

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noxafil 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg posaconazol.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 1,75 g glucose per 5 ml suspensie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik

Witte suspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Noxafil suspensie voor oraal gebruik is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij volwassenen (zie rubriek 5.1):

- Invasieve aspergillose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen
- Fusariose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B of bij patiënten die amfotericine B niet verdragen
- Chromoblastomycose en mycetoom bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor itraconazol of bij patiënten die itraconazol niet verdragen
- Coccidioïdomycose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol of fluconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen
- Orofaryngeale candidiasis: als eerstelijnsbehandeling bij patiënten die een ernstige ziekte hebben of die immuungecompromitteerd zijn, bij wie verwacht wordt dat de respons op lokale therapie zwak is.

Ongevoeligheid wordt gedefinieerd als progressie van de infectie of het uitblijven van verbetering na een minimum van 7 dagen voorafgaande therapeutische doses van doeltreffende antifungale therapie.

Noxafil suspensie voor oraal gebruik is eveneens geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende patiënten:

- Patiënten die remissie-inductiechemotherapie krijgen voor acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastische syndromen (MDS) waarvan verwacht wordt dat ze leiden tot aanhoudende neutropenie en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties
- Patiënten die hematopoëtische stamceltransplantaten (HSCT) ontvangen hebben en die een immunosuppressieve therapie met hoge dosering ondergaan voor graft-versus-host-ziekte (GVHD) en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Niet-uitwisselbaarheid tussen Noxafil tabletten en Noxafil suspensie voor oraal gebruik

De tabletten en suspensie voor oraal gebruik mogen niet door elkaar worden gebruikt wegens de verschillen tussen deze twee formuleringen in frequentie van dosering, toediening met voedsel en bereikte plasmaconcentratie van het geneesmiddel. Daarom moeten de specifieke dosisaanbevelingen voor elke formulering opgevolgd worden.

De behandeling moet gestart worden door een arts die ervaren is in de behandeling van schimmelinfecties of in de ondersteunende behandeling van hoogrisicopatiënten bij wie posaconazol geïndiceerd is als profylaxe.

Dosering

Noxafil is ook beschikbaar als een 100 mg maagsapresistente tablet en 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie. Noxafil tabletten zijn het voorkeurspreparaat voor optimalisering van de plasmaconcentraties en bieden over het algemeen een hogere blootstelling aan het geneesmiddel in het plasma dan de Noxafil suspensie voor oraal gebruik.

De aanbevolen dosering wordt getoond in Tabel 1.

Tabel 1. Aanbevolen dosering volgens indicatie

Indicatie	Dosis en behandelingsduur (Zie rubriek 5.2)
Ongevoelige, invasieve schimmelinfecties/patiënten met invasieve schimmelinfecties intolerant voor eerstelijnsbehandeling	200 mg (5 ml) viermaal daags. Alternatief: patiënten die voedsel of een voedingssupplement verdragen, kunnen tweemaal daags 400 mg (10 ml) tijdens of onmiddellijk na een maaltijd of voedingssupplement nemen. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op de ernst van de onderliggende ziekte, het herstel van immunosuppressie en de klinische respons.
Orofaryngeale candidiasis	Oplaaddosis van 200 mg (5 ml) eenmaal daags op de eerste dag, daarna 100 mg (2,5 ml) eenmaal daags gedurende 13 dagen. Elke Noxafil dosis moet toegediend worden tijdens of direct na een maaltijd of voedingssupplement bij patiënten die geen voedsel verdragen om de orale resorptie te verhogen en om een adequate blootstelling te garanderen.
Profylaxe van invasieve schimmelinfecties	200 mg (5 ml) driemaal daags. Elke Noxafil dosis moet toegediend worden tijdens of direct na een maaltijd of voedingssupplement bij patiënten die geen voedsel verdragen om de orale resorptie te verhogen en om een adequate blootstelling te garanderen. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op het herstel van neutropenie of immunosuppressie. Voor patiënten met acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen moet profylaxe met Noxafil gestart worden enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en aangehouden worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling boven 500 cellen per mm ³ stijgt.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Een effect van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol wordt niet verwacht en een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Beperkte gegevens over het effect van een leverfunctiestoornis (met inbegrip van de Child-Pugh C klasse van chronische leverziekte) op de farmacokinetiek van posaconazol tonen een verhoging van de plasmablootstelling aan in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie, maar suggereren niet dat een dosisaanpassing noodzakelijk is (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Het wordt aanbevolen om voorzichtigheid te betrachten in verband met de mogelijkheid op een hogere plasmablootstelling.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Noxafil bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens zijn beschreven in de rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

De suspensie voor oraal gebruik moet goed geschud worden voor gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Gelijktijdige toediening van ergotalkaloïden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van de CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine, aangezien verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot een verlenging van het QTc-interval en tot het in zeldzame gevallen optreden van *torsades de pointes* (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van de HMG-CoA-reductaseremmers simvastatine, lovastatine en atorvastatine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Er is geen informatie betreffende kruisgevoeligheid tussen posaconazol en andere antifungale middelen uit de groep van de azolen. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Noxafil aan patiënten met een overgevoeligheid voor andere azolen.

Levertoxiciteit

Leverreacties (bijv. lichte tot matige verhoging van ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, totaal bilirubine en/of klinische hepatitis) zijn gemeld tijdens de behandeling met posaconazol. Verhoogde waarden bij leverfunctietesten waren meestal reversibel bij stopzetting van de behandeling en in sommige gevallen normaliseerden deze waarden zonder onderbreking van de behandeling. Zelden zijn ernstigere leverreacties met fatale afloop gemeld.

Posaconazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis in verband met beperkte klinische ervaring en de mogelijkheid van verhoogde plasmaspiegels van posaconazol bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Controle van de leverfunctie

Bij de start en tijdens de behandeling met posaconazol moeten leverfunctietests worden geëvalueerd. Patiënten die abnormale waarden vertonen bij leverfunctietesten gedurende een behandeling met

Noxafil moeten regelmatig gecontroleerd worden op het ontwikkelen van een ernstigere leverbeschadiging. Het therapeutisch beleid van de patiënt moet een laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie (in het bijzonder leverfunctietesten en bilirubine) omvatten. Stopzetting van Noxafil moet overwogen worden indien klinische tekenen en symptomen ontstaan die overeenkomen met het ontwikkelen van een leveraandoening.

