Abdominalschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Flatulenz, Verstopfung, anorektale Beschwerden
Gelegentlich	Pankreatitis, aufgetriebener Bauch, Enteritis, epigastrische Beschwerden, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxerkrankung, Ödem des Mundes
Selten	Magen-Darm-Blutung, Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	erhöhte Leberfunktionswerte (ALT erhöht, AST erhöht, Bilirubin erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, GGT erhöht)
Gelegentlich	Leberzellschädigung, Hepatitis, Gelbsucht, Hepatomegalie, Cholestase, hepatische Toxizität, Leberfunktionsstörung
Selten	Leberversagen, cholestatische Hepatitis, Hepatosplenomegalie, Druckschmerz der Leber, Flattertremor
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich	Mundulcera, Alopezie, Dermatitis, Erythema, Petechien
Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, vesikulärer Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
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, Gesichtsödem
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

§ 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-KiesingerAllee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu Posaconazol Tabletten 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, ATCCode: J02AC04.

Wirkmechanismus

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

Mikrobiologie

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

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

Resistenz

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

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

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

EUCAST-ECOFF-Werte:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,25 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
- *Candida dubliniensis*: 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.

Klinische Erfahrungswerte

Zusammenfassung der Studie zu Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und Tablette bei invasiver Aspergillose

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Posaconazol zur Behandlung von Patienten mit invasiver Aspergillose wurde in einer doppelblinden, kontrollierten Studie (Studie 69) bei 575 Patienten mit gemäß EORTC/MSG-Kriterien nachgewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen invasiven Pilzinfektionen untersucht.

Die Patienten wurden mit Posaconazol (n = 288) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder Tabletten behandelt, angewendet in einer Dosierung von 300 mg täglich (zweimal täglich an Tag 1). Die Patienten aus der Vergleichsgruppe wurden mit Voriconazol (n = 287) behandelt, das entweder i.v. in einer Dosierung von 6 mg/kg zweimal täglich an Tag 1, gefolgt von 4 mg/kg zweimal täglich, oder oral in einer Dosierung von 300 mg zweimal täglich an Tag 1, gefolgt von 200 mg zweimal täglich, angewendet wurde. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 67 Tage (Posaconazol) bzw. 64 Tage (Voriconazol).

In der Intent-to-treat-(ITT-)Population (alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben) erhielten 288 Patienten Posaconazol und 287 Patienten Voriconazol. Die Full-analysis-set-(FAS-)Population ist die Subgruppe aller Studienteilnehmer in der ITT-Population, die nach unabhängiger Beurteilung als Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose klassifiziert wurden: 163 Studienteilnehmer aus der Posaconazol-Gruppe und 171 Studienteilnehmer aus der Voriconazol-Gruppe. Die Gesamtmortalität sowie das klinische Gesamtansprechen in diesen beiden Populationen sind in Tabelle 3 bzw. Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 3. Posaconazol Studie 1 zur Behandlung der invasiven Aspergillose: Gesamtmortalität an Tag 42 und Tag 84 in der ITT- und FAS-Population

	Posaconazol		Voriconazol		
Population	N	n (%)	N	n (%)	Unterschied* (95 % KI)
Mortalität in der ITT an Tag 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Mortalität in der ITT an Tag 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mortalität in der FAS an Tag 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Mortalität in der FAS an Tag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)
* Angepasster Unterschied zwischen den Behandlungen basierend auf der Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Randomisierungsfaktor (Mortalitätsrisiko/schlechte Prognose) mittels Cochran-Mantel-Haenszel Gewichtungsschema					

Tabelle 4. Posaconazol Studie 1 zur Behandlung der invasiven Aspergillose: klinisches Gesamtansprechen in Woche 6 und Woche 12 in der FAS-Population

	Posaconazol		Voriconazol		
Population	N	Erfolg (%)	N	n (%)	Unterschied* (95 % KI)
Gesamtanspreche n in der FAS nach 6 Wochen	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Gesamtanspreche n in der FAS nach 12 Wochen	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)
* Erfolgreiches klinisches Gesamtansprechen war definiert als Überleben mit teilweisem oder vollständigem Ansprechen. Angepasster Unterschied zwischen den Behandlungen basierend auf der Methode nach Miettinen und Nurminen, stratifiziert nach Randomisierungsfaktor (Mortalitätsrisiko/schlechte Prognose) mittels Cochran-Mantel-Haenszel Gewichtungsschema.					

