1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noxafil® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Posaconazol.
Jeder ml enthält 18 mg Posaconazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Durchstechflasche enthält 462 mg (20 mmol) Natrium.
Jede Durchstechflasche enthält 6.680 mg Cyclodextrin (als Betadex Sulfobutylether Natrium [SBECD]).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Klare, farblose bis gelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Pilzerkrankungen bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

- Invasive Aspergillose.

Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Pilzerkrankungen bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

- Invasive Aspergillose bei Patienten, deren Erkrankung therapierefraktär gegenüber Amphotericin B oder Itraconazol ist, bzw. bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen diese Arzneimittel haben;
- Fusariose bei Patienten, deren Erkrankung therapierefraktär gegenüber Amphotericin B ist, bzw. bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen Amphotericin B haben;
- Chromoblastomykose und Myzetom bei Patienten, deren Erkrankung therapierefraktär gegenüber Itraconazol ist, bzw. bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen Itraconazol haben;
- Kokzidioidomykose bei Patienten, deren Erkrankung therapierefraktär gegenüber Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol ist, bzw. bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen diese Arzneimittel haben.

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

Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist bei folgenden erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren auch zur Prophylaxe invasiver Pilzerkrankungen angezeigt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

- 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 Hochdosis-Immunsuppressions-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 Fachinformation zu Noxafil 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.

Dosierung

Noxafil ist auch zum Einnehmen verfügbar (Noxafil 100 mg magensaftresistente Tabletten, 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen und 300 mg magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen). Ein Wechsel zur oralen Anwendung wird empfohlen, sobald der Zustand des Patienten dies zulässt (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Dosierung ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Empfohlene Dosierung entsprechend dem Anwendungsgebiet

Anwendungsgebiet	Dosis und Therapiedauer (siehe Abschnitt 5.2)
Behandlung der invasiven Aspergillose (nur für Erwachsene)	Initialdosis von 300 mg Noxafil (300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder drei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich am ersten Tag, danach 300 mg (300 mg Kon-

	zentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder drei 100-mg-Tabletten) 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 Pilzerkrankungen (IFI)/Patienten mit IFI und Unverträglichkeit gegen eine First-Line-Therapie	Erwachsene: Initialdosis von 300 mg Noxafil zweimal täglich am ersten Tag, danach 300 mg einmal täglich. Die Dauer der Behandlung sollte auf dem Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung, der Erholung von einer Immunsuppression und dem klinischen Ansprechen basieren.
	Pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren: Initialdosis von 6 mg/kg (bis maximal 300 mg) Noxafil zweimal täglich am ersten Tag, danach 6 mg/kg (bis maximal 300 mg) einmal täglich. Die Dauer der Behandlung sollte auf dem Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung, der Erholung von einer Immunsuppression und dem klinischen Ansprechen basieren.
Prophylaxe invasiver Pilzerkrankungen	Erwachsene: Initialdosis von 300 mg Noxafil zweimal täglich am ersten Tag, danach 300 mg einmal täglich. Die Dauer der Behandlung basiert auf der Erholung von einer Neutropenie oder Immunsuppression. Bei Patienten mit AML oder MDS sollte die Prophylaxe mit Noxafil mehrere Tage vor dem erwarteten Auftreten einer Neutropenie starten und über 7 Tage fortgesetzt werden, nachdem die Neutrophilenzahl über 500 Zellen pro mm^3 angestiegen ist.
	Pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren: Initialdosis von 6 mg/kg (bis maximal 300 mg) Noxafil zweimal täglich am ersten Tag, danach 6 mg/kg (bis maximal 300 mg) einmal täglich. Die Dauer der Behandlung basiert auf der Erholung von einer Neutropenie oder Immunsuppression. Bei Patienten mit AML oder MDS sollte die Prophylaxe mit Noxafil mehrere Tage vor dem erwarteten Auftreten einer Neutropenie starten und über 7 Tage fortgesetzt werden, nachdem die Neutrophilenzahl über 500 Zellen pro mm^3 angestiegen ist.

Noxafil ist über einen zentralen venösen Zugang, etwa einen Zentralvenenkatheter oder einen peripher gelegten zentralen Katheter (PICC), durch langsame intravenöse Infusion über eine Dauer von ca. 90 Minuten zu verabreichen. Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nicht als Bolus zu verabreichen. Ist kein Zentralvenenkatheter verfügbar, kann eine Einmalinfusion über einen peripheren Venenkatheter verabreicht werden. Wird ein peripherer Venenkatheter verwendet, so ist die Infusion über eine Dauer von ca. 30 Minuten zu verabreichen (siehe Abschnitte 4.8 und 6.6).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) ist das Auftreten einer Akkumulation des intravenösen Vehikels Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1 : 6,2 – 6,9) (SBE-CD) wahrscheinlich. Bei diesen Patienten sind orale Noxafil Darreichungsformen anzuwenden, außer die Nutzen/Risikoanalyse bei dem Patienten rechtfertigt die Anwendung von Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Serumkreatininspiegel sind bei diesen Patienten engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Posaconazol bei Kindern unter 2 Jahren sind nicht erwiesen.
Es liegen keine klinischen Daten vor.

Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist bei Kindern unter 2 Jahren aufgrund von präklinischen Sicherheitsbedenken nicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist vor der Anwendung zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.6). Noxafil ist über einen zentralen venösen Zugang, etwa einen Zentralvenenkatheter oder einen peripher gelegten zentralen Katheter (PICC), durch langsame intravenöse (IV) Infusion über eine Dauer von ca. 90 Minuten zu verabreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8). Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nicht als Bolus zu verabreichen.