Verlenging van het QTc-interval

Sommige azolen zijn geassocieerd met een verlenging van het QTc-interval. Noxafil mag niet worden toegediend met geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP3A4 en waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Noxafil dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met pro-aritmische condities zoals:

- Congenitale of verworven verlenging van het QTc-interval
- Cardiomyopathie, vooral in aanwezigheid van hartfalen
- Sinusbradycardie
- Bestaande symptomatische aritmieën
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (andere dan die vermeld in rubriek 4.3).

Elektrolytenstoornissen, in het bijzonder die met betrekking tot kalium-, magnesium- of calciumconcentraties, moeten gecontroleerd en gecorrigeerd worden zoveel als nodig vóór en tijdens de behandeling met posaconazol.

Geneesmiddelinteracties

Posaconazol is een CYP3A4-remmer en mag enkel gebruikt worden onder specifieke omstandigheden tijdens de behandeling met andere geneesmiddelen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (zie rubriek 4.5).

Midazolam en andere benzodiazepines

In verband met het risico op een verlengde sedatie en mogelijk respiratoire depressie dient gelijktijdige toediening van posaconazol met een benzodiazepine die door CYP3A4 gemetaboliseerd wordt (bijv. midazolam, triazolam, alprazolam) alleen te worden overwogen wanneer dit strikt noodzakelijk is. Aanpassing van de dosis benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden moet worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Vincristinetoxiciteit

Gelijktijdige toediening van azole antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, met vincristine is in verband gebracht met neurotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen, waaronder convulsies, perifere neuropathie, antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntiesyndroom en paralytisch ileus. Reserveer azole antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, voor patiënten die een vinca-alkaloïd ontvangen, waaronder vincristine, die geen andere mogelijkheden hebben voor behandeling met antischimmelmiddelen (zie rubriek 4.5).

Rifamycine-antimicrobiële middelen (rifampicine, rifabutine), sommige anticonvulsiva (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, primidon), efavirenz en cimetidine

Posaconazolconcentraties kunnen bij combinatie significant verlaagd worden; gelijktijdig gebruik van posaconazol moet daarom worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

Gastro-intestinale stoornis

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige gastro-intestinale stoornissen (zoals ernstige diarree). Patiënten die ernstige diarree hebben of braken, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op schimmel-doorbraakinfecties.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 1,75 g glucose per 5 ml suspensie. Patiënten met glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op posaconazol

Posaconazol wordt gemetaboliseerd via UDP-glucuronidering (fase 2-enzymen) en is een substraat voor p-glycoproteïne (P-gp) efflux *in vitro*. Remmers (bijv. verapamil, ciclosporine, kinidine, claritromycine, erytromycine, enz.) of inductoren (bijv. rifampicine, rifabutine, bepaalde anticonvulsiva, enz.) van deze klaringswegen kunnen bijgevolg de plasmaconcentraties van posaconazol respectievelijk doen stijgen of dalen.

Rifabutine

Rifabutine (300 mg eenmaal daags) deed de C_{max} (maximale plasmaconcentratie) en AUC (gebied onder de plasmaconcentratie-tijdscurve) van posaconazol dalen met respectievelijk 57 % en 51 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en rifabutine en gelijkaardige inductoren (bijv. rifampicine) dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico. Zie ook hieronder betreffende het effect van posaconazol op de plasmaspiegels van rifabutine.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg eenmaal daags) deed de C_{max} en AUC van posaconazol dalen met respectievelijk 45 % en 50 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en efavirenz dient te worden vermeden, tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico.

Fosamprenavir

De combinatie van fosamprenavir met posaconazol kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van posaconazol. Indien gelijktijdige toediening noodzakelijk is, wordt aanbevolen om zorgvuldig te controleren op schimmel-doorbraakinfecties. Herhaalde toediening van fosamprenavir (700 mg tweemaal daags x 10 dagen) leidde tot een vermindering met respectievelijk 21 % en 23 % van de C_{max} en AUC van posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg eenmaal daags op de eerste dag, 200 mg tweemaal daags op de tweede dag, en daarna 400 mg tweemaal daags x 8 dagen). Het effect van posaconazol op fosamprenavirspiegels wanneer fosamprenavir toegediend wordt in combinatie met ritonavir, is niet bekend.

Fenytoïne

Fenytoïne (200 mg eenmaal daags) deed de C_{max} en AUC van posaconazol dalen met respectievelijk 41 % en 50 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en fenytoïne en gelijkaardige inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, primidon) dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico.

H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers

De plasmaconcentraties van posaconazol (C_{max} en AUC) werden verminderd met 39 % wanneer posaconazol werd toegediend met cimetidine (400 mg tweemaal daags) wegens een verminderde absorptie die mogelijk te wijten is aan een verlaging van zuurproductie in de maag. Gelijktijdige toediening van posaconazol met H₂-receptorantagonisten dient, indien mogelijk, te worden vermeden. Op dezelfde manier verminderde toediening van 400 mg posaconazol met esomeprazol (40 mg dagelijks) de gemiddelde C_{max} en AUC met respectievelijk 46 % en 32 %, in vergelijking met toediening van 400 mg posaconazol alleen. Gelijktijdige toediening van posaconazol met protonpompremmers dient, indien mogelijk, te worden vermeden.

Voedsel

De absorptie van posaconazol neemt significant toe door voedsel (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Effecten van posaconazol op andere geneesmiddelen

Posaconazol is een krachtige CYP3A4-remmer. Gelijktijdige toediening van posaconazol en CYP3A4-substraten kan leiden tot aanzienlijke verhogingen in blootstelling aan CYP3A4-substraten zoals hieronder wordt geïllustreerd aan de hand van de effecten op tacrolimus, sirolimus, atazanavir en midazolam. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van posaconazol en intraveneus toegediende CYP3A4-substraten en de dosis van het CYP3A4-substraat moet mogelijk worden verminderd. Als posaconazol gelijktijdig wordt gebruikt met CYP3A4-substraten die oraal worden toegediend, en waarbij een verhoging in de plasmaconcentraties kan worden geassocieerd met onaanvaardbare bijwerkingen, moeten de plasmaconcentraties van het CYP3A4-substraat en/of de bijwerkingen zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de dosis worden aangepast zoveel als nodig. Verscheidene van de interactiestudies werden uitgevoerd onder gezonde vrijwilligers die een hogere blootstelling aan posaconazol vertoonden in vergelijking met patiënten die dezelfde dosis kregen toegediend. Het effect van posaconazol op CYP3A4-substraten bij patiënten kan mogelijk wat kleiner zijn dan het effect dat bij gezonde vrijwilligers wordt waargenomen en varieert naar verwachting tussen patiënten onderling vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Het effect van gelijktijdige toediening van posaconazol op plasmaspiegels van CYP3A4-substraten kan ook variabel zijn bij één en dezelfde patiënt, tenzij posaconazol wordt toegediend op strikt gestandaardiseerde wijze met voedsel, gezien het aanzienlijke effect van voedsel op de blootstelling aan posaconazol (zie rubriek 5.2).

Terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine en kinidine (CYP3A4-substraten)

Gelijktijdige toediening van posaconazol en terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine is gecontra-indiceerd, aangezien verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot een verlenging van het QTc-interval en tot het in zeldzame gevallen optreden van *torsades de pointes* (zie rubriek 4.3).

Ergotalkaloïden

Posaconazol kan de plasmaconcentratie van ergotalkaloïden (ergotamine en dihydro-ergotamine) doen stijgen, wat tot ergotisme kan leiden. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en ergotalkaloïden is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

HMG-CoA-reductaseremmers die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. simvastatine, lovastatine en atorvastatine)

Posaconazol kan de plasmaspiegels van HMG-CoA-reductaseremmers die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden aanzienlijk doen stijgen. Behandeling met deze HMG-CoA-reductaseremmers dient te worden stopgezet tijdens behandeling met posaconazol, aangezien verhoogde spiegels in verband zijn gebracht met rhabdomyolyse (zie rubriek 4.3).

Vinca-alkaloïden

De meeste vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) zijn substraten van CYP3A4. Gelijktijdige toediening van azole antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, met vincristine is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Posaconazol kan de plasmaconcentraties van vinca-alkaloïden verhogen, wat kan leiden tot neurotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen. Daarom moet men azole antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, reserveren voor patiënten die een vinca-alkaloïd ontvangen, waaronder vincristine, die geen andere mogelijkheden hebben voor behandeling met antischimmelmiddelen.

Rifabutine

Posaconazol deed de C_{max} en AUC van rifabutine stijgen met respectievelijk 31 % en 72 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en rifabutine dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico (zie eveneens hierboven betreffende het effect van rifabutine op de plasmaspiegels van posaconazol). Als deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend, wordt een

zorgvuldige controle van volledige bloedcellen en van bijwerkingen met verhoogde rifabutinespiegels (bijv. uveïtis) aanbevolen.

Sirolimus

Toediening van herhaalde doses posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags gedurende 16 dagen) deed de C_{max} en AUC van sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis) stijgen met een gemiddelde van respectievelijk een 6,7-voud en 8,9-voud (interval tussen 3,1- en 17,5-voud) bij gezonde patiënten. Het effect van posaconazol op sirolimus bij patiënten is niet bekend, maar is naar verwachting variabel vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Gelijktijdige toediening van posaconazol en sirolimus wordt niet aanbevolen en moet waar mogelijk worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening onvermijdelijk wordt geacht, wordt aanbevolen de dosis sirolimus sterk te verlagen op het moment dat de behandeling met posaconazol gestart wordt en de volbloed-dalconcentraties van sirolimus zeer vaak te controleren. De sirolimusconcentraties moeten worden gemeten bij het starten, tijdens gelijktijdige toediening en bij het stopzetten van de behandeling met posaconazol en de dosis sirolimus dient zoveel als nodig te worden aangepast. Opgemerkt dient te worden dat de verhouding tussen de sirolimusdalconcentratie en de AUC verandert bij gelijktijdige toediening van posaconazol. Als gevolg daarvan kunnen sirolimusdalconcentraties die binnen het gebruikelijke therapeutisch bereik vallen, resulteren in subtherapeutische spiegels. Dalconcentraties die vallen binnen het bovenste deel van het gebruikelijke therapeutisch bereik dienen daarom te worden nagestreefd en uitgebreide aandacht dient te worden besteed aan klinische klachten en symptomen, laboratoriumparameters en weefselbipten.

Ciclosporine

Bij harttransplantatiepatiënten die stabiele doses ciclosporine kregen, deed posaconazol suspensie voor oraal gebruik 200 mg eenmaal daags de ciclosporineconcentraties stijgen, waardoor dosisreducties vereist waren. Gevallen van verhoogde ciclosporinespiegels resulterend in ernstige bijwerkingen, waaronder nefrotoxiciteit en één fataal geval van leuko-encefalopathie, werden gemeld tijdens klinische studies naar de werkzaamheid. Bij het opstarten van de behandeling met posaconazol bij patiënten die al ciclosporine toegediend krijgen, moet de dosis ciclosporine worden verminderd (bijv. tot ongeveer driekwart van de huidige dosis). Daarna moeten de bloedspiegels van ciclosporine zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens gelijktijdige toediening en bij het stopzetten van de behandeling met posaconazol, en de dosis ciclosporine dient te worden aangepast zoveel als nodig.

Tacrolimus

Posaconazol deed de C_{max} en AUC van tacrolimus (0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmalige dosis) stijgen met respectievelijk 121 % en 358 %. Klinisch significante interacties, met hospitalisatie en/of stopzetting van posaconazol als gevolg, werden gemeld tijdens klinische studies naar de werkzaamheid. Bij het opstarten van de behandeling met posaconazol bij patiënten die al tacrolimus toegediend krijgen, moet de dosis tacrolimus worden verminderd (bijv. tot ongeveer één derde van de huidige dosis). Daarna moeten de bloedspiegels van tacrolimus zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens gelijktijdige toediening, en bij het stopzetten van posaconazol, en de dosis tacrolimus dient te worden aangepast zoveel als nodig.

Hiv-proteaseremmers

Aangezien hiv-proteaseremmers CYP3A4-substraten zijn, wordt verwacht dat posaconazol de plasmaspiegels van deze antiretrovirale stoffen zal doen stijgen. Gelijktijdige toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags) en atazanavir (300 mg eenmaal daags) gedurende 7 dagen aan gezonde personen deed de C_{max} en AUC van atazanavir stijgen met een gemiddelde van respectievelijk 2,6-voud en 3,7-voud (interval tussen 1,2- en 26-voud). Gelijktijdige toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags) en atazanavir plus ritonavir (300/100 mg eenmaal daags) gedurende 7 dagen aan gezonde personen deed de C_{max} en AUC van atazanavir stijgen met een gemiddelde van respectievelijk 1,5-voud en 2,5-voud (interval tussen 0,9- en 4,1-voud). De toevoeging van posaconazol aan de therapie met atazanavir of atazanavir plus

ritonavir werd geassocieerd met verhogingen van de plasmaspiegels van bilirubine. Frequentie controle op bijwerkingen en toxiciteit met betrekking tot antiretrovirale middelen die CYP3A4-substraten zijn, wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening van posaconazol.

Midazolam en andere benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden

Tijdens een studie onder gezonde vrijwilligers deed posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen) de blootstelling (AUC) aan intraveneus midazolam (0,05 mg/kg) stijgen met 83 %. Tijdens een andere studie onder gezonde vrijwilligers deed de toediening van herhaalde doses posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen) de C_{max} en AUC van intraveneus midazolam (0,4 mg enkelvoudige dosis) stijgen met een gemiddelde van respectievelijk een 1,3-voud en 4,6-voud (interval tussen 1,7- en 6,4-voud); de toediening van posaconazol 400 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen deed de C_{max} en AUC van intraveneus midazolam stijgen met respectievelijk een 1,6-voud en 6,2-voud (interval tussen 1,6- en 7,6-voud). Beide doses posaconazol deden de C_{max} en AUC van oraal midazolam (2 mg enkelvoudige orale dosis) stijgen met respectievelijk een 2,2-voud en 4,5-voud. Bovendien verlengde posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg of 400 mg) de gemiddelde terminale halfwaardetijd van midazolam van ongeveer 3-4 uur naar 8-10 uur tijdens gelijktijdige toediening.

Vanwege het risico op verlengde sedatie wordt aanbevolen dosisaanpassingen te overwegen wanneer posaconazol gelijktijdig wordt toegediend met benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (o.a. midazolam, triazolam, alprazolam) (zie rubriek 4.4).

Calciumantagonisten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine)

Frequentie controle op bijwerkingen en toxiciteit met betrekking tot calciumantagonisten wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening van posaconazol. Dosisaanpassing van calciumantagonisten kan vereist zijn.

Digoxine

Toediening van andere azolen is geassocieerd met verhogingen van digoxinespiegels. Posaconazol kan daarom de plasmaconcentratie van digoxine verhogen en de digoxinespiegels dienen te worden gecontroleerd bij het opstarten of stopzetten van de behandeling met posaconazol.

Sulfonylureumderivaten

Glucoseconcentraties daalden bij sommige gezonde vrijwilligers wanneer glipizide gelijktijdig werd toegediend met posaconazol. Controle van de glucoseconcentraties wordt aanbevolen bij diabetici.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van posaconazol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling. Posaconazol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Posaconazol wordt uitgescheiden in de moedermelk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). De uitscheiding van posaconazol in de moedermelk is niet onderzocht. De borstvoeding dient te worden stopgezet bij het opstarten van de behandeling met posaconazol.

Vruchtbaarheid

Posaconazol had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjesratten bij doses tot 180 mg/kg (1,7 maal het tweemaal daags 400 mg regime gebaseerd op steady state plasmaconcentraties bij gezonde vrijwilligers) of vrouwtjesratten bij een dosering tot 45 mg/kg (2,2 keer het tweemaal daags 400 mg regime). Er is geen klinische ervaring die het effect van posaconazol op de vruchtbaarheid bij de mens vaststelt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omdat bepaalde bijwerkingen die de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden (bijv. duizeligheid, slaperigheid, etc) zijn gemeld na posaconazolgebruik, dient voorzichtigheid te worden betracht.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van posaconazol suspensie voor oraal gebruik is onderzocht bij > 2400 patiënten en gezonde vrijwilligers die deelnamen aan klinische studies en uit postmarketingervaring. De meest frequent gemelde ernstige, aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen zijn onder meer misselijkheid, braken, diarree, pyrexie en verhoogde bilirubinewaarden.

De veiligheid van posaconazol tabletten is onderzocht bij 336 patiënten en gezonde vrijwilligers die meededen aan klinische onderzoeken. Het veiligheidsprofiel van de tabletten was vergelijkbaar met dat van de suspensie voor oraal gebruik.

Tabel met bijwerkingen

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen per lichaamstelsel en frequentie*

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak:	neutropenie
Soms:	trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopathie, miltinfarct
Zelden:	hemolytisch-uremisch syndroom, trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, coagulopathie, hemorragie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	allergische reactie
Zelden:	overgevoeligheidsreactie
Endocriene aandoeningen	
Zelden:	bijnierinsufficiëntie, verlaagde gonadotropineconcentratie in het bloed

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak: Soms:	verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie hyperglykemie, hypoglykemie
Psychische stoornissen Soms: Zelden:	abnormale dromen, verwarde toestand, slaapstoornis psychotische stoornissen, depressie
Zenuwstelselaandoeningen Vaak: Soms: Zelden:	paresthesie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, tremor, afasie, slapeloosheid cerebrovasculair accident, encefalopathie, perifere neuropathie, syncope
Oogaandoeningen Soms: Zelden:	wazig zien, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte diplopie, scotoom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Zelden:	beschadigd gehoor
Hartaandoeningen Soms: Zelden:	lange-QT-syndroom [§] , abnormaal electrocardiogram [§] , palpitaties, bradycardie, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie torsade de pointes, plotselinge dood, ventriculaire tachycardie, hart- en ademhalingsstilstand, hartfalen, myocardinfarct
Bloedvataandoeningen Vaak: Soms: Zelden:	hypertensie hypotensie, vasculitis longembolie, diepe veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Soms: Zelden:	hoesten, bloedneus, de hik, verstopte neus, pijnlijke pleuritis, tachypneu pulmonale hypertensie, interstitiële pneumonie, pneumonitis
Maag-darmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Soms: Zelden:	misselijkheid braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, droge mond, flatulentie, constipatie, anorectaal ongemak pancreatitis, abdominale distensie, enteritis, epigastrisch ongemak, oprisping, gastro-oesofageale refluxziekte, mondoedeem gastrointestinale hemorrhagie, ileus
Lever- en galaandoeningen Vaak: Soms: Zelden:	verhoogde leverfunctietestwaarden (verhoogd ALAT, verhoogd ASAT, verhoogd bilirubine, verhoogd alkalische fosfatase, verhoogd GGT) hepatocellulaire schade, hepatitis, geelzucht, hepatomegalie, cholestase, levertoxiciteit, abnormale leverfunctie leverfalen, cholestatistische hepatitis, hepatosplenomegalie, levergevoeligheid, asterixis

Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak: Soms: Zelden:	rash, pruritus mondulceratie, alopecia, dermatitis, erytheem, petechiae Stevens-Johnson-syndroom, vesiculaire rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Soms:	rugpijn, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen Soms: Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, verhoogd bloedcreatinine renale tubulaire acidose, interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Soms: Zelden:	menstruatiestoornis borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak: Soms: Zelden:	pyrexie (koorts), asthenie, vermoeidheid oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, pijn op de borst, geneesmiddelenintolerantie, zich zenuwachtig voelen, mucosale ontsteking tongooedeem, gezichtsoedeem
Onderzoeken Soms:	veranderde geneesmiddelspiegels, bloedfosfor verlaagd, afwijkende röntgenfoto van de borst

*Gebaseerd op bijwerkingen waargenomen met de suspensie voor oraal gebruik, maagsapresistente tabletten en het concentraat voor oplossing voor infusie.

§ Zie rubriek 4.4.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lever- en galaandoeningen

Tijdens postmarketing surveillance van posaconazol suspensie voor oraal gebruik is ernstige leverbeschadiging met fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tijdens klinische studies ondervonden patiënten die posaconazol suspensie voor oraal gebruik kregen toegediend in doses tot 1600 mg/dag, geen bijwerkingen die verschillend waren van die gemeld bij patiënten bij lagere doseringen. Accidentele overdosis werd waargenomen bij één patiënt die posaconazol suspensie voor oraal gebruik 1200 mg tweemaal per dag nam gedurende 3 dagen. Er werden geen bijwerkingen vastgesteld door de onderzoeker.

Posaconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse. Er is geen speciale behandeling beschikbaar in het geval van overdosering met posaconazol. Ondersteunende zorg kan worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaten, ATC-code: J02AC04.

Werkingsmechanisme

Posaconazol remt het enzym lanosterol 14 α -demethylase (CYP51), dat een essentiële stap in de biosynthese van ergosterol katalyseert.

Microbiologie

Bij posaconazol werd *in vitro* werkzaamheid waargenomen tegen de volgende micro-organismen: *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* species (*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*, en species van *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* en *Rhizopus*. De microbiologische gegevens suggereren dat posaconazol werkzaam is tegen *Rhizomucor*, *Mucor* en *Rhizopus*; de klinische gegevens zijn echter tot op heden te beperkt om de werkzaamheid van posaconazol tegen deze ziekteverwekkers aan te tonen.

Resistentie

Klinische isolaten met een verminderde gevoeligheid voor posaconazol zijn geïdentificeerd. Het voornaamste resistentiemechanisme is het verkrijgen van substituties in het doeleiwit, CYP51.

Epidemiologische cut-offwaarden (ECOFF) van *Aspergillus* spp.

De ECOFF-waarden van posaconazol, die de wildtypepopulatie onderscheiden van isolaten met verkregen resistentie, zijn vastgesteld door de EUCAST-methodologie.

EUCAST ECOFF-waarden:

- *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

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om de klinische breekpunten voor *Aspergillus* spp. vast te leggen. ECOFF-waarden komen niet overeen met klinische breekpunten.

Breekpunten

EUCAST MIC-breekpunten van posaconazol [gevoelig (G); resistent (R)]:

- *Candida albicans*: G \leq 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: G \leq 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: G \leq 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om de klinische breekpunten voor andere *Candida*-soorten vast te leggen.

Combinatie met andere antischimmelmiddelen

Het gecombineerd gebruik van antifungale behandelingen zal normaal gezien de werkzaamheid niet verminderen, noch van posaconazol noch van de andere behandelingen; er is momenteel echter geen klinische aanwijzing dat een combinatietherapie een bijkomend voordeel zal opleveren.

Farmacokinetische / Farmacodynamische relaties

Een correlatie tussen de totale blootstelling aan het geneesmiddel gedeeld door MIC (AUC/MIC) en klinische afloop werd waargenomen. De kritische verhouding voor patiënten met *Aspergillus*-infecties was ~ 200. Het is van bijzonder belang om te proberen te verzekeren dat de maximale plasmaspiegels bereikt worden bij patiënten die geïnfecteerd zijn met *Aspergillus* (zie rubrieken 4.2 en 5.2 betreffende de dosisschema's en de effecten van voedsel op absorptie).

Klinische ervaring

Samenvatting van studies met posaconazol suspensie voor oraal gebruik

Invasieve aspergillose

Posaconazol suspensie voor oraal gebruik 800 mg/dag in verdeelde doses werd geëvalueerd voor de behandeling van invasieve aspergillose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B (inclusief liposomale formuleringen) of itraconazol, of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdroegen in een niet-vergelijkend 'reddingstherapie-onderzoek' (Studie 0041). Klinische resultaten werden vergeleken met die van een externe controlegroep afgeleid van een retrospectieve beoordeling van medische verslagen. De externe controlegroep bestond uit 86 patiënten die behandeld werden met een beschikbare therapie (zoals hierboven) meestal op hetzelfde tijdstip en op dezelfde plaatsen als de patiënten die met posaconazol behandeld werden. De meeste gevallen van aspergillose werden beschouwd als ongevoelig voor voorafgaande therapie bij zowel de posaconazolgroep (88 %) als de externe controlegroep (79 %).

Zoals getoond in Tabel 3, werd een succesvolle respons (volledige of gedeeltelijke verdwijning) aan het einde van de behandeling vastgesteld bij 42 % van de met posaconazol behandelde patiënten versus 26 % van de patiënten uit de externe groep. Dit was echter geen prospectieve, gerandomiseerde gecontroleerde studie en dus moeten alle vergelijkingen met de externe controlegroep met voorzichtigheid worden beschouwd.

Tabel 3. Algehele werkzaamheid van posaconazol suspensie voor oraal gebruik aan het einde van de behandeling voor invasieve aspergillose in vergelijking met een externe controlegroep

	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik	Externe controlegroep
Totale respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Succes per Species		
Alle bevestigd door mycologisch onderzoek <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 %)

Fusarium spp.

11 van 24 patiënten die bewezen of waarschijnlijke fusariose hadden, werden succesvol behandeld met posaconazol suspensie voor oraal gebruik 800 mg/dag in verdeelde doses, met een mediane behandelingsduur van 124 dagen en tot 212 dagen. Van de achttien patiënten die intolerant waren of infecties hadden die ongevoelig waren voor amfotericine B of itraconazol, werden zeven patiënten aangemerkt als responders.

¹ Omvat andere minder voorkomende species of onbekende species

Chromoblastomycose/Mycetoom

9 van 11 patiënten werden succesvol behandeld met posaconazol suspensie voor oraal gebruik 800 mg/dag in verdeelde doses, met een mediane behandelingsduur van 268 dagen en tot 377 dagen. Vijf van deze patiënten hadden chromoblastomycose veroorzaakt door *Fonsecaea pedrosoi* en 4 hadden mycetoom, voornamelijk veroorzaakt door *Madurella* species.

Coccidioidomycose

11 van 16 patiënten werden succesvol behandeld (aan het einde van de behandeling complete of partiële verdwijning van tekenen en symptomen die aanwezig waren bij aanvang) met posaconazol suspensie voor oraal gebruik 800 mg/dag in verdeelde doses, met een mediane behandelingsduur van 296 dagen en tot 460 dagen.

Behandeling van azole-gevoelige Orofaryngeale Candidiasis (OPC)

Een gerandomiseerd, beoordelaar-blind, gecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij hiv-geïnfecteerde patiënten met azole-gevoelige orofaryngeale candidiasis (de meeste patiënten die geëvalueerd werden hadden *C. albicans* geïsoleerd bij aanvang). De primaire werkzaamheidsvariabele was het klinische succespercentage (gedefinieerd als genezing of verbetering) na 14 dagen behandeling. De patiënten werden behandeld met posaconazol- of fluconazol suspensie voor oraal gebruik (zowel posaconazol als fluconazol werden als volgt gegeven: 100 mg tweemaal daags gedurende 1 dag gevolgd door 100 mg eenmaal daags gedurende 13 dagen).

De klinische responspercentages van het bovenvermelde onderzoek worden weergegeven in onderstaande Tabel 4.

Posaconazol bleek non-inferieur te zijn aan fluconazol voor de klinische succespercentages zowel op Dag 14 als 4 weken na het einde van de behandeling.

Tabel 4. Klinische succespercentages bij Orofaryngeale candidiasis

Eindpunt	Posaconazol	Fluconazol
Klinisch succespercentage op Dag 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinisch succespercentage 4 weken na einde van behandeling	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Het klinisch succespercentage werd gedefinieerd als het aantal gevallen waarvan beoordeeld werd dat ze een klinische respons hadden (genezing of verbetering) gedeeld door het totaal aantal gevallen dat in aanmerking komt voor analyse.

Profylaxe van invasieve schimmelinfecties (Studies 316 en 1899)

Twee gerandomiseerde, gecontroleerde profylaxe-onderzoeken werden uitgevoerd bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties.

Onderzoek 316 was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg driemaal daags) versus fluconazolcapsules (400 mg eenmaal daags) in allogene HSCT-ontvangers met graft-versus-host-ziekte (GVHD). Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de incidentie van bewezen/vermoedelijke invasieve schimmelinfecties op 16 weken na randomisatie, zoals bepaald door een onafhankelijk, geblindeerd extern panel van deskundigen. Een belangrijk secundair eindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties gedurende de *on-treatment* periode (eerste dosis tot laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel + 7 dagen). De meerderheid (377/600, [63 %]) van de patiënten die geïnccludeerd waren, had Acute Graad 2 of 3 of chronische uitgebreide GVHD (195/600, [32,5 %]) bij de start van het onderzoek. De gemiddelde behandelingsduur was 80 dagen voor posaconazol en 77 dagen voor fluconazol.

Studie 1899 was een gerandomiseerd, beoordelaar-blind onderzoek naar posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg driemaal daags) versus fluconazol suspensie (400 mg eenmaal daags) of itraconazol drank (200 mg tweemaal daags) in neutropenische patiënten die cytotoxische

chemotherapie kregen voor acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties zoals bepaald door een onafhankelijk, geblindeerd extern panel van deskundigen tijdens de *on-treatment* periode. Een belangrijk secundair eindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties 100 dagen na randomisatie. Nieuw gediagnosticeerde AML was de meest voorkomende onderliggende aandoening (435/602, [72 %]). De gemiddelde behandelingsduur was 29 dagen voor posaconazol en 25 dagen voor fluconazol/itraconazol.

In beide profylaxe-onderzoeken was aspergillose de meest voorkomende doorbraakinfectie. Zie Tabel 5 en 6 voor de resultaten van beide onderzoeken. Er werden minder *Aspergillus*-doorbraakinfecties vastgesteld bij patiënten die posaconazolprofylaxe kregen, in vergelijking met controlepatiënten.

Tabel 5. Resultaten van klinische onderzoeken bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties.

Studie	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik	Controlegroep ^a	P-waarde
Percentage (%) patiënten met bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties			
<i>On-treatment</i> periode^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<i>Fixed-time</i> periode^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: In Studie 1899 was dit de periode van randomisatie tot de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen; in Studie 316 was dit de periode van eerste dosis tot laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen.

c: In Studie 1899 was dit de periode van randomisatie tot post-randomisatie van 100 dagen; in Studie 316 was dit de periode van de dag baseline tot 111 dagen post-baseline.

d: Alle gerandomiseerd

e: Alle behandeld

Tabel 6. Resultaten van klinische onderzoeken bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties.

Studie	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik	Controlegroep ^a
Percentage (%) patiënten met bewezen/waarschijnlijke Aspergillose		
<i>On-treatment</i> periode^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
<i>Fixed-time</i> periode^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: In Studie 1899 was dit de periode van randomisatie tot de laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen; in Studie 316 was dit de periode van eerste dosis tot laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen.
- c: In Studie 1899 was dit de periode van randomisatie tot post-randomisatie van 100 dagen; in Studie 316 was dit de periode van de dag vanaf baseline tot 111 dagen post-baseline.
- d: Alle gerandomiseerd
- e: Alle behandeld

In Studie 1899 werd een significante daling van de mortaliteit door alle oorzaken waargenomen in het voordeel van posaconazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0,048$]. Op basis van Kaplan-Meierschattingen was de kans op overleving tot dag 100 na randomisatie significant hoger voor proefpersonen die posaconazol kregen; dit voordeel in overleving werd aangetoond wanneer de analyse zowel alle doodsoorzaken ($P=0,0354$) als invasieve schimmelinfectiegerelateerde sterftegevallen ($P=0,0209$) in aanmerking nam.

In Studie 316 was de algehele mortaliteit vergelijkbaar (POS, 25 %; FLU, 28 %); het percentage invasieve schimmelinfectiegerelateerde sterftegevallen was echter significant lager in de POS-groep (4/301) in vergelijking met de FLU-groep (12/299; $P=0,0413$).

Pediatrische patiënten

Zestien patiënten van 8-17 jaar werden behandeld met posaconazol suspensie voor oraal gebruik 800 mg/dag in een onderzoek naar invasieve schimmelinfecties (Studie 0041). Op basis van de beschikbare gegevens bij 16 van deze pediatrische patiënten is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van patiënten ≥ 18 jaar.

Bovendien kregen twaalf patiënten van 13-17 jaar posaconazol suspensie voor oraal gebruik 600 mg/dag voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties (Studies 316 en 1899). Het veiligheidsprofiel bij deze patiënten < 18 jaar lijkt vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat waargenomen werd bij volwassenen. Op basis van farmacokinetische gegevens bij 10 van deze pediatrische patiënten is het farmacokinetisch profiel vergelijkbaar met dat van patiënten ≥ 18 jaar. Bij een studie (Studie 03579) onder 136 neutropene pediatrische patiënten van 11 maanden – 17 jaar die met posaconazol orale suspensie zijn behandeld, met doses tot en met 18 mg/kg/dag driemaal daags verdeeld, bereikte ongeveer 50 % het vooraf vastgestelde doel (C_{gem} tussen 500 ng/ml – 2500 ng/ml op Dag 7) (zie rubriek 5.2).

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Beoordeling electrocardiogram

ECG's, meermaals en op dezelfde tijdstippen genomen over een periode van 12 uur, werden uitgevoerd vóór en tijdens de toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags met vetrijke maaltijden) bij 173 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers van 18 tot 85 jaar. Er werden geen klinisch relevante veranderingen waargenomen in het gemiddelde QTc (Fridericia)-interval ten opzichte van baseline.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Posaconazol wordt geabsorbeerd met een mediane T_{max} van 3 uur (gevoede patiënten). De farmacokinetische eigenschappen van posaconazol zijn lineair na toediening van enkelvoudige en meervoudige doses tot 800 mg samen met een vetrijke maaltijd. Er werden geen verdere verhogingen in de blootstelling waargenomen wanneer doses boven 800 mg per dag werden toegediend aan patiënten en gezonde vrijwilligers. In nuchtere toestand verhoogde de AUC minder dan in verhouding tot de dosis boven 200 mg. In gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand, waarbij de totale dagelijkse

dosis (800 mg) verdeeld werd in 200 mg viermaal per dag vergeleken met 400 mg tweemaal per dag, bleek de blootstelling aan posaconazol 2,6 keer verhoogd te zijn.

Effect van voedsel op orale absorptie in gezonde vrijwilligers

De absorptie van posaconazol werd significant verhoogd wanneer posaconazol 400 mg (eenmaal daags) werd toegediend tijdens en onmiddellijk na de consumptie van een vetrijke maaltijd (~ 50 gram vet) in vergelijking met toediening vóór een maaltijd, met C_{max} en AUC toenemend met respectievelijk ongeveer 330 % en 360 %. De AUC van posaconazol is 4 keer groter wanneer toegediend met een vetrijke maaltijd (~ 50 gram vet) en ongeveer 2,6 keer groter wanneer toegediend tijdens een vetarme maaltijd of met een voedingssupplement (14 gram vet) in vergelijking met toediening op de nuchtere maag (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Distributie

Posaconazol wordt langzaam geabsorbeerd en geëlimineerd met een uitgebreid schijnbaar verdelingsvolume (1774 liter) en is sterk gebonden aan proteïnen (> 98 %), voornamelijk aan serum albumine.

Biotransformatie

Posaconazol heeft geen belangrijke circulerende metabolieten en het is onwaarschijnlijk dat de concentraties gewijzigd worden door remmers van CYP450-enzymen. De meerderheid van de circulerende metabolieten zijn glucuronideconjugaten van posaconazol en slechts kleine hoeveelheden oxidatieve (door CYP450 gemedieerde) metabolieten werden waargenomen. De uitgescheiden metabolieten in de urine en feces bedragen ongeveer 17 % van de toegediende radioactief gemerkte dosis.

Eliminatie

Posaconazol wordt langzaam geëlimineerd met een halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 35 uur (tussen 20 en 66 uur). Na toediening van ^{14}C -posaconazol werd de radioactiviteit voornamelijk teruggevonden in de feces (77 % van de radioactief gemerkte dosis) waarvan de belangrijkste component de moederstof was (66 % van de radioactief gemerkte dosis). Renale klaring is een minder belangrijke eliminatieroute, met 14 % van de radioactief gemerkte dosis uitgescheiden in de urine (< 0,2 % van de radioactief gemerkte dosis is de moederstof). Steady-state wordt bereikt na 7 tot 10 dagen toediening met meervoudige doses.

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Kinderen (< 18 jaar)

Na toediening van 800 mg posaconazol per dag als een verdeelde dosis voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties, waren de gemiddelde laagste plasmaconcentraties van 12 patiënten van 8-17 jaar (776 ng/ml) vergelijkbaar met de concentraties van 194 patiënten van 18-64 jaar (817 ng/ml). Op een vergelijkbare manier was in de profylaxe-onderzoeken de gemiddelde posaconazol concentratie (C_{gem}) bij de doorsnee steady-state vergelijkbaar bij tien adolescenten (13-17 jaar) met de C_{gem} die verkregen werd bij volwassenen (≥ 18 jaar). Bij een studie onder 136 neutropene pediatrie patiënten van 11 maanden – 17 jaar die met posaconazol orale suspensie zijn behandeld, met doses tot en met 18 mg/kg/dag driemaal daags verdeeld, bereikte ongeveer 50 % het vooraf vastgestelde doel (C_{gem} tussen 500 ng/ml – 2500 ng/ml op Dag 7). In het algemeen neigden blootstellingen hoger te zijn bij oudere patiënten (7 tot < 18 jaar) dan bij jongere patiënten (2 tot < 7 jaar).

Geslacht

De farmacokinetische eigenschappen van posaconazol zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Een verhoging in de C_{max} (26 %) en AUC (29 %) werd waargenomen bij oudere patiënten (24 patiënten van ≥ 65 jaar) in vergelijking met jongere patiënten (24 patiënten van 18-45 jaar). In

klinische onderzoeken naar de werkzaamheid was het veiligheidsprofiel van posaconazol nochtans vergelijkbaar bij jonge en oudere patiënten.

Ras

Er was een lichte daling (16 %) in de AUC en C_{max} van posaconazol suspensie voor oraal gebruik bij negroïde patiënten in vergelijking met blanke patiënten. Het veiligheidsprofiel van posaconazol bij negroïde en blanke patiënten was echter vergelijkbaar.

Gewicht

Farmacokinetische modellering met een orale tabletformulering wijst erop dat patiënten die meer dan 120 kg wegen een lagere blootstelling aan posaconazol kunnen hebben. Daarom wordt nauw toezicht op schimmeldoorbraakinfecties aanbevolen bij patiënten die meer wegen dan 120 kg. Bij patiënten met een laag lichaamsgewicht (< 60 kg) zullen vaker hogere plasmaconcentraties van posaconazol voorkomen en zal nauw toezicht op bijwerkingen moeten plaatsvinden.

Nierfunctiestoornis

Na toediening van een enkelvoudige dosis posaconazol suspensie voor oraal gebruik was er geen effect van lichte en matige nierfunctiestoornis ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol; dosisaanpassing is bijgevolg niet vereist. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), had de AUC van posaconazol een hoge variabiliteit [> 96 % CV (variatiecoëfficiënt)] in vergelijking met andere renale groepen [< 40 % CV]. Aangezien posaconazol echter niet significant geëlimineerd wordt in de nieren, wordt een effect van ernstige nierfunctiestoornis op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol niet verwacht en wordt een dosisaanpassing niet aanbevolen. Posaconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse.

Leverfunctiestoornis

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 400 mg posaconazol suspensie voor oraal gebruik aan patiënten met een lichte (Child-Pugh klasse A), matig ernstige (Child-Pugh klasse B) of ernstige (Child-Pugh klasse C) leverfunctiestoornis (zes per groep), was de gemiddelde AUC 1,3 tot 1,6 keer hoger in vergelijking met overeenstemmende controlepatiënten met een normale leverfunctie. Ongebonden concentraties werden niet bepaald en het kan niet worden uitgesloten dat er een grotere toename is van blootstelling aan ongebonden posaconazol dan de waargenomen toename van 60 % van de totale AUC. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) was toegenomen van ongeveer 27 uur tot ~43 uur in de respectievelijke groepen. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte tot ernstige leverfunctiestoornis, maar voorzichtigheid is geboden in verband met de mogelijk hogere plasmablootstelling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zoals waargenomen met andere antischimmelmiddelen uit de groep van de azolen, werden effecten met betrekking tot de remming van de synthese van steroïdhormonen waargenomen in toxiciteitsstudies met herhaalde doses posaconazol. Bijnierschorsonderdrukkende effecten werden waargenomen bij toxiciteitsstudies in ratten en honden bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met of groter zijn dan die bij de mens verkregen met therapeutische doses.

Neuronale fosfolipidose kwam voor bij honden die ≥ 3 maanden behandeld werden met lagere systemische blootstellingen dan deze verkregen met therapeutische doses bij de mens. Deze bevinding werd niet waargenomen bij apen die gedurende één jaar behandeld werden. In neurotoxiciteitsstudies van 12 maanden in honden en apen werden geen functionele effecten waargenomen op de centrale of perifere zenuwstelsels bij systemische blootstellingen groter dan deze die therapeutisch verkregen werden.

Pulmonale fosfolipidose met dilatatie en obstructie van de alveoli als gevolg, werd waargenomen in de 2-jaar durende studie in ratten. Deze bevindingen wijzen niet noodzakelijk op een potentieel voor functionele veranderingen bij de mens.

Er werden geen effecten op elektrocardiogrammen waargenomen, waaronder QT- en QTc-intervallen, in een farmacologische veiligheidsstudie met herhaalde doses in apen bij systemische blootstellingen die 4,6 maal hoger waren dan de concentraties die bij de mens werden verkregen met therapeutische doses. Echocardiografie wees niet op cardiale decompensatie in een farmacologische veiligheidsstudie met herhaalde doses in ratten bij een systemische blootstelling die 1,4 maal groter was dan de blootstelling die therapeutisch verkregen werd. Verhoogde systolische en arteriële bloeddruk (tot 29 mm-Hg) werden waargenomen in ratten en apen bij systemische blootstellingen die respectievelijk 1,4 en 4,6 maal groter waren dan die verkregen met therapeutische doses bij de mens.

Studies naar de voortplanting en peri- en postnatale ontwikkeling werden uitgevoerd bij ratten. Bij blootstellingen lager dan die bij de mens verkregen met therapeutische doses, veroorzaakte posaconazol afwijkingen en malformaties van het skelet, dystocie, verlengde draagtijd, een vermindering van het gemiddelde aantal jongen per worp en postnatale levensvatbaarheid. Bij konijnen was posaconazol embryotoxisch bij blootstellingen groter dan die verkregen met therapeutische doses. Zoals waargenomen met andere antifungale middelen uit de groep van de azolen, werden deze effecten op de voortplanting beschouwd als het gevolg van een behandelingsgerelateerd effect op de steroidogenese.

Posaconazol was niet genotoxisch in *in vitro* en *in vivo* studies. Carcinogeniciteitsstudies brachten geen speciaal risico voor de mens aan het licht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 80
Simeticon
Natriumbenzoaat (E211)
Natriumcitraatdihydraat
Citroenzuurmonohydraat
Glycerol
Xanthaangom
Vloeibare glucose
Titaniumdioxide (E171)
Kersensmaakstof die benzylalcohol en propyleenglycol bevat
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende verpakking: 3 jaar.

Na eerste opening van de verpakking: 4 weken



6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

105 ml suspensie voor oraal gebruik wordt geleverd in een fles (amberkleurig glas type IV) afgedicht met een plastic kindveilige dop (polypropyleen) en een maatlepeltje (polystyreen) voorzien van 2 dosisaanduidingen: 2,5 ml en 5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/320/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2005
Datum van laatste verlenging: 25 oktober 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

6 juli 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).