Zusammenfassung der Ergänzungsstudie zur Posaconazol Tablette

Die Studie 5615 war eine nicht-vergleichende multizentrische Studie, die durchgeführt wurde, um die pharmakokinetischen Eigenschaften, die Sicherheit und die Verträglichkeit der Posaconazol Tablette zu untersuchen. Die Studie 5615 wurde an einer ähnlichen Patientenpopulation durchgeführt, wie sie zuvor im klinischen Programm der Pivotal-Studie zur Posaconazol Suspension zum Einnehmen untersucht wurde. Die Daten zur Pharmakokinetik und Sicherheit aus Studie 5615 wurden mit den bereits existierenden Daten zur Suspension zum Einnehmen verknüpft (einschließlich der Wirksamkeitsdaten).

Die Patientenpopulation umfasste:

- 1) Patienten mit AML oder MDS, die kurz zuvor eine Chemotherapie erhalten und eine signifikante Neutropenie entwickelt hatten oder prädisponiert hierfür waren, oder
- 2) Patienten, die sich einer HSZT unterzogen hatten und dann zur Prävention oder Behandlung eines GVHD-Syndroms eine immunsuppressive Therapie erhielten.

Zwei unterschiedliche Dosierungsgruppen wurden untersucht: 200 mg zweimal täglich an Tag 1, gefolgt von 200 mg einmal täglich (Teil 1A) und 300 mg zweimal täglich an Tag 1, gefolgt von 300 mg einmal täglich (Teil 1B und Teil 2).

Serielle Pharmakokinetik (PK)-Proben wurden an Tag 1 sowie zum Zeitpunkt des Steady state an Tag 8 bei allen Patienten aus Teil 1 sowie einer Teilmenge von Patienten aus Teil 2 entnommen. Darüber hinaus wurden einige PK-Proben an mehreren Tagen im Steady state vor Gabe der nächsten Dosis (C_{min}) bei einer größeren Patientenpopulation entnommen.

Basierend auf den durchschnittlichen C_{min} Konzentrationen konnte für 186 Patienten, die eine Dosis von 300 mg erhielten, eine vorhergesagte Durchschnittskonzentration (C_{av}) berechnet werden. Die PK-Analyse bei Patienten zur C_{av} zeigte, dass 81 % der Patienten, die mit 300 mg einmal täglich behandelt wurden, eine vorhergesagte Steady-state C_{av} zwischen 500 – 2.500 ng/ml erreichten. Ein Patient (< 1 %) hatte eine vorhergesagte C_{av} unter 500 ng/ml und 19 % der Patienten hatten eine vorhergesagte C_{av} über 2.500 ng/ml. Die Patienten erreichten eine vorhergesagte mittlere C_{av} im Steady state von 1.970 ng/ml.

Tabelle 5 zeigt einen Vergleich der Spiegel (C_{av}) bei Patienten nach Anwendung der Posaconazol Tablette und der Posaconazol Suspension zum Einnehmen in therapeutischen Dosen, dargestellt als Quartilenbestimmung. Die Spiegel nach Anwendung der Tablette sind im Allgemeinen höher als

die Spiegel nach Anwendung der Posaconazol Suspension zum Einnehmen, wobei sie sich jedoch auch überschneiden.

Tabelle 5: C_{av}-Quartilenbestimmungen pivotaler Patientenstudien mit Posaconazol Tabletten und Suspension zum Einnehmen

	Posaconazol Tablette	Posaconazol Suspension zum Einnehmen		
	Prophylaxe bei AML und HSZT Studie 5615	Prophylaxe bei GVHD Studie 316	Prophylaxe bei Neutropenie Studie 1899	Therapie – Invasive Aspergillose Studie 0041
	300 mg einmal täglich (Tag 1 300 mg zweimal täglich)*	200 mg dreimal täglich	200 mg dreimal täglich	200 mg viermal täglich (hospitalisiert) dann 400 mg zweimal täglich
Quartile	pC _{av} -Bereich (ng/ml)	C _{av} -Bereich (ng/ml)	C _{av} -Bereich (ng/ml)	C _{av} -Bereich (ng/ml)
Q1	442 – 1.223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1.240 – 1.710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1.719 – 2.291	915 – 1.563	490 – 734	550 – 861
Q4	2.304 – 9.523	1.563 – 3.650	734 – 2.200	877 – 2.010
pC _{av} = vorhergesagte C _{av} C _{av} = im Steady state gemessene Durchschnittskonzentration * 20 Patienten erhielten 200 mg einmal täglich (an Tag 1 200 mg zweimal täglich)				

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 6 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 6: 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).