Ist kein Zentralvenenkatheter verfügbar, ist eine Einmalinfusion über einen peripheren Venenkatheter möglich. Erfolgt die Infusion über einen peripheren Venenkatheter, ist diese über eine Dauer von ca. 30 Minuten zu verabreichen, um die Wahrscheinlichkeit von Reaktionen an der Infusionsstelle zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit den CYP3A4-Substraten Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin oder Chinidin, da dies zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Arzneimittel führen kann, was wiederum zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls und selten zum Auftreten von Torsade de pointes führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit den HMG-CoA-Reduktase-Hemmern Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Venetoclax während des Therapiebeginns und der Aufdosierungsphase bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Es liegen keine Informationen zu einer Kreuzempfindlichkeit von Posaconazol und anderen Antimykotika vom Azoltyp vor. Bei der Verordnung von Posaconazol an Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber anderen Azol-Antimykotika ist Vorsicht geboten.

Hepatotoxizität

Hepatische Reaktionen (z. B. 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 von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Aufgrund von Wirkspiegel-Schwankungen sind Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung hinsichtlich Durchbruch-Pilzinfektionen engmaschig zu überwachen (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.
Bei Patienten sind die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) nach Anwendung von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung im Vergleich nach Gabe der Suspension zum Einnehmen um das 4-Fache erhöht. Ein erhöhter Effekt auf das QTc-Intervall kann nicht ausgeschlossen werden. Besondere Vorsicht ist bei den Fällen anzuraten, bei denen Posaconazol peripher angewendet wird, da die empfohlene Infusionszeit von 30 Minuten die C_{max} weiter erhöhen kann.

Arzneimittelwechselwirkungen

Posaconazol hemmt CYP3A4 und ist nur unter bestimmten Umständen während der Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Midazolam und andere Benzodiazepine

Aufgrund des Risikos einer länger anhaltenden Sedierung und einer möglichen Atemdepression ist eine gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit einem Benzodiazepin, das über CYP3A4 (z. B. Midazolam, Triazolam, Alprazolam) metabolisiert wird, nur in Betracht zu ziehen, wenn es unbedingt notwendig ist. Eine Dosisanpassung für Benzodiazepine, die über CYP3A4 metabolisiert werden, ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).

Vincristin-Toxizität
Die gleichzeitige Anwendung von Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, mit Vincristin wurde mit Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Krampfanfällen, peripherer Neuropathie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion und paralytischem Ileus in Verbindung gebracht. Daher sollten Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, bei gleichzeitiger Anwendung von Vinca-Alkaloiden, einschließlich Vincristin, den Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternative Antimykotika-Therapie zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.5).

Venetoclax-Toxizität
Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Posaconazol, mit dem CYP3A4-Substrat Venetoclax kann die Toxizität von Venetoclax erhöhen, einschließlich des Risikos für Tumorlysesyndrom (TLS) und Neutropenie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Für detaillierte Empfehlungen ziehen Sie bitte die Fachinformation von Venetoclax heran.

Rifamycin-Antibiotika (Rifampicin, Rifabutin), Flucloxacillin, 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).

Plasmaspiegel
Die Plasmakonzentrationen nach Anwendung von intravenösem Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind im Allgemeinen höher als die, die mit Posaconazol-Suspension zum Einnehmen erreicht werden. Die Posaconazol-Plasmakonzentrationen nach Anwendung von Posaconazol können über die Zeit bei einigen Patienten ansteigen (siehe Abschnitt 5.2).

Thromboembolische Ereignisse
Thromboembolische Ereignisse wurden als mögliches Risiko unter Behandlung mit intravenösem Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung identifiziert, wurden aber in klinischen Studien nicht beobachtet. Thrombophlebitis wurde in klinischen Studien beobachtet. Auf jegliche Anzeichen und Symptome thromboembolischer Ereignisse ist sorgfältig zu achten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Lichtempfindlichkeitsreaktion
Posaconazol kann das Risiko einer Lichtempfindlichkeitsreaktion erhöhen. Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung Sonneneinstrahlung ohne ausreichenden Schutz durch Schutzkleidung und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) zu vermeiden.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 462 mg (20 mmol) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 23 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.
Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 46 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.
Noxafil 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gilt als natriumreich. Dies ist besonders zu berücksichtigen bei Patienten, die eine natriumarme Diät erhalten.

Cyclodextrin
Dieses Arzneimittel enthält 6.680 mg Cyclodextrin pro Durchstechflasche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Angaben stammen aus Daten zur Posaconazol-Suspension zum Einnehmen oder ersten Daten zur Darreichungsform der Tabletten. Alle Arzneimittelwechselwirkungen mit Posaconazol-Suspension zum Einnehmen, außer jenen, welche die Resorption von Posaconazol (aufgrund des pH-Wertes und der Motilität des Magens) betreffen, werden als auch relevant für Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung betrachtet.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Posaconazol
Posaconazol wird über die UDP-Glucuronidierung (Phase-2-Enzyme) metabolisiert und ist *in vitro* ein Substrat für den Efflux-Transporter P-Glycoprotein (Pgp). Daher können Inhibitoren (z. B. Verapamil, Ciclosporin, Chinidin, Clarithromycin, Erythromycin etc.) oder Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, bestimmte Antiepileptika etc.) dieser Eliminationswege die 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.

Flucloxacillin
Flucloxacillin (ein CYP450-Induktor) kann die Konzentrationen von Posaconazol im Plasma verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Flucloxacillin sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

Efavirenz
Efavirenz (400 mg einmal täglich) reduzierte die C_{max} und die AUC von Posaconazol um 45 % bzw. 50 %. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Efavirenz ist zu vermeiden, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko.

Fosamprenavir
Die Kombination von Fosamprenavir mit Posaconazol kann zu einer verminderten Posaconazol-Plasmakonzentration führen. Sofern eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, wird eine engmaschige Überwachung hinsichtlich Durchbruch-Pilzinfektionen empfohlen. Eine wiederholte Dosisgabe von Fosamprenavir (700 mg zweimal täglich über 10 Tage) reduzierte die C_{max} und die AUC von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg einmal täglich am ersten Tag, 200 mg zweimal täglich am zweiten Tag und danach 400 mg zweimal täglich über 8 Tage) um 21 % bzw. 23 %. Der Effekt von Posaconazol auf die Fosamprenavir-Spiegel ist bei der Gabe von Fosamprenavir mit Ritonavir nicht bekannt.

Phenytoin
Phenytoin (200 mg einmal täglich) reduzierte die C_{max} und die AUC von Posaconazol um 41 % bzw. 50 %. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Phenytoin sowie ähnlichen Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon) ist zu vermeiden, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko.

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.

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 nach oraler Einnahme die C_{max} und die AUC von Rifabutin um 31 % bzw. 72 %. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Rifabutin ist zu vermeiden, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko (siehe auch weiter oben die Informationen zum Einfluss von Rifabutin auf die Posaconazol-Plasmaspiegel). Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel wird eine sorgfältige Überwachung des Gesamtblutbilds und der Nebenwirkungen in Zusammenhang mit erhöhten Rifabutinwerten (z. B. Uveitis) empfohlen.

Sirolimus
Die wiederholte Einnahme von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (400 mg zweimal täglich für 16 Tage) erhöhte die C_{max} und die AUC von Sirolimus (2-mg-Einzeldosis) bei gesunden Probanden durchschnittlich um das 6,7-Fache bzw. 8,9-Fache (Bereich 3,1- bis 17,5-fach). Die Wirkung von Posaconazol auf Sirolimus bei Patienten ist unbekannt, aber es wird erwartet, dass sie aufgrund der variablen Posaconazolexposition bei Patienten unterschiedlich ist. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit Sirolimus wird nicht empfohlen und sollte, wann immer möglich, vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung als unumgänglich angesehen wird, ist die Dosis von Sirolimus bei Beginn der Therapie mit Posaconazol stark zu reduzieren und eine sehr häufige Kontrolle der Talspiegel von Sirolimus im Vollblut durchzuführen. Die Sirolimuskonzentrationen sollten bei Beginn, während der gleichzeitigen Anwendung und bei Beendigung der Posaconazolbehandlung gemessen werden, mit entsprechender Anpassung der Sirolimus-Dosierung. Es ist zu beachten, dass sich das Verhältnis zwischen Talspiegel und AUC von Sirolimus während der gleichzeitigen Anwendung mit Posaconazol verändert. Demzufolge können Sirolimus-Talspiegel, die innerhalb des üblichen therapeutischen Bereichs liegen, zu subtherapeutischer Exposition führen. Daher sollten Talspiegel angestrebt werden,

die in den oberen Teil des üblichen therapeutischen Bereichs fallen, und klinischen Anzeichen und Symptomen, Laborparametern und Gewebebiopsien sollte besondere Beachtung geschenkt werden.

Ciclosporin
Bei herztransplantierten Patienten, die Ciclosporin in konstanter Dosierung erhielten, erhöhte die einmal tägliche Gabe von 200 mg Posaconazol-Suspension zum Einnehmen die Ciclosporin-Konzentrationen und machte Dosisreduktionen erforderlich. In klinischen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde über Fälle erhöhter Ciclosporin-Spiegel, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich Nephrotoxizität, führten sowie über einen tödlich verlaufenen Fall einer Leukoenzephalopathie berichtet. Bei der Einleitung der Therapie mit Posaconazol bei Patienten, die bereits Ciclosporin erhalten, ist die Dosis von Ciclosporin zu reduzieren (z. B. auf etwa drei Viertel der aktuellen Dosis). Danach sollten die Ciclosporin-Spiegel im Blut bei gleichzeitiger Anwendung und beim Absetzen der Therapie mit Posaconazol sorgfältig kontrolliert und die Ciclosporin-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Tacrolimus
Posaconazol erhöhte die C_{max} und die AUC von Tacrolimus (0,05 mg/kg Körpergewicht Einzeldosis) um 121 % bzw. 358 %. In klinischen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden klinisch signifikante Wechselwirkungen, die zu einer Hospitalisierung und/oder zum Absetzen von Posaconazol führten, beobachtet. Im Falle der Einleitung einer Therapie mit Posaconazol bei bereits bestehender Tacrolimus-Therapie ist die Dosis von Tacrolimus zu reduzieren (z. B. auf etwa ein Drittel der aktuellen Dosis). Danach sollte der Tacrolimus-Spiegel im Blut während der gleichzeitigen Anwendung und beim Absetzen von Posaconazol sorgfältig kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

HIV-Proteaseinhibitoren
Da HIV-Proteaseinhibitoren CYP3A4-Substrate sind, ist zu erwarten, dass Posaconazol die Plasmakonzentrationen dieser antiretroviralen Wirkstoffe erhöhen wird. Nach gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (400 mg zweimal täglich) mit Atazanavir (300 mg einmal täglich) für 7 Tage bei gesunden Probanden stiegen die C_{max} und die AUC von Atazanavir durchschnittlich um das 2,6-Fache bzw. 3,7-Fache (Bereich 1,2- bis 26-fach). Nach gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (400 mg zweimal täglich) mit Atazanavir und Ritonavir (300/100 mg einmal täglich) für 7 Tage bei gesunden Probanden stiegen die C_{max} und die AUC von Atazanavir durchschnittlich um das 1,5-Fache bzw. 2,5-Fache (Bereich 0,9- bis 4,1-fach). Die zusätzliche Gabe von Posaconazol zu einer Therapie mit Atazanavir oder mit Atazanavir und Ritonavir ging mit einem Anstieg der Bilirubinwerte im Plasma einher. Eine häufige Kontrolle auf Nebenwirkungen und Toxizität in Verbindung mit antiretroviralen Wirkstoffen, welche Substrate von CYP3A4 sind, wird während der gleichzeitigen Anwendung von Posaconazol empfohlen.

Midazolam und andere, durch CYP3A4 metabolisierte Benzodiazepine
In einer Studie mit gesunden Probanden erhöhte Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg einmal täglich für 10 Tage) die Exposition (AUC) gegenüber intravenösem Midazolam (0,05 mg/kg) um 83 %. In einer weiteren Studie bei gesunden Probanden erhöhte die wiederholte Anwendung von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg zweimal täglich über 7 Tage) die C_{max} und die AUC von intravenösem Midazolam (0,4-mg-Einzeldosis) um durchschnittlich das 1,3- bzw. 4,6-Fache (Bereich 1,7- bis 6,4-fach); Posaconazol-Suspension zum Einnehmen 400 mg zweimal täglich über 7 Tage erhöhte die C_{max} und die AUC von intravenösem Midazolam um das 1,6- bzw. 6,2-Fache (Bereich 1,6- bis 7,6-fach). Beide Posaconazol-Dosierungen steigerten die C_{max} und die AUC von oralem Midazolam (2 mg orale Einzeldosis) um das 2,2- bzw. 4,5-Fache. Zusätzlich verlängerte Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg oder 400 mg) die mittlere terminale Halbwertszeit von Midazolam von etwa 3 – 4 Stunden auf 8 – 10 Stunden während der gleichzeitigen Anwendung.
Wegen des Risikos einer länger anhaltenden Sedierung wird empfohlen, Dosisanpassungen in Betracht zu ziehen, wenn Posaconazol begleitend mit einem Benzodiazepin verabreicht wird, das durch CYP3A4 metabolisiert wird (z. B. Midazolam, Triazolam, Alprazolam) (siehe Abschnitt 4.4).

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

Digoxin
Die Anwendung anderer Azol-Antimykotika ging mit einem Anstieg der Digoxin-Spiegel einher. Daher kann Posaconazol die Plasmakonzentration von Digoxin erhöhen und die Digoxin-Spiegel müssen bei der Einleitung oder dem Absetzen einer Therapie mit Posaconazol überwacht werden.

Sulfonylharnstoffe
Bei gleichzeitiger Anwendung von Glipizid und Posaconazol sanken bei einigen gesunden Probanden die Blutzuckerspiegel. Bei Diabetikern wird eine Überwachung der Blutzuckerspiegel empfohlen.

Tretinoin (Synonyme: all-trans-Retinsäure oder ATRA)
Da ATRA über hepatische CYP450-Enzyme, insbesondere CYP3A4, metabolisiert wird, kann die gleichzeitige Anwendung mit Posaconazol, das ein starker Inhibitor von CYP3A4 ist, zu einer erhöhten Exposition gegenüber Tretinoin führen, was in einer erhöhten Toxizität (insbesondere Hyperkalzämie) resultiert. Der Serum-Kalziumspiegel sollte überwacht werden und, sofern notwendig, sollten entsprechende Dosisanpassungen von Tretinoin während der Behandlung mit Posaconazol und für die darauffolgenden Tage nach der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Venetoclax
Im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Venetoclax 400 mg erhöhte die gleichzeitige Anwendung von 300 mg Posaconazol (ein starker CYP3A-Inhibitor) mit Venetoclax 50 mg bzw. 100 mg über 7 Tage bei 12 Patienten die C_{max} von Venetoclax um den Faktor 1,6 bzw. 1,9 sowie die AUC um den Faktor 1,9 bzw. 2,4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Beachten Sie die Fachinformation von Venetoclax.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

Fertilität
Posaconazol hatte keine Auswirkung auf die Fertilität von männlichen Ratten bei Dosen bis zu 180 mg/kg (2,8-Fache der Plasmakonzentration, die mit einer intravenösen Dosis von 300 mg beim Menschen erreicht wurde) oder weiblichen Ratten bei einer Dosis bis zu 45 mg/kg (3,4-Fache der Plasmakonzentration, die mit einer intravenösen Dosis von 300 mg beim Menschen erreicht wurde). Es liegen keine klinischen Erfahrungen in Bezug auf den Einfluss von Posaconazol auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Daten zur Sicherheit stammen hauptsächlich aus Studien mit der Suspension zum Einnehmen.
Die Sicherheit von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen wurde im Rahmen von klinischen Studien an über 2.400 Patienten und gesunden Probanden sowie anhand der Erfahrungen nach Markteinführung bewertet. Die am häufigsten berichteten schweren, mit der Behandlung in Verbindung stehenden Nebenwirkungen beinhalteten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber und erhöhte Bilirubinwerte.

Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Die Sicherheit von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wurde im Rahmen einer klinischen Studie zur Prophylaxe von Pilzerkrankungen an 72 gesunden Probanden und 268 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.

Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wurde bei Patienten mit AML und MDS sowie bei Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) untersucht, bei denen ein Graft-versus-Host-Syndrom (GVHD) bzw. ein Risiko hierfür bestand. Die maximale Dauer der Anwendung des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung war kürzer als die der Einnahme der Suspension zum Einnehmen. Der Plasmaspiegel nach Gabe der Infusionslösung war höher als der, der nach Einnahme der Suspension beobachtet wurde.

In ersten Studien an gesunden Probanden war die Anwendung einer Posaconazol-Einmaldosis, die über 30 Minuten über einen peripheren Venenkatheter verabreicht wurde, mit einer Häufigkeit von 12 % mit Reaktionen an der Infusionsstelle (Thrombophlebitis mit 4 % Häufigkeit) verbunden. Mehrfache Posaconazol-Dosen, die über einen peripheren Venenkatheter verabreicht wurden, waren mit Thrombophlebitis (Häufigkeit 60 %) verbunden. Daher wurde Posaconazol in späteren Studien über einen Zentralvenenkatheter verabreicht. War ein Zentralvenenkatheter nicht sofort verfügbar, konnten Patienten eine Einmalinfusion über eine Dauer von 30 Minuten über einen peripheren Venenkatheter erhalten.
Eine periphere Infusionsdauer von mehr als 30 Minuten führt häufiger zu Reaktionen an der Infusionsstelle und Thrombophlebitiden.

Die Sicherheit von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wurde im Rahmen von klinischen Studien an 268 Patienten bewertet. Die Patienten wurden in eine nichtvergleichende Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung rekrutiert, in der dieses Mittel als Antimykotikum zur Prophylaxe verab-

reicht wurde (Studie 5520).
11 Patienten erhielten eine Einmaldosis von 200 mg Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 21 Patienten erhielten 200 mg täglich über eine mediane Dauer von 14 Tagen und 237 Patienten erhielten 300 mg täglich über eine mediane Dauer von 9 Tagen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit für eine Anwendung > 28 Tage vor. Die Daten zur Sicherheit bei älteren Patienten sind begrenzt.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (> 25 %), die während der Phase der intravenösen Dosierung von einmal täglich 300 mg Posaconazol auftrat, war Durchfall (32 %).

Die häufigste Nebenwirkung (> 1 %), die zum Therapieabbruch von 300 mg einmal täglich Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung führte, war AML (1 %).

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.

Sicherheit des magensaftresistenten Posaconazol-Pulvers und Lösungsmittels zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und des Posaconazol-Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung
Die Sicherheit des magensaftresistenten Posaconazol-Pulvers und Lösungsmittels zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und des Posaconazol-Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung wurde an 115 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren bei prophylaktischer Anwendung bewertet. Immunsupprimierte pädiatrische Patienten mit bekannter oder zu erwartender Neutropenie wurden mit 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg oder 6 mg/kg Posaconazol behandelt.

Die berichteten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen konsistent mit denen, die in einer onkologisch pädiatrischen Population unter Behandlung einer malignen Erkrankung oder mit dem Sicherheitsprofil von Posaconazol bei Erwachsenen zu erwarten sind.

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

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

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, Verwirrtheitszustand, Schlafstörung
Selten:	Psychose, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Parästhesien, Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung
Gelegentlich:	Konvulsionen, Neuropathie, Hypästhesie, Tremor, Aphasie, Schlaflosigkeit
Selten:	zerebrovaskuläres Ereignis, Enzephalopathie, periphere Neuropathie, Synkope
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	verschwommenes Sehen, Photophobie, verminderte Sehschärfe
Selten:	Doppeltsehen, Gesichtsfeldausfall (Skotom)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Selten:	vermindertes Hörvermögen

Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	langes QT-Syndrom§, abnormes Elektrokardiogramm§, Palpitationen, Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie
Selten:	Torsade de pointes, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Tachykardie, Herz- und Atemstillstand, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypertonie
Gelegentlich:	Hypotonie, Thrombophlebitis, 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 Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich:	Mundulzera, Alopezie, Dermatitis, Erythema, Petechien
Selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, vesikulärer Ausschlag
Nicht bekannt:	Lichtempfindlichkeitsreaktion§
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, Schmerzen an der Infusionsstelle, Phlebitis an der Infusionsstelle, Thrombose an der Infusionsstelle, 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, dem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und dem magensaftresistenten Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen beobachtet wurden.

§ Siehe Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

In Beobachtungen nach Markteinführung 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, je-

den Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung für Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor.

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

Posaconazol wird durch Hämodialyse nicht aus dem Organismus eliminiert. Es existiert keine spezielle Therapie im Falle einer Überdosierung mit Posaconazol. Supportive Maßnahmen sind in Betracht zu ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung
Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) für Posaconazol festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 Studiendaten der Bridging Studie zu Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Die Studie 5520 war eine nicht-vergleichende multizentrische Studie zur Ermittlung der pharmakokinetischen Eigenschaften, der Sicherheit und der Verträglichkeit von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

In die Studie 5520 wurden insgesamt 279 Patienten eingeschlossen, einschließlich 268 Patienten, die mindestens eine Dosis Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhielten. Kohorte 0 diente dazu, die Verträglichkeit einer Einmalgabe von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, die über einen Zentralvenenkatheter verabreicht wurde, zu ermitteln.
Die Patientenpopulationen der Kohorten 1 und 2 umfassten Patienten mit AML oder MDS, die kurz zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten und eine signifikante Neutropenie entwickelt hatten oder bei denen ein Risiko hierfür bestand. Es wurden zwei unterschiedliche Dosierungsgruppen in Kohorte 1 und 2 untersucht: 200 mg zweimal täglich an Tag 1, danach 200 mg einmal täglich (Kohorte 1) und 300 mg zweimal täglich an Tag 1, danach 300 mg einmal täglich (Kohorte 2).

Die Patientenpopulation der Kohorte 3 umfasste: 1) Patienten mit AML oder MDS, die kurz zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten und eine signifikante Neutropenie entwickelt hatten oder bei denen ein Risiko hierfür bestand, oder 2) Patienten, die sich einer HSZT unterzogen hatten und eine Immunsuppressions-Therapie zur Prävention oder Therapie einer GVHD erhielten. Diese Patientengruppen waren zuvor in einer pivotalen, kontrollierten Studie mit Posaconazol-Suspension zum Einnehmen untersucht worden.

Basierend auf den Ergebnissen zur Pharmakokinetik und Sicherheit der Kohorten 1 und 2, erhielten in Kohorte 3 alle Patienten 300 mg zweimal täglich an Tag 1, danach 300 mg einmal täglich.

Die gesamte Patientenpopulation hatte ein mittleres Alter von 51 Jahren (Bereich = 18 – 82 Jahre), 95 % waren Weiße, die Hauptethnie waren keine Hispanos oder Latinos (92 %) und 55 % waren männlich. In der Studie wurden 155 (65 %) Patienten mit AML oder MDS und 82 (35 %) Patienten mit HSZT als Primärkrankheiten bei Studienaufnahme behandelt.
Es wurden bei allen Patienten der Kohorten 1 und 2 serielle Proben für pharmakokinetische Untersuchungen am Tag 1 und zum Zeitpunkt des Steady State am Tag 14 entnommen sowie an Tag 10 für eine Patientenuntergruppe der Kohorte 3. Diese serielle pharmakokinetische Analyse zeigte, dass 94 % der Patienten, die mit 300 mg einmal täglich behandelt wurden, eine Steady State C_{av} zwischen 500 – 2.500 ng/ml erreichten (C_{av} bedeutete die Durchschnittskonzentration von Posaconazol im Steady State, berechnet als AUC/Dosierungsintervall [24 Stunden]). Diese Konzentration wurde aufgrund pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Befunde mit Posaconazol-Suspension zum Einnehmen gewählt. Patienten, die 300 mg einmal täglich erhielten, erreichten eine mittlere C_{av} im Steady State von 1.500 ng/ml.

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	Erfolg (%)	Unterschied* (95 % KI)
Gesamtansprechen in der FAS nach 6 Wochen	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	−0,6 % (−11,2; 10,1)
Gesamtansprechen 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 Daten der Bridging Studie zu magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Pharmakokinetik und Sicherheit von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurden im Rahmen einer nicht-randomisierten,

multizentrischen Open-Label-Studie mit sequenzieller Dosissteigerung (Studie 097) an 115 pädiatrischen Studienteilnehmern im Alter von 2 bis unter 18 Jahren untersucht. Immunsupprimierte pädiatrische Studienteilnehmer mit bekannter oder zu erwartender Neutropenie wurden mit Posaconazol in einer Dosierung von 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg oder 6,0 mg/kg täglich (zweimal täglich an Tag 1) behandelt. Alle 115 Studienteilnehmer erhielten initial Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung über mindestens 7 Tage und 63 Studienteilnehmer wurden auf das magensaftresistente Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen umgestellt. Die mittlere Gesamtdauer der Behandlung (Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) aller behandelten Studienteilnehmer betrug 20,6 Tage (siehe Abschnitt 5.2).

Zusammenfassung der Studiendaten von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen

Invasive Aspergillose
Im Rahmen einer nichtvergleichenden Salvage-Therapiestudie 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 5 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 5. 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 *Aspergillus* spp.[3]	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
A. fumigatus	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
A. flavus	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
A. terreus	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
A. niger	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

[3] 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 Pilzerkrankungen (IFIs) (Studien 316 und 1899)
Zwei randomisierte, kontrollierte Studien zur Prophylaxe wurden bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzerkrankungen durchgeführt.

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

te 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 6 und 7. Es gab weniger *Aspergillus*-Durchbruchsinfektionen bei Patienten, die prophylaktisch Posaconazol erhielten im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppen.

Tabelle 6. Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzerkrankungen

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 7. Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzerkrankungen

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
Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen mit Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Posaconazol (Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) wurden bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 18 Jahren nachgewiesen. Der Einsatz von Posaconazol in diesen Altersgruppen wird gestützt durch Ergebnisse adäquater und gut kontrollierter Studien zu Posaconazol bei Erwachsenen sowie Pharmakokinetik- und Sicherheitsdaten aus pädiatrischen Studien (siehe Abschnitt 5.2). In den pädiatrischen Studien wurden keine neuen Sicherheitssignale im Zusammenhang mit dem Einsatz von Posaconazol bei pädiatrischen Patienten identifiziert (siehe Abschnitt 4.8).

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

Es liegen keine Daten vor.

Auswertung des Elektrokardiogramms
Von 173 gesunden männlichen und weiblichen Probanden zwischen 18 und 85 Jahren wurden über einen Zeitraum von 12 Stunden vor und während der Anwendung von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (400 mg zweimal täglich mit stark fetthaltigen Mahlzeiten) zeitlich festgelegt mehrere EKGs abgeleitet. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen des mittleren QTc-Intervalls (Fridericia) gegenüber Baseline festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Es wurde eine Wechselbeziehung zwischen der gesamten Arzneimittelexposition dividiert durch die minimale Hemmkonzentration MHK (AUC/MHK) und dem klinischem 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).

Verteilung
Nach einer Gabe von 300 mg Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung über 90 Minuten betrug die mittlere Plasmaspitzenkonzentration am Ende der Infusion 3.280 ng/ml (74 % VK). Posaconazol zeigt eine dosisproportionale Pharmakokinetik nach Einmal- oder Mehrfachgabe im therapeutischen Dosierungsbereich (200 – 300 mg). Posaconazol hat ein Verteilungsvolumen von 261 l, was auf eine extravaskuläre Verteilung hindeutet.

Posaconazol ist stark proteingebunden (> 98 %), vorwiegend an Serumalbumin.

Biotransformation
Es gibt keine zirkulierenden Hauptmetaboliten von Posaconazol. 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 von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen aus.

Elimination
Nach Gabe von 300 mg Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird Posaconazol mit einer mittleren Halbwertszeit ($t_{½}$) von 27 Stunden und einer mittleren Clearance von 7,3 l/Stunde langsam eliminiert. Nach der Gabe von ^{14}C-markiertem Posaconazol als Suspension zum Einnehmen wurde die Radioaktivität hauptsächlich im Stuhl nachgewiesen (77 % der radiomarkierten Dosis), wovon der Hauptbestandteil die Muttersubstanz war (66 % der radiomarkierten Dosis). Die renale Clearance spielt bei der Elimination nur eine untergeordnete Rolle, 14 % der radiomarkierten Dosis werden im Urin ausgeschieden (< 0,2 % der radiomarkierten Dosis ist die Muttersubstanz). Die Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einer 300-mg-Dosis (einmal täglich nach zweimal täglicher Belastungsdosis an Tag 1) an Tag 6 erreicht.

Die Plasmakonzentrationen von Posaconazol nach Einmalgabe von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung stiegen im Dosierungsbereich von 50 – 200 mg stärker als dosisproportional an. Im Vergleich dazu wurde im Dosierungsbereich von 200 – 300 mg ein dosisabhängiger Anstieg beobachtet.

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 8. 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)

Therapieschema	Population	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
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)
Aus der Studie zur Behandlung der invasiven Aspergillose liegen begrenzte (n = 3) Erfahrungen mit Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

Die gemittelten pharmakokinetischen Parameter nach Anwendung von Mehrfachdosen von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und magensaftresistentem Posaconazol-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei neutropenischen pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 18 Jahren sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Patienten wurden in zwei Altersgruppen eingeschlossen und erhielten Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und magensaftresistentes Posaconazol-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Dosen von 6 mg/kg (maximal 300 mg) einmal täglich (zweimal täglich an Tag 1) (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 9. Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter (% geometrischer VK) im Steady State nach Verabreichung von Mehrfachdosen von 6 mg/kg Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und magensaftresistentem Posaconazol-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei pädiatrischen Patienten mit Neutropenie oder zu erwartender Neutropenie

Altersgruppe	Darreichungsform	N	$AUC_{0-24\ Stunden}$ (ng·h/ml)	C_{av}* (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)	T_{max}† (h)	CL/F‡ (l/h)
2 bis < 7 Jahre	IV	17	31.100 (48,9)	1.300 (48,9)	3.060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57 – 1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23.000 (47,3)	960 (47,3)	1.510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17 – 7,92)	4,60 (35,2)
7 bis 17 Jahre	IV	24	44.200 (41,5)	1.840 (41,5)	3.340 (39,4)	1.160 (60,4)	1,77 (1,33 – 6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25.000 (184,3)	1.040 (184,3)	1.370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00 – 4,00)	8,39 (190,3)

IV = Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; PFS = magensaftresistentes Posaconazol-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; $AUC_{0-24\ Stunden}$ = Bereich unterhalb der Plasmakonzentration-Zeitkurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 Std.; C_{max} = maximale beobachtete Konzentration; C_{min} = minimale beobachtete Plasmakonzentration; T_{max} = Zeitpunkt der maximalen beobachteten Konzentration; CL/F = scheinbare Clearance im ganzen Körper
* C_{av} = zeitlich gemittelte Konzentrationen (z. B. $AUC_{0-24\ Stunden}$/24 h)
† Median (Minimum – Maximum)
‡ Clearance (CL für IV und CL/F für PFS)

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

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

Geschlecht
Die Pharmakokinetik von Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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} ≥ 20 ml/min/1,73 m^2) keine Wirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Posaconazol festgestellt; deshalb ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (n = 6, Cl_{Cr} < 20 ml/min/1,73 m^2) 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.
Aufgrund von Wirkspiegel-Schwankungen sind Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz hinsichtlich Durchbruch-Pilzinfektionen engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Ähnliche Empfehlungen gelten für Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; eine spezielle Studie wurde jedoch mit Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht durchgeführt.

Leberfunktionsstörung
Nach einer oralen Einmalgabe von 400 mg Posaconazol-Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Class A), mäßig schwerer (Child-Pugh-Class B) oder schwerer (Child-Pugh-Class C) Leberfunktionsstörung (6 pro Gruppe) war die mittlere AUC 1,3 bis 1,6-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 ($t_{½}$) 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-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; eine spezielle Studie wurde jedoch mit Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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 8,9-fach höher lagen als die Konzentrationen, die man bei therapeutischen Dosen beim Menschen bei Gabe von 300 mg intravenöser Infusion 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 2,2-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 2,2-fach bzw. 8,9-fach höher lag als jene, die man mit therapeutischen Dosen beim Menschen erreicht, beobachtet.

Eine dosisunabhängige Inzidenz an Thromben/Embolien in der Lunge wurde in der einmonatigen Mehrfachdosis-Studie an Affen beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse ist nicht bekannt.

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.

In einer nicht-klinischen Studie, in der sehr jungen Hunden Posaconazol intravenös verabreicht wurde (verabreicht im Alter von 2 – 8 Wochen), wurde eine Zunahme des Auftretens von Hirnventrikelvergrößerungen bei den behandelten Hunden im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. In der anschließenden 5-monatigen, behandlungsfreien Zeit wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit von Hirnventrikelvergrößerungen bei den behandelten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet.
Es gab keine Auffälligkeiten hinsichtlich Neurologie, Verhalten oder Entwicklung bei den Hunden mit diesen Veränderungen und ähnliche Auffälligkeiten am Hirn wurden weder bei jungen Hunden (im Alter von 4 Tagen bis zu 9 Monaten), denen Posaconazol oral verabreicht wurde, noch bei jungen Hunden (im Alter von 10 bis 23 Wochen), denen Posaconazol intravenös gegeben wurde, beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9) (SBECD)
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Salzsäure 36 % [zur pH-Anpassung]
Natriumhydroxid [zur pH-Anpassung]
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Noxafil darf nicht mit folgenden Lösungen verdünnt werden:

Ringer-Laktat-Lösung
Glucose 5 % Infusionslösung mit Ringer-Laktat-Lösung
Natriumhydrogencarbonat 4,2 %-Infusionslösung

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Sobald das Arzneimittel gemischt ist, ist es aus mikrobiologischer Sicht sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort verwendet, kann die Lösung bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C gelagert werden. Dieses Arzneimittel ist nur zur Einmalanwendung bestimmt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glas-Durchstechflaschen mit 16,7 ml Lösung mit Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe als Verschluss.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendungshinweise für Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Die gekühlte Noxafil Durchstechflasche auf Raumtemperatur bringen.
- 16,7 ml Posaconazol-Konzentrat aseptisch in einen intravenösen Beutel (oder Flasche) überführen, der eine zum Mischen geeignete Infusionslösung (siehe unten stehende Liste mit Arzneimitteln) enthält; abhängig von der gewünschten Endkon-

zentration (nicht weniger als 1 mg/ml und nicht mehr als 2 mg/ml) ist ein Volumen zwischen 150 ml und 283 ml der Infusionslösung zu verwenden.

- Über einen zentralen venösen Zugang, etwa einen Zentralvenenkatheter oder peripher gelegten zentralen Katheter (PICC), durch langsame intravenöse Infusion über eine Dauer von ca. 90 Minuten verabreichen. Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nicht als Bolus zu verabreichen.
- Ist kein Zentralvenenkatheter verfügbar, kann eine Einmalinfusion mit einem entsprechenden Volumen, um eine Verdünnung von ca. 2 mg/ml zu erreichen, über einen peripheren Venenkatheter verabreicht werden. Wird ein peripherer Venenkatheter verwendet, so ist die Infusion über eine Dauer von ca. 30 Minuten zu verabreichen.
  Bitte beachten: In klinischen Studien führten mehrfache periphere Infusionen über dieselbe Vene zu Reaktionen an der Infusionsstelle (siehe Abschnitt 4.8).
- Noxafil ist zur Einmalanwendung bestimmt.

Die folgenden Arzneimittel können gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang (oder dieselbe Kanüle) wie Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verabreicht werden:

Amikacinsulfat
Caspofungin
Ciprofloxacin
Daptomycin
Dobutaminhydrochlorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicinsulfat
Hydromorphonhydrochlorid
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Morphinsulfat
Norepinephrinbitartrat
Kaliumchlorid
Vancomycinhydrochlorid

Arzneimittel, die nicht in der oben stehenden Tabelle aufgeführt sind, sind nicht gleichzeitig mit Noxafil über denselben intravenösen Zugang (oder dieselbe Kanüle) zu verabreichen.

Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Partikel zu prüfen. Die Noxafil Lösung kann farblos bis hellgelb sein. Farbvarianten innerhalb dieses Bereichs haben keine Auswirkungen auf die Produktqualität.

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

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer den im Folgenden genannten, gemischt werden:

Glucose 5 % Infusionslösung (in Wasser)
Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung
Natriumchlorid 0,45 % Infusionslösung
Glucose 5 % Infusionslösung und Natriumchlorid 0,45 % Infusionslösung
Glucose 5 % Infusionslösung und Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung
Glucose 5 % Infusionslösung und 20 mEq KCl

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/320/004 1 Durchstechflasche

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Oktober 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
E-Mail: medinfo@msd.de

RCN: 000028085-DE
FACH-9000146-0013