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-HostSyndrom (GVHD). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher IFIs in Woche 16 nach Randomisierung, die durch ein unabhängiges, verblindetes externes Expertengremium bestimmt wurde. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher IFIs während des Therapie-Zeitraums (erste bis letzte Dosis der Studienmedikation + 7 Tage). Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (377/600, [63 %]) hatte bei Studienbeginn eine akute GVHD vom Schweregrad 2 oder 3 oder eine chronische

extensive (195/600, [32,5 %]) GVHD. Die mittlere Therapiedauer betrug 80 Tage für Posaconazol und 77 Tage für Fluconazol.

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

In beiden Studien zur Prophylaxe war Aspergillose die häufigste Durchbruchsinfektion. Zu Ergebnissen beider Studien siehe Tabellen 7 und 8. Es gab weniger *Aspergillus*-Durchbruchsinfektionen bei Patienten, die prophylaktisch Posaconazol erhielten im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppen.

Tabelle 7: 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 8: Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen

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

Festgesetzter Zeitraum^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

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

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

d: alle Randomisierten

e: alle Behandelten

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

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

Kinder und Jugendliche

Für Posaconazol Tabletten liegen begrenzte Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen vor.

In der Studie zur Behandlung der invasiven Aspergillose wurden drei Patienten im Alter von 14 – 17 Jahren mit 300 mg/Tag (zweimal täglich an Tag 1, danach täglich) Posaconazol Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und Tabletten behandelt.

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

Zusätzlich erhielten zwölf Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren Posaconazol-Suspension zum Einnehmen 600 mg/Tag zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen (Studien 316 und 1899). Das Sicherheitsprofil bei diesen Patienten unter 18 Jahren scheint dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil ähnlich zu sein. Basierend auf den pharmakokinetischen Daten von 10 dieser pädiatrischen Patienten scheint das pharmakokinetische Profil ähnlich zu sein wie bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren.

Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren wurden nicht nachgewiesen

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurde eine Wechselbeziehung zwischen der gesamten Arzneimittelexposition dividiert durch die minimale Hemmkonzentration MHK (AUC/MHK) und dem klinischen Ergebnis beobachtet. Die kritische Ratio bei Patienten mit *Aspergillus*-Infektionen betrug ~ 200 . Besonders wichtig ist, dass man versucht, sicherzustellen, dass bei mit *Aspergillus* infizierten Patienten maximale Plasmaspiegel erreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 zu empfohlenen Dosierungsschemata).

Resorption

Posaconazol Tabletten werden mit einer mittleren $t_{\max}$ von 4 bis 5 Stunden resorbiert; die Pharmakokinetik ist nach Einmal- und Mehrfachgabe von bis zu 300 mg dosisproportional.

Nach einer Einmaldosis von 300 mg Posaconazol-Tabletten im Anschluss an eine stark fetthaltige Mahlzeit waren die AUC_{0-72} Stunden und $C_{\max}$ an gesunde Probanden höher als bei Einnahme im nüchternen Zustand (AUC_{0-72} Stunden 51 % bzw. $C_{\max}$ 16 %). Basierend auf einer Populations-Pharmakokinetik Posaconazol C_{av} um 20 % erhöht, wenn es in Kombination mit einer Mahlzeit angewendet wird, verglichen mit dem nüchternen Zustand.

Nach Einnahme von Posaconazol Tabletten können die Posaconazol-Plasmakonzentrationen bei einigen Patienten über die Zeit ansteigen. Der Grund für diese zeitliche Abhängigkeit ist nicht vollständig geklärt.

Verteilung

Nach Einnahme der Tablette hat Posaconazol ein mittleres apparentes Verteilungsvolumen von 394 l (42 %), das in den Studien an gesunden Probanden zwischen 294 und 583 l lag. 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

Nach Einnahme der Tablette wird Posaconazol langsam eliminiert mit einer mittleren Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 29 Stunden (Bereich 26 bis 31 Stunden) und einer mittleren apparenten Clearance zwischen 7,5 und 11 l/Stunde. 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 einer 300-mg-Dosis (einmal täglich nach zweimal täglicher Belastungsdosis an Tag 1) an Tag 6 erreicht.

Pharmakokinetische Eigenschaften bei bestimmten Bevölkerungsgruppen

Basierend auf einem populationspharmakokinetischen Modell, welches die Pharmakokinetik von Posaconazol untersucht, wurden Steady-state-Konzentrationen von Posaconazol für Patienten, die 300 mg Posaconazol Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder Tabletten einmal täglich nach zweimal täglicher Anwendung an Tag 1 zur Behandlung von invasiver Aspergillose und zur Prophylaxe von invasiven Pilzinfektionen erhielten, vorhergesagt.

Tabelle 9. Für die Population vorhergesagte mediane (10. Perzentil, 90. Perzentil) Steady-state Plasmakonzentrationen von Posaconazol nach Gabe von 300 mg Posaconazol Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder Tabletten täglich (zweimal täglich an Tag 1)

Therapieschema	Population	C _{av} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Tablette (nüchtern)	Prophylaxe	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Behandlung von invasiver Aspergillose	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Prophylaxe	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Behandlung von invasiver Aspergillose	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

Die populationspharmakokinetische Analyse von Posaconazol bei den Patienten legt nahe, dass ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Nierenfunktionsstörungen sowie die Erkrankung (Prophylaxe oder Behandlung) keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Pharmakokinetik von Posaconazol haben.

Kinder (< 18 Jahre)

Es liegen begrenzte (n = 3) Erfahrungen mit Posaconazol Tabletten bei Kindern und Jugendlichen vor.

Die Pharmakokinetik bei Posaconazol Suspension zum Einnehmen wurde bei pädiatrischen Patienten untersucht. Nach der Applikation von 800 mg/Tag Posaconazol Suspension zum Einnehmen in geteilten Dosen zur Behandlung invasiver Pilzerkrankungen entsprachen die mittleren Plasma-Talspiegel von 12 Patienten zwischen 8 – 17 Jahren (776 ng/ml) in etwa denen von 194 Patienten zwischen 18 – 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 Tabletten ist bei Männern und Frauen vergleichbar.

Ältere Patienten

Es wurden keine wesentlichen Unterschiede in der Sicherheit bei älteren und jüngeren Patienten beobachtet.

Das populationspharmakokinetische Modell für Posaconazol Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und Tabletten zeigt, dass die Clearance von Posaconazol mit dem Alter zusammenhängt. Generell ist die C_{av} von Posaconazol bei jungen und älteren (≥ 65 Jahre alten) Patienten vergleichbar; allerdings ist die C_{av} bei Hochbetagten (≥ 80 Jahre) um 11 % erhöht. Daher ist angeraten, hochbetagte Patienten (≥ 80 Jahre) eng auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Die Pharmakokinetik von Posaconazol Tabletten ist bei jungen und älteren (≥ 65 Jahre alten) Patienten vergleichbar.

Die altersbedingten Unterschiede in der Pharmakokinetik werden nicht als klinisch relevant erachtet; daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ethnie

Es liegen nur unzureichende Daten zu unterschiedlichen Ethnien für Posaconazol Tabletten vor. Im Vergleich zu Patienten mit weißer Hautfarbe lagen die AUC und $C_{\max}$ von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe etwas niedriger (16 %). Das Sicherheitsprofil von Posaconazol war bei Patienten mit schwarzer und weißer Hautfarbe jedoch ähnlich.

Gewicht

Das populationspharmakokinetische Modell für Posaconazol Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und Tabletten zeigt, dass die Clearance von Posaconazol mit dem Gewicht zusammenhängt. Bei Patienten > 120 kg ist die C_{av} um 25 % verringert und bei Patienten < 50 kg ist die C_{av} um 19 % erhöht. Daher wird empfohlen, Patienten mit einem Gewicht von über 120 kg hinsichtlich Durchbruch-Pilzinfektionen engmaschig zu überwachen.

Nierenfunktionsstörung

Nach Einmalgabe von Posaconazol Suspension zum Einnehmen wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($n = 18$, $Cl_{Cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) keine Wirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Posaconazol festgestellt; deshalb ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($n = 6$, $Cl_{Cr} < 20$ 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.

Ähnliche Empfehlungen gelten für Posaconazol Tabletten; eine spezielle Studie wurde jedoch mit Posaconazol Tabletten nicht durchgeführt.

Leberfunktionsstörung

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

Ähnliche Empfehlungen gelten für Posaconazol Tabletten; eine spezielle Studie wurde jedoch mit Posaconazol Tabletten nicht durchgeführt.

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 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 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

Tablettenkern

Tablettenkern:

Hypromelloseacetatsuccinat

Hyprolose

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Tablettenmantel:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in weißen, undurchsichtigen PVC/Aclar-Aluminium-Blisterpackungen erhältlich.

Posaconazol magensaftresistente Tabletten sind in einer Blisterpackung in Faltschachteln mit 24 (2 x 12) oder 96 (8 x 12) Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biocon Pharma Malta I Limited
The Victoria Centre, Unit 2, Lower Ground Floor,
Valletta Road, Mosta MST 9012
Malta

8. ZULASSUNGSNUMMER

7003291.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25.04.2023

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig