

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noxafil 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 40 mg Posaconazol.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natriumbenzoat (E 211) pro 5 ml Suspension.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,25 mg Benzylalkohol pro 5 ml Suspension.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 24,75 mg Propylenglycol (E 1520) pro 5 ml Suspension.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weißer Suspension

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

Noxafil Suspension zum Einnehmen ist bei folgenden Patienten auch zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen angezeigt:

- Patienten, die eine Remissions-induzierende Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischen Syndromen (MDS) erhalten, die erwartungsgemäß zu einer

- längerfristigen Neutropenie führt, und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzkrankungen besteht;
- Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), die eine Hochdosis-Immunsuppressions-Therapie bei einem Graft-versus-Host-Syndrom (GVHD) erhalten und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzkrankungen besteht.

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

### **Keine Austauschbarkeit zwischen Noxafil Suspension zum Einnehmen, Noxafil Tabletten oder Noxafil magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

Noxafil Suspension zum Einnehmen ist nur für Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre alt) indiziert. Für pädiatrische Patienten von 2 Jahren bis unter 18 Jahren steht eine andere Darreichungsform (Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) zur Verfügung.

Die Suspension zum Einnehmen ist weder mit der Tablette noch mit dem magensaftresistenten Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen austauschbar aufgrund der Unterschiede hinsichtlich Häufigkeit der Anwendung, Einnahme mit Nahrung und erreichter Plasmakonzentration des Arzneimittels. Daher sind die speziellen Dosierungshinweise jeder Darreichungsform zu beachten.

### Dosierung

Noxafil ist auch als 100 mg magensaftresistente Tablette, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 300 mg magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar. Noxafil Tabletten erreichen im Allgemeinen höhere Plasmaspiegel des Wirkstoffs als die Noxafil Suspension zum Einnehmen, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Deshalb sind die Tabletten die bevorzugte Darreichungsform gegenüber der Suspension zum Einnehmen, um die Plasmakonzentrationen zu optimieren.

Die empfohlene Dosierung ist in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1.** Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen entsprechend dem Anwendungsgebiet

<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Dosis und Therapiedauer</b> (siehe Abschnitt 5.2)
Therapierefraktäre invasive Pilzkrankungen (IFI)/Patienten mit IFI und Unverträglichkeit gegen eine First-Line-Therapie	200 mg (5 ml) viermal täglich. Alternativ können Patienten, die Mahlzeiten und Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen können, 400 mg (10 ml) zweimal täglich während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder einer Nahrungsergänzungsmittel-Zufuhr einnehmen. Die Therapiedauer richtet sich nach der Schwere der Grunderkrankung, der Erholung von einer Immunsuppression und dem klinischen Ansprechen.
Oropharyngeale Candidose	Einleitungsdosis von 200 mg (5 ml) einmal täglich am ersten Tag, dann 100 mg (2,5 ml) einmal täglich für 13 Tage. Jede Dosis Noxafil wird während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder bei Patienten, die keine Mahlzeit zu sich nehmen können, nach einer Nahrungsergänzungsmittel-Zufuhr eingenommen, um die

	Resorption zu erhöhen und eine ausreichende Exposition zu gewährleisten.
Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen	200 mg (5 ml) dreimal täglich. Jede Dosis Noxafil wird während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder bei Patienten, die keine Mahlzeit zu sich nehmen können, nach einer Nahrungsergänzungsmittel-Zufuhr eingenommen, um die Resorption zu erhöhen und eine ausreichende Exposition zu gewährleisten. Die Therapiedauer richtet sich nach der Erholung von einer Neutropenie oder Immunsuppression. Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischen Syndromen sollte die Prophylaxe mit Noxafil mehrere Tage vor dem erwarteten Auftreten einer Neutropenie starten und über 7 Tage fortgesetzt werden, nachdem die Neutrophilenzahl über 500 Zellen pro mm <sup>3</sup> angestiegen ist.

### Besondere Bevölkerungsgruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Posaconazol Suspension zum Einnehmen sind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Für die pädiatrische Population stehen zwei andere orale Darreichungsformen zur Verfügung, das Noxafil magensaftresistente Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und die Noxafil Tabletten.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Gleichzeitige Anwendung mit Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Überempfindlichkeit

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

##### Hepatotoxizität

Hepatische Reaktionen (z. B. ein leichter bis mäßiger Anstieg der Werte für ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und/oder klinische Hepatitis) wurden unter der Therapie mit Posaconazol beschrieben. Erhöhte Leberfunktionswerte waren nach Absetzen der Therapie im Allgemeinen reversibel und normalisierten sich in einigen Fällen ohne Therapieunterbrechung. Selten wurde über schwerere hepatische Reaktionen mit letalem Ausgang berichtet. Posaconazol ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung und der Möglichkeit höherer Posaconazol-Plasmaspiegel bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

##### Überwachung der Leberfunktion

Leberfunktionstests sind zu Beginn und während der Posaconazol-Therapie durchzuführen. Patienten, bei denen es im Verlauf der Therapie mit Posaconazol zu einer Veränderung der Leberfunktionswerte kommt, müssen routinemäßig hinsichtlich des Auftretens einer schwereren Leberschädigung überwacht werden. Zur Beurteilung müssen Leberfunktionstests (insbesondere zur Bestimmung von Leberfunktionswerten und Bilirubin) durchgeführt werden. Ein Absetzen von Posaconazol ist zu erwägen, wenn klinische Anzeichen und Symptome auf die Entwicklung einer Lebererkrankung hinweisen.

##### QTc-Verlängerung

Unter der Behandlung mit einigen Azol- Antimykotika kam es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls. Posaconazol darf nicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die CYP3A4-Substrate sind und von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Posaconazol darf bei Patienten mit proarrhythmischen Faktoren wie den Folgenden nur mit Vorsicht angewendet werden:

- angeborene oder erworbene QTc-Verlängerung
- Kardiomyopathie, insbesondere bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie
- bestehende symptomatische Arrhythmien
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (andere als die in Abschnitt 4.3 Genannten).

Vor und während der Therapie mit Posaconazol sind Elektrolytstörungen – insbesondere wenn Kalium-, Magnesium- oder Calciumspiegel betroffen sind – zu überwachen und gegebenenfalls zu korrigieren.

##### Arzneimittelwechselwirkungen

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

##### Midazolam und andere Benzodiazepine

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

### Vincristin-Toxizität

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

### Venetoclax-Toxizität

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

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

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

### Gastrointestinale Dysfunktion

Für Patienten mit schwerer gastrointestinaler Dysfunktion (wie z. B. schwerem Durchfall) liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Patienten mit schwerem Durchfall oder Erbrechen sollten bezüglich Durchbruch-Pilzinfektionen engmaschig überwacht werden.

### Glucose

Dieses Arzneimittel enthält etwa 1,75 g Glucose pro 5 ml Suspension. Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml Suspension, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natriumbenzoat (E 211) pro 5 ml Suspension.

### Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,25 mg Benzylalkohol pro 5 ml Suspension. Benzylalkohol kann anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

### Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 24,75 mg Propylenglycol (E 1520) pro 5 ml Suspension.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Posaconazol

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

### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg einmal täglich) reduzierte die  $C_{max}$  (maximale Plasmakonzentration) und die AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) von Posaconazol auf 57 % bzw. 51 %. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Rifabutin oder ähnlichen Induktoren (z. B.

Rifampicin) ist zu vermeiden, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko. Zum Einfluss von Posaconazol auf die Rifabutin-Plasmaspiegel siehe auch Informationen weiter unten.

#### *Efavirenz*

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

#### *Fosamprenavir*

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

#### *Phenytoin*

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

#### *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol mit Cimetidin (400 mg zweimal täglich) wurden die Plasmakonzentrationen von Posaconazol ( $C_{\max}$  und AUC) aufgrund der geringeren Resorption, möglicherweise infolge einer verminderten Magensäureproduktion, um 39 % verringert. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten ist, wenn möglich, zu vermeiden.

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

#### *Nahrung*

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

#### Wirkungen von Posaconazol auf andere Arzneimittel

Posaconazol ist ein potenter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten kann zu stark erhöhten Expositionen gegenüber CYP3A4-Substraten führen, wie durch die Wirkungen auf Tacrolimus, Sirolimus, Atazanavir und Midazolam nachfolgend beispielhaft beschrieben. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten, die intravenös angewendet werden, und die Dosis des CYP3A4-Substrats ist unter Umständen zu reduzieren. Wird Posaconazol gleichzeitig mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten angewendet, bei denen ein Anstieg der Plasmakonzentrationen mit inakzeptablen Nebenwirkungen verbunden sein kann, so sind die Plasmakonzentrationen des CYP3A4-Substrats und/oder die Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen und die Dosis ist nach Bedarf anzupassen. Mehrere der Interaktionsstudien wurden mit gesunden Probanden durchgeführt, bei denen eine höhere Exposition gegenüber Posaconazol auftritt, verglichen mit Patienten, die dieselbe Dosis erhielten. Die Auswirkung von Posaconazol auf CYP3A4-Substrate könnte bei Patienten etwas geringer sein als bei gesunden Probanden beobachtet, und es sind Unterschiede zwischen den Patienten aufgrund der unterschiedlichen Posaconazolexposition bei Patienten zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol kann die Wirkung auf die Plasmaspiegel der CYP3A4-Substrate auch bei einem einzigen Patienten in Anbetracht der großen Auswirkung von Nahrung auf die Posaconazolexposition

variieren, es sei denn, Posaconazol wird auf eine streng standardisierte Weise mit der Nahrung verabreicht (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

#### *Mutterkornalkaloide*

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

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

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

#### *Vinca-Alkaloide*

Die meisten Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) sind CYP3A4-Substrate. Die gleichzeitige Anwendung von Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, mit Vincristin wurde mit schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4). Posaconazol kann die Plasmakonzentrationen von Vinca-Alkaloiden erhöhen, was zu Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann. Daher sollten Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, bei gleichzeitiger Anwendung von Vinca-Alkaloiden, einschließlich Vincristin, den Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternative Antimykotika-Therapie zur Verfügung steht.

#### *Rifabutin*

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

#### *Sirolimus*

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



### *Ciclosporin*

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

### *Tacrolimus*

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

### *HIV-Proteaseinhibitoren*

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

### *Midazolam und andere, durch CYP3A4 metabolisierte Benzodiazepine*

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

*Calciumantagonisten, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin)*

Während der gleichzeitigen Anwendung von Posaconazol wird eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen und Toxizität in Zusammenhang mit Calciumantagonisten empfohlen. Eine Dosisanpassung von Calciumantagonisten kann erforderlich sein.

*Digoxin*

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

*Sulfonylharnstoffe*

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

*Tretinoin (Synonyme: all-trans-Retinsäure oder ATRA)*

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

*Venetoclax*

Im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Venetoclax 400 mg erhöhte die gleichzeitige Anwendung von 300 mg Posaconazol (ein starker 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 (1,7-Faches des 2-mal täglichen Dosierungsregimes von je 400 mg basierend auf Steady-State-Plasmakonzentrationen bei gesunden Probanden) oder weiblichen Ratten bei einer Dosis bis zu 45 mg/kg (2,2-Faches des 2-mal täglichen Dosierungsregimes von je 400 mg). Es liegen keine klinischen Erfahrungen in Bezug auf den Einfluss von Posaconazol auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Häufig:	Neutropenie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Eosinophilie, Lymphadenopathie, Milzinfarkt
Selten:	hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, Koagulopathie, Blutung
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich:	allergische Reaktion
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktion
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Selten:	Nebenniereninsuffizienz, Gonadotropin-Abfall im Blut, Pseudoaldosteronismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig:	Störung des Elektrolythaushalts, Anorexie, Appetitverlust, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Gelegentlich:	Hyperglykämie, Hypoglykämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich:	abnorme Träume, Verwirrheitszustand, Schlafstörung
Selten:	Psychose, Depression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Parästhesien, Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung
Gelegentlich:	Konvulsionen, Neuropathie, Hypästhesie, Tremor, Aphasie, Schlaflosigkeit
Selten:	zerebrovaskuläres Ereignis, Enzephalopathie, periphere Neuropathie, Synkope
<b>Augenerkrankungen</b>	

Gelegentlich:	verschwommenes Sehen, Photophobie, verminderte Sehschärfe
Selten:	Doppeltsehen, Gesichtsfeldausfall (Skotom)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Selten:	vermindertes Hörvermögen
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	langes QT-Syndrom <sup>§</sup> , abnormes Elektrokardiogramm <sup>§</sup> , Palpitationen, Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie
Selten:	Torsade de Pointes, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Tachykardie, Herz- und Atemstillstand, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hypertonie
Gelegentlich:	Hypotonie, Vaskulitis
Selten:	Lungenembolie, tiefe Venenthrombose
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich:	Husten, Nasenbluten, Schluckauf, Nasensekretstauung, Pleuraschmerz, Tachypnoe
Selten:	pulmonale Hypertonie, interstitielle Pneumonie, Pneumonitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
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
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
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
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich:	Mundulzera, Alopezie, Dermatitis, Erythema, Petechien
Selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, vesikulärer Ausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schmerz in einer Extremität
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich:	akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Kreatinin im Blut erhöht

Selten:	renal-tubuläre Azidose, interstitielle Nephritis
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Gelegentlich:	Menstruationsstörungen
Selten:	Schmerzen in der Brustdrüse
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig:	Pyrexie (Fieber), Asthenie, Müdigkeit
Gelegentlich:	Ödem, Schmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Brustkorbbeschwerden, Arzneimittelunverträglichkeit, Gefühl der Zerfahrenheit, Schleimhautentzündung
Selten:	Zungenödem, Gesichtsödem
<b>Untersuchungen</b>	
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 der Posaconazol-Suspension zum Einnehmen wurde über schwere Leberschädigung mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Posaconazol hemmt das Enzym Lanosterol-14 $\alpha$ -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.

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

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

EUCAST-ECOFF-Werte:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

Derzeit liegen nur unzureichende Daten vor, um klinische Grenzwerte für *Aspergillus* spp. festzulegen. Die ECOFF-Werte sind nicht mit den klinischen Grenzwerten gleichzusetzen.

## Grenzwerte (Breakpoints)

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

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

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

## Kombination mit anderen Antimykotika

Die kombinierte Anwendung von Antimykotika dürfte die Wirksamkeit von Posaconazol oder der anderen Therapien nicht vermindern; es liegt jedoch derzeit kein klinischer Nachweis vor, der einen zusätzlichen Nutzen einer Kombinationstherapie belegt.

## Zusammenhang zwischen den pharmakokinetischen und den pharmakodynamischen Eigenschaften

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

## Klinische Erfahrungswerte

### Zusammenfassung der Studiendaten von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen

#### *Invasive Aspergillose*

Im Rahmen einer nichtvergleichenden Salvage-Therapiestudie (Studie 0041) wurde Posaconazol-Suspension zum Einnehmen mit 800 mg/Tag in geteilten Dosen zur Behandlung bei Patienten mit gegenüber Amphotericin B (einschließlich liposomalen Formulierungen) oder Itraconazol therapierefraktärer invasiver Aspergillose oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber diesen Arzneimitteln untersucht. Die klinischen Ergebnisse wurden mit denen einer externen Kontrollgruppe verglichen, die aus einer retrospektiven Auswertung von Krankenakten stammten. Die externe Kontrollgruppe bestand aus 86 Patienten, von denen die meisten zeitgleich und an denselben Zentren wie die Patienten der Posaconazol-Behandlungsgruppe eine der zur Verfügung stehenden Therapien (siehe oben) erhielten. In den meisten Fällen handelte es sich sowohl in der Posaconazol-Behandlungsgruppe (88 %) als auch in der externen Kontrollgruppe (79 %) um eine zur vorherigen Therapie refraktär eingestuften Aspergillose.

Wie in Tabelle 3 dargestellt, ermittelte man bei 42 % der Patienten unter Posaconazol im Vergleich zu 26 % in der externen Behandlungsgruppe am Therapieende ein erfolgreiches Ansprechen (komplette oder partielle Remission). Es handelte sich hier allerdings um keine prospektive, randomisierte kontrollierte Studie; alle Vergleiche mit der externen Kontrollgruppe sollten daher mit Vorbehalt betrachtet werden.

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

	Posaconazol- Suspension zum Einnehmen	Externe Kontrollgruppe
Gesamtansprechen	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Erfolg nach Spezies</b> Alle mykologisch gesicherten <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</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 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).

<sup>1</sup> Einschließlich weniger bekannter oder unbekannter Spezies.

#### *Therapie einer Azol-empfindlichen Oropharyngealen Candidose (OPC)*

Es wurde eine randomisierte, Gutachter-verblindete, kontrollierte Studie bei HIV-infizierten Patienten mit Azol-empfindlicher oropharyngealer Candidose (die meisten in der Studie untersuchten Patienten hatten *C. albicans*, der bei Baseline isoliert wurde) abgeschlossen. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die klinische Erfolgsrate (definiert als Heilung oder Verbesserung) nach 14 Tagen Therapie. Die Patienten wurden mit Posaconazol oder Fluconazol Suspension zum Einnehmen behandelt (Posaconazol und Fluconazol wurden beide wie folgt verabreicht: 100 mg zweimal täglich für 1 Tag, gefolgt von 100 mg einmal täglich für 13 Tage).

Die klinischen Ansprechraten aus der oben genannten Studie sind unten in Tabelle 4 aufgeführt. Es wurde gezeigt, dass Posaconazol in Bezug auf die klinischen Erfolgsraten an Tag 14 sowie 4 Wochen nach Therapieende Fluconazol nicht unterlegen ist.

**Tabelle 4.** Klinische Erfolgsraten bei Oropharyngealer Candidose

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

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

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

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

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

Bei Studie 1899 handelte es sich um eine randomisierte, Gutachter-verblindete Studie mit Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg dreimal täglich) versus Fluconazol Suspension (400 mg einmal täglich) oder Itraconazol Lösung zum Einnehmen (200 mg zweimal täglich) bei 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 5 und 6. Es gab weniger *Aspergillus*-Durchbruchsinfektionen bei Patienten, die prophylaktisch Posaconazol erhielten im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppen.



**Tabelle 5.** Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen.

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

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

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

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

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

d: Alle Randomisierten

e: Alle Behandelten

**Tabelle 6.** Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen.

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

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

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

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

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

d: Alle Randomisierten

e: Alle Behandelten

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Für Posaconazol Suspension zum Einnehmen kann keine Dosierung für pädiatrische Patienten empfohlen werden. Allerdings konnten Sicherheit und Wirksamkeit anderer Darreichungsformen von Posaconazol (Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer

Suspension zum Einnehmen; Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren nachgewiesen werden. Bitte ziehen Sie für weitere Informationen die jeweilige Fachinformation heran.

#### Auswertung des Elektrokardiogramms

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die mediane Resorptionszeit  $T_{max}$  von Posaconazol beträgt 3 Stunden (bei Patienten, die Nahrung zu sich genommen haben). Die Pharmakokinetik von Posaconazol nach Einzeldosis- und nach Mehrfachdosisapplikation von bis zu 800 mg zusammen mit stark fetthaltigen Mahlzeiten ist linear. Unter der Anwendung von mehr als 800 mg täglich wurde bei Patienten und bei gesunden Probanden keine erhöhte Exposition beobachtet. Im nüchternen Zustand stieg die AUC bei Dosen über 200 mg weniger als proportional an. Die Aufteilung der Gesamt-Tagesdosis (800 mg) in viermal täglich 200 mg verglichen mit 400 mg zweimal täglich ergab bei nüchternen gesunden Probanden einen Anstieg der Exposition gegenüber Posaconazol um das 2,6-Fache.

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

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

### Verteilung

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

## Pharmakokinetische Eigenschaften bei bestimmten Bevölkerungsgruppen

### *Kinder (< 18 Jahre)*

Nach der Applikation von 800 mg/Tag Posaconazol in geteilten Dosen zur Behandlung invasiver Pilzkrankungen entsprachen die mittleren Plasma-Talspiegel von 12 Patienten zwischen 8 und 17 Jahren (776 ng/ml) in etwa denen von 194 Patienten zwischen 18 und 64 Jahren (817 ng/ml). Ähnlich war in den Studien zur Prophylaxe der mittlere Steady State der durchschnittlichen Posaconazol-Konzentration ( $C_{av}$ ) unter zehn Jugendlichen (im Alter von 13-17 Jahren) vergleichbar zur  $C_{av}$ , die bei Erwachsenen (im Alter von  $\geq 18$  Jahren) erreicht wurde. In einer Studie mit 136 neutropenischen pädiatrischen Patienten im Alter von 11 Monaten bis 17 Jahren, die mit Posaconazol Suspension zum Einnehmen in Dosen bis zu 18 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 Gaben täglich therapiert wurden, erreichten etwa 50% den zuvor festgelegten Zielwertbereich (Tag 7  $C_{av}$  zwischen 500 ng/ml-2.500 ng/ml). Im Allgemeinen waren die Wirkspiegel tendenziell bei älteren Patienten (7 bis < 18 Jahre) höher als bei jüngeren Patienten (2 bis < 7 Jahre).

### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik von Posaconazol ist bei Männern und Frauen vergleichbar.

### *Ältere Patienten*

Im Vergleich zu jüngeren Probanden (24 Probanden zwischen 18 und 45 Jahren) wurde bei älteren Probanden (24 Probanden  $\geq 65$  Jahre) ein Anstieg der  $C_{max}$  (26 %) und der AUC (29 %) beobachtet. Jedoch war das Sicherheitsprofil von Posaconazol in klinischen Wirksamkeitsstudien bei jungen und älteren Patienten vergleichbar.

### *Ethnie*

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

### *Gewicht*

Das populationspharmakokinetische Modell für Posaconazol-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und Tabletten zeigt, dass die Clearance von Posaconazol mit dem Gewicht zusammenhängt. Bei Patienten > 120 kg ist die  $C_{av}$  um 25 % verringert und bei Patienten < 50 kg ist die  $C_{av}$  um 19 % erhöht.

Daher wird empfohlen, Patienten mit einem Gewicht von über 120 kg hinsichtlich Durchbruch-Pilzinfektionen engmaschig zu überwachen.

### *Nierenfunktionsstörung*

Nach Einmalgabe von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ( $n = 18$ ,  $Cl_{Cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup>) variierte die AUC von Posaconazol stark (> 96 % VK [Variationskoeffizient]) im Vergleich zu Patientengruppen mit anderen Nierenfunktionsstörungen (< 40 % VK). Da die renale Elimination von Posaconazol jedoch nicht signifikant ist, wird keine Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Posaconazol erwartet und es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Posaconazol kann durch Hämodialyse nicht aus dem Organismus eliminiert werden.

### *Leberfunktionsstörung*

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

Dosisanpassung empfohlen, jedoch wird aufgrund möglicher höherer Plasmaspiegel zur Vorsicht geraten.

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

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

In einer pharmakologischen Sicherheitsstudie an Affen, in der die Toxizität bei wiederholter Gabe untersucht wurde, sah man keine Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm, einschließlich QT- und QTc-Intervall, bei systemischen Plasmakonzentrationen, die 4,6-fach höher lagen als die Konzentrationen, die man bei therapeutischen Dosen beim Menschen erhält. In einer pharmakologischen Sicherheitsstudie an Ratten, in der die Toxizität bei wiederholter Gabe untersucht wurde, ergaben Echokardiogramme keinen Hinweis auf eine kardiale Dekompensation, bei einer systemischen Exposition, die 1,4-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 1,4-fach bzw. 4,6-fach höher lag als jene, die man mit therapeutischen Dosen beim Menschen erreicht, beobachtet.

Bei Ratten wurden Studien zur Reproduktion sowie zur perinatalen und postnatalen Entwicklung durchgeführt. Bei einer Exposition, die geringer war als die unter therapeutischen Dosen beim Menschen erzielte Exposition, führte die Behandlung mit Posaconazol zu Skelettveränderungen und Missbildungen, Dystokie, Verlängerung der Gestationszeit, einer verminderten mittleren Größe der Nachkommen und reduzierter postnataler Lebensfähigkeit. Bei Kaninchen zeigte Posaconazol bei einer Exposition, die größer war als die unter therapeutischen Dosen erzielte Exposition, eine embryotoxische Wirkung. Wie auch bei anderen Antimykotika vom Azoltyp wurden diese Wirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit der therapiebedingten Wirkung auf die Steroidgenese zugeschrieben.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Polysorbat 80  
Simeticon  
Natriumbenzoat (E 211)  
Natriumcitrat-Dihydrat  
Citronensäure-Monohydrat  
Glycerol

Xanthangummi  
Flüssige Glucose  
Titandioxid (E 171)  
Künstliches Kirscharoma mit Benzylalkohol und Propylenglycol (E 1520)  
Gereinigtes Wasser

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnetes Behältnis: 3 Jahre

Nach dem Öffnen des Behältnisses: 4 Wochen

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht einfrieren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

105 ml Suspension zum Einnehmen in einer Flasche (Braunglasflasche, Typ IV) mit einem kindersicheren Verschluss aus Kunststoff (Polypropylen) und einem Messlöffel (Polystyrol) mit 2 Messstufen: 2,5 ml und 5 ml.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/05/320/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

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

## **10. STAND DER INFORMATION**

{Monat JJJJ}

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Noxafil 100 mg magensaftresistente Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede magensaftresistente Tablette enthält 100 mg Posaconazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Magensaftresistente Tablette (Tablette)

Gelb ummantelte, kapselförmige Tablette von 17,5 mm Länge mit der Prägung „100“ auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Noxafil magensaftresistente Tabletten sind angezeigt zur Behandlung der folgenden Pilzkrankungen bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

- Invasive Aspergillose.

Noxafil magensaftresistente Tabletten sind angezeigt zur Behandlung der folgenden Pilzkrankungen bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, die mehr als 40 kg wiegen, und Erwachsenen (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 magensaftresistente Tabletten sind bei folgenden pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, die mehr als 40 kg wiegen, und Erwachsenen auch zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen 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 Pilzkrankungen besteht;
- Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), die eine Hochdosis-Immunsuppressions-Therapie bei einem Graft-versus-Host-Syndrom (GVHD) erhalten und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzkrankungen besteht.

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.

### Keine Austauschbarkeit zwischen Noxafil Tabletten und Noxafil Suspension zum Einnehmen

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

#### Dosierung

Noxafil ist auch als Suspension zum Einnehmen mit 40 mg/ml, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 300 mg magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar. Noxafil Tabletten erreichen im Allgemeinen höhere Plasmaspiegel des Wirkstoffs als die Noxafil Suspension zum Einnehmen, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Deshalb sind die Tabletten die bevorzugte Darreichungsform, um die Plasmakonzentrationen zu optimieren.

Die empfohlene Dosierung für pädiatrische Patienten ab 2 Jahren, die mehr als 40 kg wiegen, und für Erwachsene ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird für die orale Anwendung bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und älter mit einem Körpergewicht bis 40 kg oder weniger empfohlen. Für weitere Informationen zur Dosierung, ziehen Sie bitte die Fachinformation des magensaftresistenten Pulvers und Lösungsmittels zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen heran.

**Tabelle 1.** Empfohlene Dosierung für pädiatrische Patienten ab 2 Jahren, die mehr als 40 kg wiegen, und für Erwachsene entsprechend dem Anwendungsgebiet

Anwendungsgebiet	Dosis und Therapiedauer (siehe Abschnitt 5.2)
Behandlung der invasiven Aspergillose (nur für Erwachsene)	Initialdosis von 300 mg (drei 100 mg-Tabletten oder 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) zweimal täglich am ersten Tag, danach 300 mg (drei 100 mg-Tabletten oder 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) einmal täglich. Jede Tablettendosis kann unabhängig von der Nahrungseinnahme eingenommen werden. Empfohlene Gesamtdauer der Therapie ist 6 - 12 Wochen. Der Wechsel zwischen intravenöser und oraler Anwendung ist angemessen, wenn klinisch angezeigt.
Therapierefraktäre invasive Pilzkrankungen (IFI)/Patienten mit IFI und Unverträglichkeit gegen eine First-Line-Therapie	Initialdosis von 300 mg (drei 100 mg-Tabletten) zweimal täglich am ersten Tag, danach 300 mg (drei 100 mg-Tabletten) einmal täglich. Jede Dosis kann unabhängig von der Nahrungseinnahme eingenommen werden. Die Dauer der Behandlung sollte auf dem Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung, der Erholung von einer Immunsuppression und dem klinischen Ansprechen basieren.



Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen	Initialdosis von 300 mg (drei 100 mg-Tabletten) zweimal täglich am ersten Tag, danach 300 mg (drei 100 mg-Tabletten) einmal täglich. Jede Dosis kann unabhängig von der Nahrungseinnahme eingenommen werden. Die Dauer der Behandlung basiert auf der Erholung von einer Neutropenie oder Immunsuppression. Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom sollte die Prophylaxe mit Noxafil mehrere Tage vor dem erwarteten Auftreten einer Neutropenie starten und über 7 Tage fortgesetzt werden, nachdem die Neutrophilenzahl über 500 Zellen pro mm <sup>3</sup> angestiegen ist.
-------------------------------------	---

### Besondere Bevölkerungsgruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

#### Zum Einnehmen

Die Noxafil magensaftresistenten Tabletten können zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken und sollten nicht zerkleinert, zerkaut oder zerbrochen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Gleichzeitige Anwendung mit Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Überempfindlichkeit

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

### Hepatotoxizität

Hepatische Reaktionen (z. B. ein leichter bis mäßiger Anstieg der Werte für ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und/oder klinische Hepatitis) wurden unter der Therapie mit Posaconazol beschrieben. Erhöhte Leberfunktionswerte waren nach Absetzen der Therapie im Allgemeinen reversibel und normalisierten sich in einigen Fällen ohne Therapieunterbrechung. Selten wurde über schwerere hepatische Reaktionen mit letalem Ausgang berichtet.

Posaconazol ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung und der Möglichkeit höherer Posaconazol-Plasmaspiegel bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Überwachung der Leberfunktion

Leberfunktionstests sind zu Beginn und während der Posaconazol-Therapie durchzuführen. Patienten, bei denen es im Verlauf der Therapie mit Posaconazol zu einer Veränderung der Leberfunktionswerte kommt, müssen routinemäßig hinsichtlich des Auftretens einer schwereren Leberschädigung überwacht werden. Zur Beurteilung müssen Leberfunktionstests (insbesondere zur Bestimmung von Leberfunktionswerten und Bilirubin) durchgeführt werden. Ein Absetzen von Posaconazol ist zu erwägen, wenn klinische Anzeichen und Symptome auf die Entwicklung einer Lebererkrankung hinweisen.

### QTc-Verlängerung

Unter der Behandlung mit einigen Azol-Antimykotika kam es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls. Posaconazol darf nicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die CYP3A4-Substrate sind und von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Posaconazol darf bei Patienten mit proarrhythmischen Faktoren wie den Folgenden nur mit Vorsicht angewendet werden:

- angeborene oder erworbene QTc-Verlängerung
- Kardiomyopathie, insbesondere bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie
- bestehende symptomatische Arrhythmien
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (andere als die in Abschnitt 4.3 Genannten).

Vor und während der Therapie mit Posaconazol sind Elektrolytstörungen – insbesondere wenn Kalium-, Magnesium- oder Calciumspiegel betroffen sind – zu überwachen und gegebenenfalls zu korrigieren.

### Arzneimittelwechselwirkungen

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

### Midazolam und andere Benzodiazepine

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

### Vincristin-Toxizität

Die gleichzeitige Anwendung von Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, mit Vincristin wurde mit Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Krampfanfällen, peripherer Neuropathie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion und paralytischem Ileus in

Verbindung gebracht. Daher sollten Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, bei gleichzeitiger Anwendung von Vinca-Alkaloiden, einschließlich Vincristin, den Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternative Antimykotika-Therapie zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.5).

#### Venetoclax-Toxizität

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

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

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

#### Plasmakonzentrationen

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

#### Gastrointestinale Dysfunktion

Für Patienten mit schwerer gastrointestinaler Dysfunktion (wie z. B. schwerem Durchfall) liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Patienten mit schwerem Durchfall oder Erbrechen sollten bezüglich Durchbruch-Pilzinfektionen engmaschig überwacht werden.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Posaconazol

Posaconazol wird über die UDP-Glucuronidierung (Phase-2-Enzyme) metabolisiert und ist *in vitro* ein Substrat für den Efflux-Transporter P-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.

#### *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.

#### *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer*

Es wurden keine klinisch relevanten Wirkungen beobachtet, wenn Posaconazol-Tabletten gleichzeitig mit Antazida, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmern angewendet wurden. Es ist keine Dosisanpassung der Posaconazol-Tabletten erforderlich, wenn Posaconazol-Tabletten zusammen mit Antazida, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmern angewendet werden.

#### Wirkungen von Posaconazol auf andere Arzneimittel

Posaconazol ist ein potenter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten kann zu stark erhöhten Expositionen gegenüber CYP3A4-Substraten führen, wie durch die Wirkungen auf Tacrolimus, Sirolimus, Atazanavir und Midazolam nachfolgend beispielhaft beschrieben. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten, die intravenös angewendet werden, und die Dosis des CYP3A4-Substrats ist unter Umständen zu reduzieren. Wird Posaconazol gleichzeitig mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten angewendet, bei denen ein Anstieg der Plasmakonzentrationen mit inakzeptablen Nebenwirkungen verbunden sein kann, so sind die Plasmakonzentrationen des CYP3A4-Substrats und/oder die Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen und die Dosis ist nach Bedarf anzupassen. Mehrere der Interaktionsstudien wurden mit gesunden Probanden durchgeführt, bei denen eine höhere Exposition gegenüber Posaconazol auftritt, verglichen mit Patienten, die dieselbe Dosis erhielten. Die Auswirkung von Posaconazol auf CYP3A4-Substrate könnte bei Patienten etwas geringer sein als bei gesunden Probanden beobachtet, und es sind Unterschiede zwischen den Patienten aufgrund der unterschiedlichen Posaconazolexposition bei Patienten zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol kann die Wirkung auf die Plasmaspiegel der CYP3A4-Substrate auch bei einem einzigen Patienten variieren.

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

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

#### *Mutterkornalkaloide*

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

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

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

#### *Vinca-Alkaloide*

Die meisten Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) sind CYP3A4-Substrate. Die gleichzeitige Anwendung von Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, mit Vincristin wurde

mit schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4). Posaconazol kann die Plasmakonzentrationen von Vinca-Alkaloiden erhöhen, was zu Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann. Daher sollten Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, bei gleichzeitiger Anwendung von Vinca-Alkaloiden, einschließlich Vincristin, den Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternative Antimykotika-Therapie zur Verfügung steht.

#### *Rifabutin*

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

#### *Sirolimus*

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

#### *Ciclosporin*

Bei herztransplantierten Patienten, die Ciclosporin in konstanter Dosierung erhielten, erhöhte die einmal tägliche Gabe von 200 mg Posaconazol-Suspension zum Einnehmen die Ciclosporin-Konzentrationen und machte Dosisreduktionen erforderlich. In klinischen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde über Fälle erhöhter Ciclosporin-Spiegel, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich Nephrotoxizität, führten sowie über einen tödlich verlaufenen Fall einer Leukoencephalopathie 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 (3,4-Faches einer 300 mg-Tablette basierend auf Steady-State-Plasmakonzentrationen bei Patienten) oder weiblichen Ratten bei einer Dosis bis zu 45 mg/kg (2,6-Faches einer 300 mg-Tablette basierend auf Steady-State-Plasmakonzentrationen bei Patienten). Es liegen keine klinischen Erfahrungen in Bezug auf den Einfluss von Posaconazol auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

#### Posaconazol-Tabletten

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

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

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

Die Sicherheit von Posaconazol-Tabletten wurde im Rahmen von klinischen Studien an 230 Patienten bewertet, die in der klinischen Pivotal-Studie eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in eine nicht-vergleichende Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Posaconazol-Tabletten rekrutiert, in der dieses Mittel als Antimykotikum zur Prophylaxe verabreicht wurde. Die Patienten waren wegen Grunderkrankungen, einschließlich hämatologischer bösartiger Erkrankungen, post-chemotherapeutischer Neutropenie, GVHD-Syndrom und erfolgter HSZT, immunsupprimiert. Im Mittel wurde die Posaconazol-Therapie über 28 Tage gegeben. 20 Patienten erhielten eine Tagesdosis von 200 mg und 210 Patienten erhielten eine Tagesdosis von 300 mg (im Anschluss an eine zweimal tägliche Dosierung an Tag 1 in jeder Kohorte).

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

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Häufig:	Neutropenie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Eosinophilie, Lymphadenopathie, Milzinfarkt
Selten:	hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, Koagulopathie, Blutung
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich:	allergische Reaktion
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktion
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Selten:	Nebenniereninsuffizienz, Gonadotropin-Abfall im Blut, Pseudoaldosteronismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig:	Störung des Elektrolythaushalts, Anorexie, Appetitverlust, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Gelegentlich:	Hyperglykämie, Hypoglykämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich:	abnorme Träume, Verwirrtheitszustand, Schlafstörung
Selten:	Psychose, Depression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Parästhesien, Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung



Gelegentlich:	Konvulsionen, Neuropathie, Hypästhesie, Tremor, Aphasie, Schlaflosigkeit
Selten:	zerebrovaskuläres Ereignis, Enzephalopathie, periphere Neuropathie, Synkope
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	verschwommenes Sehen, Photophobie, verminderte Sehschärfe
Selten:	Doppeltsehen, Gesichtsfeldausfall (Skotom)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Selten:	vermindertes Hörvermögen
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	langes QT-Syndrom <sup>§</sup> , abnormes Elektrokardiogramm <sup>§</sup> , Palpitationen, Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie
Selten:	Torsade de Pointes, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Tachykardie, Herz- und Atemstillstand, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hypertonie
Gelegentlich:	Hypotonie, Vaskulitis
Selten:	Lungenembolie, tiefe Venenthrombose
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich:	Husten, Nasenbluten, Schluckauf, Nasensekretstauung, Pleuraschmerz, Tachypnoe
Selten:	pulmonale Hypertonie, interstitielle Pneumonie, Pneumonitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
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
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
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
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich:	Mundulzera, Alopezie, Dermatitis, Erythema, Petechien
Selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, vesikulärer Ausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	

Gelegentlich:	Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schmerz in einer Extremität
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich:	akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Kreatinin im Blut erhöht
Selten:	renal-tubuläre Azidose, interstitielle Nephritis
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Gelegentlich:	Menstruationsstörungen
Selten:	Schmerzen in der Brustdrüse
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig:	Pyrexie (Fieber), Asthenie, Müdigkeit
Gelegentlich:	Ödem, Schmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Brustkorbbeschwerden, Arzneimittelunverträglichkeit, Gefühl der Zerfahrenheit, Schleimhautentzündung
Selten:	Zungenödem, Gesichtsödem
<b>Untersuchungen</b>	
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 der Posaconazol-Suspension zum Einnehmen wurde über schwere Leberschädigung mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Zu Posaconazol-Tabletten liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung vor.

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Posaconazol hemmt das Enzym Lanosterol-14 $\alpha$ -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.

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

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

EUCAST-ECOFF-Werte:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

Derzeit liegen nur unzureichende Daten vor, um klinische Grenzwerte für *Aspergillus* spp. festzulegen. Die ECOFF-Werte sind nicht mit den klinischen Grenzwerten gleichzusetzen.

#### Grenzwerte (Breakpoints)

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

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

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

### Kombination mit anderen Antimykotika

Die kombinierte Anwendung von Antimykotika dürfte die Wirksamkeit von Posaconazol oder der anderen Therapien nicht vermindern; es liegt jedoch derzeit kein klinischer Nachweis vor, der einen zusätzlichen Nutzen einer Kombinationstherapie belegt.

### Klinische Erfahrungswerte

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

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

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

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

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

Population	Posaconazol		Voriconazol		Unterschied* (95 % KI)
	N	n (%)	N	n (%)	
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

Population	Posaconazol		Voriconazol		Unterschied* (95 % KI)
	N	Erfolg (%)	N	Erfolg (%)	
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 Mietتين und Nurminen, stratifiziert nach Randomisierungsfaktor (Mortalitätsrisiko/ schlechte Prognose) mittels Cochran-Mantel-Haenszel Gewichtungsschema.

Zusammenfassung der Ergänzungsstudie zur Posaconazol-Tablette

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

Die Patientenpopulation umfasste: 1) Patienten mit AML oder MDS, die kurz zuvor eine Chemotherapie erhalten und eine signifikante Neutropenie entwickelt hatten oder prädisponiert hierfür waren oder 2) Patienten, die sich einer HSZT unterzogen hatten und dann zur Prävention oder Behandlung eines GVHD-Syndroms eine immunsuppressive Therapie erhielten. Zwei unterschiedliche Dosierungsgruppen wurden untersucht: 200 mg zweimal täglich an Tag 1, gefolgt von 200 mg einmal täglich (Teil 1A) und 300 mg zweimal täglich an Tag 1, gefolgt von 300 mg einmal täglich (Teil 1B und Teil 2).

Serielle Pharmakokinetik(PK)-Proben wurden an Tag 1 sowie zum Zeitpunkt des Steady-State an Tag 8 bei allen Patienten aus Teil 1 sowie einer Teilmenge von Patienten aus Teil 2 entnommen. Darüber hinaus wurden einige PK-Proben an mehreren Tagen im Steady-State vor Gabe der nächsten Dosis ( $C_{min}$ ) bei einer größeren Patientenpopulation entnommen. Basierend auf den durchschnittlichen  $C_{min}$ -Konzentrationen konnte für 186 Patienten, die eine Dosis von 300 mg erhielten, eine vorhergesagte Durchschnittskonzentration ( $C_{av}$ ) berechnet werden. Die PK-Analyse bei Patienten zur  $C_{av}$  zeigte, dass 81 % der Patienten, die mit 300 mg einmal täglich behandelt wurden, eine vorhergesagte Steady-State  $C_{av}$  zwischen 500-2.500 ng/ml erreichten. Ein Patient (<1 %) hatte eine vorhergesagte  $C_{av}$  unter 500 ng/ml und 19 % der Patienten hatten eine vorhergesagte  $C_{av}$  über 2.500 ng/ml. Die Patienten erreichten eine vorhergesagte mittlere  $C_{av}$  im Steady-State von 1.970 ng/ml.

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

**Tabelle 5.** C<sub>av</sub>-Quartilenbestimmungen pivotaler Patientenstudien mit Posaconazol-Tabletten und Suspension zum Einnehmen

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

Zusammenfassung der Studiendaten von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen

*Invasive Aspergillose*

Im Rahmen einer nichtvergleichenden Salvage-Therapiestudie (Studie 0041) wurde Posaconazol-Suspension zum Einnehmen mit 800 mg/Tag in geteilten Dosen zur Behandlung bei Patienten mit gegenüber Amphotericin B (einschließlich liposomalen Formulierungen) oder Itraconazol therapierefraktärer invasiver Aspergillose oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber diesen Arzneimitteln untersucht. Die klinischen Ergebnisse wurden mit denen einer externen Kontrollgruppe verglichen, die aus einer retrospektiven Auswertung von Krankenakten stammten. Die externe Kontrollgruppe bestand aus 86 Patienten, von denen die meisten zeitgleich und an denselben Zentren wie die Patienten der Posaconazol-Behandlungsgruppe eine der zur Verfügung stehenden Therapien (siehe oben) erhielten. In den meisten Fällen handelte es sich sowohl in der Posaconazol-Behandlungsgruppe (88 %) als auch in der externen Kontrollgruppe (79 %) um eine zur vorherigen Therapie refraktär eingestuft Aspergillose.

Wie in Tabelle 6 dargestellt, ermittelte man bei 42 % der Patienten unter Posaconazol im Vergleich zu 26 % in der externen Behandlungsgruppe am Therapieende ein erfolgreiches Ansprechen (komplette oder partielle Remission). Es handelte sich hier allerdings um keine prospektive, randomisierte kontrollierte Studie; alle Vergleiche mit der externen Kontrollgruppe sollten daher mit Vorbehalt betrachtet werden.

**Tabelle 6.** Gesamtwirksamkeit von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen am Ende der Behandlung einer invasiven Aspergillose im Vergleich zu einer externen Kontrollgruppe

	Posaconazol-Suspension zum Einnehmen	Externe Kontrollgruppe
Gesamtansprechen	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Erfolg nach Spezies</b>		
Alle mykologisch gesicherten <i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>	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 %)

<sup>2</sup>Einschließlich weniger bekannter oder unbekannter Spezies

### *Fusarium* spp.

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

### *Chromoblastomykose/Myzetom*

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

### *Kokzidioidomykose*

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

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

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

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

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

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

**Tabelle 7.** Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen

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

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

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

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

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

d: alle Randomisierten

e: alle Behandelten

**Tabelle 8.** Ergebnisse klinischer Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen

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

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

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

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

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

d: alle Randomisierten

e: alle Behandelten

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

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



### Kinder und Jugendliche

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

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

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 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).

### Resorption

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

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

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

### Verteilung

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

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

### Biotransformation

Es gibt keine zirkulierenden Hauptmetaboliten von Posaconazol und seine Konzentrationen werden wahrscheinlich nicht durch Inhibitoren von CYP450-Enzymen verändert. Die meisten der

zirkulierenden Metaboliten bestehen aus Glucuronidkonjugaten von Posaconazol, es wurden nur geringe Mengen an oxidativen (CYP450-vermittelten) Metaboliten beobachtet. Die im Urin und mit den Fäzes ausgeschiedenen Metaboliten machen ungefähr 17 % der verabreichten radiomarkierten Dosis aus.

### Elimination

Nach Einnahme der Tablette wird Posaconazol langsam eliminiert mit einer mittleren Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 29 Stunden (Bereich 26 bis 31 Stunden) und einer mittleren apparenten Clearance zwischen 7,5 und 11 l/Stunde. Nach Gabe von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Posaconazol wurde die Radioaktivität hauptsächlich im Stuhl nachgewiesen (77 % der radiomarkierten Dosis), wovon der Hauptbestandteil die Muttersubstanz war (66 % der radiomarkierten Dosis). Die renale Clearance spielt bei der Elimination nur eine untergeordnete Rolle, 14 % der radiomarkierten Dosis werden im Urin ausgeschieden (< 0,2 % der radiomarkierten Dosis ist Muttersubstanz). Die Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einer 300 mg-Dosis (einmal täglich nach zweimal täglicher Belastungsdosis an Tag 1) an Tag 6 erreicht.

### Pharmakokinetische Eigenschaften bei bestimmten Bevölkerungsgruppen

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

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

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

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

### *Kinder (< 18 Jahre)*

Es liegen begrenzte (n = 3) Erfahrungen mit Posaconazol-Tabletten bei Kindern und Jugendlichen vor. Die Pharmakokinetik bei Posaconazol-Suspension zum Einnehmen wurde bei pädiatrischen Patienten untersucht. Nach der Applikation von 800 mg/Tag Posaconazol-Suspension zum Einnehmen in geteilten Dosen zur Behandlung invasiver Pilzkrankungen entsprachen die mittleren Plasma-Talspiegel von 12 Patienten zwischen 8 -17 Jahren (776 ng/ml) in etwa denen von 194 Patienten zwischen 18 -64 Jahren (817 ng/ml). Zur Anwendung bei Patienten unter 8 Jahren liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Ähnlich war in den Studien zur Prophylaxe der mittlere Steady State der durchschnittlichen Posaconazol-Konzentration ( $C_{av}$ ) unter zehn Jugendlichen (im Alter von 13-17 Jahren) vergleichbar zur  $C_{av}$ , die bei Erwachsenen (im Alter von  $\geq 18$  Jahren) erreicht wurde.

### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik von Posaconazol-Tabletten ist bei Männern und Frauen vergleichbar.

### *Ältere Patienten*

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

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

Die Pharmakokinetik von Posaconazol-Tabletten ist bei jungen und älteren ( $\geq 65$  Jahre alten) Patienten vergleichbar.

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

### *Ethnie*

Es liegen nur unzureichende Daten zu unterschiedlichen Ethnien für Posaconazol-Tabletten vor.

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

### *Gewicht*

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

### *Nierenfunktionsstörung*

Nach Einmalgabe von Posaconazol-Suspension zum Einnehmen wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ( $n = 18$ ,  $Cl_{Cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup>) variierte die AUC von Posaconazol stark ( $> 96$  % VK [Variationskoeffizient]) im Vergleich zu Patientengruppen mit anderen Nierenfunktionsstörungen ( $< 40$  % VK). Da die renale Elimination von Posaconazol jedoch nicht signifikant ist, wird keine Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Posaconazol erwartet und es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Posaconazol kann durch Hämodialyse nicht aus dem Organismus eliminiert werden.

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

### *Leberfunktionsstörung*

Nach einer oralen Einmalgabe von 400 mg Posaconazol-Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit leichter (Child-Pugh 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 ( $t_{1/2}$ ) war in den entsprechenden Gruppen von ca. 27 Stunden auf bis zu ~43 Stunden verlängert. Für Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen, jedoch wird aufgrund möglicher höherer Plasmaspiegel zur Vorsicht geraten.

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

In einer pharmakologischen Sicherheitsstudie an Affen, in der die Toxizität bei wiederholter Gabe untersucht wurde, sah man keine Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm, einschließlich QT- und QTc-Intervall, bei maximalen Plasmakonzentrationen, die 8,5-fach höher lagen als die Konzentrationen, die man bei therapeutischen Dosen beim Menschen erhält. In einer pharmakologischen Sicherheitsstudie an Ratten, in der die Toxizität bei wiederholter Gabe untersucht wurde, ergaben Echokardiogramme keinen Hinweis auf eine kardiale Dekompensation, bei einer systemischen Exposition, die 2,1-fach höher lag als jene, die therapeutisch erreicht wird. Erhöhte systolische und arterielle Blutdruckwerte (bis zu 29 mmHg) wurden bei Ratten und Affen bei systemischer Exposition, die 2,1-fach bzw. 8,5-fach höher lag als jene, die man mit therapeutischen Dosen beim Menschen erreicht, beobachtet.

Bei Ratten wurden Studien zur Reproduktion sowie zur perinatalen und postnatalen Entwicklung durchgeführt. Bei einer Exposition, die geringer war als die unter therapeutischen Dosen beim Menschen erzielte Exposition, führte die Behandlung mit Posaconazol zu Skelettveränderungen und Missbildungen, Dystokie, Verlängerung der Gestationszeit, einer verminderten mittleren Größe der Nachkommen und reduzierter postnataler Lebensfähigkeit. Bei Kaninchen zeigte Posaconazol bei einer Exposition, die größer war als die unter therapeutischen Dosen erzielte Exposition, eine embryotoxische Wirkung. Wie auch bei anderen Antimykotika vom Azoltyp wurden diese Wirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit der therapiebedingten Wirkung auf die Steroidgenese zugeschrieben.

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

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**

#### Tablettenkern

Hypromelloseacetatsuccinat  
Mikrokristalline Cellulose  
Hyprolose (E463)  
Siliciumdioxid zur dentalen Anwendung  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Tablettenmantel

Polyvinylalkohol  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Dieses Arzneimittel bedarf keiner bestimmter Aufbewahrungsbedingungen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Noxafil 100 mg magensaftresistente Tabletten sind in einem PVC/Polychlorotrifluoroethylen-Laminat-Blister mit einer Aluminium-Durchdrückfolie abgepackt.

Noxafil magensaftresistente Tabletten sind in Blisterpackungen verpackt in Kartons mit 24 (2x12) oder 96 (8x12) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/05/320/002 24 Tabletten

EU/1/05/320/003 96 Tabletten

## **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**

{Monat JJJJ}

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

## 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 Pilzkrankungen bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

- Invasive Aspergillose.

Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Pilzkrankungen 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 Pilzkrankungen 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 Pilzkrankungen besteht;
- Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), die eine Hochdosis-Immunsuppressions-Therapie bei einem Graft-versus-Host-Syndrom (GVHD) erhalten und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzkrankungen besteht.

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

<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Dosis und Therapiedauer</b> (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 Konzentrat 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 Pilzkrankungen (IFI)/Patienten mit IFI und Unverträglichkeit gegen eine First-Line-Therapie	<b>Erwachsene:</b> 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.
	<b>Pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren:</b> 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 Pilzkrankungen	<b>Erwachsene:</b> 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 <sup>3</sup> angestiegen ist.



	<p><b>Pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren:</b>  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<sup>3</sup> angestiegen ist.</p>
--	---

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) (SBECD) 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), 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).

### 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.

### *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 Pilzkrankungen 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 verabreicht 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 ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (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\*

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Häufig:	Neutropenie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Eosinophilie, Lymphadenopathie, Milzinfarkt
Selten:	hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, Koagulopathie, Blutung
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich:	allergische Reaktion
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktion
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Selten:	Nebenniereninsuffizienz, Gonadotropin-Abfall im Blut, Pseudoaldosteronismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig:	Störung des Elektrolythaushalts, Anorexie, Appetitverlust, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Gelegentlich:	Hyperglykämie, Hypoglykämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich:	abnorme Träume, Verwirrtheitszustand, Schlafstörung
Selten:	Psychose, Depression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Parästhesien, Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung
Gelegentlich:	Konvulsionen, Neuropathie, Hypästhesie, Tremor, Aphasie, Schlaflosigkeit
Selten:	zerebrovaskuläres Ereignis, Enzephalopathie, periphere Neuropathie, Synkope
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	verschwommenes Sehen, Photophobie, verminderte Sehschärfe
Selten:	Doppeltsehen, Gesichtsfeldausfall (Skotom)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Selten:	vermindertes Hörvermögen
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	langes-QT-Syndrom <sup>§</sup> , abnormes Elektrokardiogramm <sup>§</sup> , Palpitationen, Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie
Selten:	Torsade de pointes, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Tachykardie, Herz- und Atemstillstand, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hypertonie
Gelegentlich:	Hypotonie, Thrombophlebitis, Vaskulitis
Selten:	Lungenembolie, tiefe Venenthrombose

<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> Gelegentlich: Selten:	Husten, Nasenbluten, Schluckauf, Nasensekretstauung, Pleuraschmerz, Tachypnoe pulmonale Hypertonie, interstitielle Pneumonie, Pneumonitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Sehr häufig: Häufig: Gelegentlich: Selten:	Übelkeit Erbrechen, Abdominalschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Flatulenz, Verstopfung, anorektale Beschwerden Pankreatitis, aufgetriebener Bauch, Enteritis, epigastrische Beschwerden, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxerkrankung, Ödem des Mundes Magen-Darm-Blutung, Ileus
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b> Häufig: Gelegentlich: Selten:	erhöhte Leberfunktionswerte (ALT erhöht, AST erhöht, Bilirubin erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, GGT erhöht) Leberzellschädigung, Hepatitis, Gelbsucht, Hepatomegalie, Cholestase, hepatische Toxizität Leberfunktionsstörung Leberversagen, cholestatische Hepatitis, Hepatosplenomegalie, Druckschmerz der Leber, Flattertremor
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> Häufig: Gelegentlich: Selten:	Ausschlag, Pruritus Mundulzera, Alopezie, Dermatitis, Erythema, Petechien Stevens-Johnson-Syndrom, vesikulärer Ausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> Gelegentlich:	Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schmerz in einer Extremität
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b> Gelegentlich: Selten:	akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Kreatinin im Blut erhöht renal-tubuläre Azidose, interstitielle Nephritis
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b> Gelegentlich: Selten:	Menstruationsstörungen Schmerzen in der Brustdrüse
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> Häufig:	Pyrexie (Fieber), Asthenie, Müdigkeit

Gelegentlich:	Ödem, Schmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Brustkorbbeschwerden, Arzneimittelunverträglichkeit, Gefühl der Zerrahrenheit, Schmerzen an der Infusionsstelle, Phlebitis an der Infusionsstelle, Thrombose an der Infusionsstelle, Schleimhautentzündung
Selten:	Zungenödem, Gesichtsödem
<b>Untersuchungen</b>	
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, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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-14 $\alpha$ -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.

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

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

EUCAST-ECOFF-Werte:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

Derzeit liegen nur unzureichende Daten vor, um klinische Grenzwerte für *Aspergillus* spp. festzulegen. Die ECOFF-Werte sind nicht mit den klinischen Grenzwerten gleichzusetzen.

## Grenzwerte (Breakpoints)

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

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

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

## Kombination mit anderen Antimykotika

Die kombinierte Anwendung von Antimykotika dürfte die Wirksamkeit von Posaconazol oder der anderen Therapien nicht vermindern; es liegt jedoch derzeit kein klinischer Nachweis vor, der einen zusätzlichen Nutzen einer Kombinationstherapie belegt.

## Klinische Erfahrungswerte

### Zusammenfassung der 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 Patientenpopulation 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: Gesamt mortalität an Tag 42 und Tag 84 in der ITT- und FAS-Population

Population	Posaconazol		Voriconazol		Unterschied* (95 % KI)
	N	n (%)	N	n (%)	
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

Population	Posaconazol		Voriconazol		Unterschied* (95 % KI)
	N	Erfolg (%)	N	Erfolg (%)	
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 eingestuftes 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 %)	
<b>Erfolg nach Spezies</b>				
Alle mykologisch gesicherten <i>Aspergillus</i> spp. <sup>3</sup>	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 %)

<sup>3</sup>Einschließlich weniger bekannter oder unbekannter Spezies.

#### *Fusarium* spp.

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

#### *Chromoblastomykose/Myzetom*

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

#### *Kokzidioidomykose*

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

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

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

Bei Studie 316 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit Posaconazol-Suspension zum Einnehmen (200 mg dreimal täglich) versus Fluconazol Kapseln (400 mg einmal täglich) bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantat-Empfängern mit Graft-versus-Host-Syndrom (GVHD). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher



IFIs in Woche 16 nach Randomisierung, die durch ein unabhängiges, verblindetes externes Expertengremium bestimmt wurde. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher IFIs während des Therapie-Zeitraums (erste bis letzte Dosis der Studienmedikation + 7 Tage). Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (377/600, [63 %]) hatte bei Studienbeginn eine akute GVHD vom Schweregrad 2 oder 3 oder eine chronische extensive (195/600, [32,5 %]) GVHD. Die mittlere Therapiedauer betrug 80 Tage für Posaconazol und 77 Tage für Fluconazol.

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

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

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

316 <sup>d</sup>	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 ( $t_{1/2}$ ) von 27 Stunden und einer mittleren Clearance von 7,3 l/Stunde langsam eliminiert. Nach der Gabe von  $^{14}\text{C}$ -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)

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

Die populationspharmakokinetische Analyse von Posaconazol bei den Patienten legt nahe, dass ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Nierenfunktionsstörungen sowie die Erkrankung (Prophylaxe

oder Behandlung) keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Pharmakokinetik von Posaconazol haben.

#### Kinder (< 18 Jahre)

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 <sub>0-24 Stunden</sub> (ng·h/ml)	C <sub>av</sub> * (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> † (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<sub>0-24 Stunden</sub> = Bereich unterhalb der Plasmakonzentration-Zeitkurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 Std.; C<sub>max</sub> = maximale beobachtete Konzentration; C<sub>min</sub> = minimale beobachtete Plasmakonzentration; T<sub>max</sub> = Zeitpunkt der maximalen beobachteten Konzentration; CL/F = scheinbare Clearance im ganzen Körper  
\* C<sub>av</sub> = zeitlich gemittelte Konzentrationen (z. B. AUC<sub>0-24 Stunden</sub>/24h)  
† 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<sub>av</sub>) von etwa 1.200 ng/ml und C<sub>av</sub> ≥ 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<sub>av</sub> ≥ 500 ng/ml bei 90 % der pädiatrischen Patienten, die mindestens 40 kg wiegen, vorher, nachdem diese die Erwachsenen dosierung 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 ( $\geq 65$  Jahre alten) Patienten vergleichbar; allerdings ist die  $C_{av}$  bei Hochbetagten ( $\geq 80$  Jahre) um 11 % erhöht. Daher ist angeraten, hochbetagte Patienten ( $\geq 80$  Jahre) eng auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Die Pharmakokinetik von Posaconazol-Tabletten ist bei jungen und älteren ( $\geq 65$  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 ( $n = 18$ ,  $Cl_{Cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup>) 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 ( $t_{1/2}$ ) war in den entsprechenden Gruppen von ca. 27 Stunden auf bis zu ~43 Stunden verlängert. Für Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen, jedoch wird aufgrund möglicher höherer Plasmaspiegel zur Vorsicht geraten.

Ähnliche Empfehlungen gelten für Posaconazol 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  $\geq 3$  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-Laktatlösung
Glucose 5 % Infusionslösung mit Ringer-Laktatlösung
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 Endkonzentration (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**

{Monat JJJJ}

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Dieses Arzneimittel enthält 47 mg Sorbitol (E 420) pro ml.

Dieses Arzneimittel enthält 7 mg Propylenglycol (E 1520) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißliches bis gelbes Pulver.

Das Lösungsmittel ist eine trübe, farblose Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Pilzkrankungen bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

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

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

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

- Patienten, die eine Remissions-induzierende Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischen Syndromen (MDS) erhalten, die erwartungsgemäß zu einer längerfristigen Neutropenie führt, und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzkrankungen besteht;

- Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), die eine Hochdosis-Immunsuppressions-Therapie bei einem Graft-versus-Host-Syndrom (GVHD) erhalten und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzerkrankungen besteht.

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

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

#### Dosierung

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

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

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

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

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

An Tag 1 wird die empfohlene Dosis zweimal gegeben.

Nach Tag 1 wird die empfohlene Dosis einmal täglich gegeben.

*Dauer der Therapie*

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

Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom sollte die Prophylaxe mit Noxafil mehrere Tage vor dem erwarteten Auftreten einer Neutropenie starten und über 7 Tage fortgesetzt werden, nachdem die Neutrophilenzahl über 500 Zellen pro mm<sup>3</sup> angestiegen ist. Die Dauer der Behandlung basiert auf der Erholung von einer Neutropenie oder Immunsuppression.

### Besondere Bevölkerungsgruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

#### Zum Einnehmen

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

Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen muss mit den mitgelieferten Spritzen mit eingekerbter Spitze angewendet werden. Für weitere Details zur Zubereitung und Anwendung des magensaftresistenten Pulvers und Lösungsmittels zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, siehe Abschnitt 6.6 und Gebrauchsanweisung.

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Gleichzeitige Anwendung mit Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Überempfindlichkeit

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

##### Hepatotoxizität

Hepatische Reaktionen (z. B. ein leichter bis mäßiger Anstieg der Werte für ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und/oder klinische Hepatitis) wurden unter der Therapie mit Posaconazol beschrieben. Erhöhte Leberfunktionswerte waren nach Absetzen der Therapie im Allgemeinen reversibel und normalisierten sich in einigen Fällen ohne Therapieunterbrechung. Selten wurde über schwerere hepatische Reaktionen mit letalem Ausgang berichtet. Posaconazol ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung und der Möglichkeit höherer Posaconazol-Plasmaspiegel bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

##### Überwachung der Leberfunktion

Leberfunktionstests sind zu Beginn und während der Posaconazol-Therapie durchzuführen. Patienten, bei denen es im Verlauf der Therapie mit Posaconazol zu einer Veränderung der Leberfunktionswerte kommt, müssen routinemäßig hinsichtlich des Auftretens einer schwereren Leberschädigung überwacht werden. Zur Beurteilung müssen Leberfunktionstests (insbesondere zur Bestimmung von Leberfunktionswerten und Bilirubin) durchgeführt werden. Ein Absetzen von Posaconazol ist zu erwägen, wenn klinische Anzeichen und Symptome auf die Entwicklung einer Lebererkrankung hinweisen.

##### QTc-Verlängerung

Unter der Behandlung mit einigen Azol-Antimykotika kam es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls. Posaconazol darf nicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die CYP3A4-Substrate sind und von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Posaconazol darf bei Patienten mit proarrhythmischen Faktoren wie den Folgenden nur mit Vorsicht angewendet werden:

- angeborene oder erworbene QTc-Verlängerung
- Kardiomyopathie, insbesondere bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie
- bestehende symptomatische Arrhythmien
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (andere als die in Abschnitt 4.3 Genannten).

Vor und während der Therapie mit Posaconazol sind Elektrolytstörungen – insbesondere wenn Kalium-, Magnesium- oder Calciumspiegel betroffen sind – zu überwachen und gegebenenfalls zu korrigieren.

##### Arzneimittelwechselwirkungen

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

##### Midazolam und andere Benzodiazepine

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

### Vincristin-Toxizität

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

### Venetoclax-Toxizität

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

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

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

### Plasmakonzentrationen

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

### Gastrointestinale Dysfunktion

Für Patienten mit schwerer gastrointestinaler Dysfunktion (wie z. B. schwerem Durchfall) liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Patienten mit schwerem Durchfall oder Erbrechen sollten bezüglich Durchbruch-Pilzinfektionen engmaschig überwacht werden.

### Methyl-4-Parahydroxybenzoat und Propyl-4-Parahydroxybenzoat

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

### Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 47 mg Sorbitol (E 240) pro ml.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

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

### Propylenglycol

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

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Posaconazol

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

### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg einmal täglich) reduzierte die  $C_{\max}$  (maximale Plasmakonzentration) und die AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) von Posaconazol auf 57 % bzw. 51 %. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Rifabutin oder ähnlichen Induktoren (z. B. Rifampicin) ist zu vermeiden, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko. Zum Einfluss von Posaconazol auf die Rifabutin-Plasmaspiegel siehe auch Informationen weiter unten.

### *Efavirenz*

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

### *Fosamprenavir*

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

### *Phenytoin*

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

### *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer*

Es wurden keine klinisch relevanten Wirkungen beobachtet, wenn Posaconazol-Tabletten gleichzeitig mit Antazida, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmern angewendet wurden. Es ist keine Dosisanpassung der Posaconazol-Tabletten erforderlich, wenn Posaconazol-Tabletten zusammen mit Antazida, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmern angewendet werden.

### Wirkungen von Posaconazol auf andere Arzneimittel

Posaconazol ist ein potenter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten kann zu stark erhöhten Expositionen gegenüber CYP3A4-Substraten führen, wie durch die Wirkungen auf Tacrolimus, Sirolimus, Atazanavir und Midazolam nachfolgend beispielhaft beschrieben. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol mit CYP3A4-Substraten, die intravenös angewendet werden, und die Dosis des CYP3A4-Substrats ist unter Umständen zu reduzieren. Wird Posaconazol gleichzeitig mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten angewendet, bei denen ein Anstieg der Plasmakonzentrationen mit inakzeptablen Nebenwirkungen verbunden sein kann, so sind die Plasmakonzentrationen des CYP3A4-Substrats und/oder die Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen und die Dosis ist nach Bedarf anzupassen. Mehrere der Interaktionsstudien wurden mit gesunden Probanden durchgeführt, bei denen eine höhere Exposition gegenüber Posaconazol auftritt, verglichen mit Patienten, die dieselbe Dosis erhielten. Die Auswirkung von Posaconazol auf CYP3A4-Substrate könnte bei Patienten etwas geringer sein als bei gesunden Probanden beobachtet, und es sind Unterschiede zwischen den Patienten aufgrund der unterschiedlichen Posaconazolexposition bei Patienten zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol kann die Wirkung auf die Plasmaspiegel der CYP3A4-Substrate auch bei einem einzigen Patienten variieren.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin oder Chinidin ist kontraindiziert. Eine gleichzeitige Anwendung kann zu einem Anstieg

der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel und dadurch zu einer QTc-Verlängerung und in seltenen Fällen zum Auftreten von Torsade de Pointes führen (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Mutterkornalkaloide*

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

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

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

#### *Vinca-Alkaloide*

Die meisten Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) sind CYP3A4-Substrate. Die gleichzeitige Anwendung von Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, mit Vincristin wurde mit schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4). Posaconazol kann die Plasmakonzentrationen von Vinca-Alkaloiden erhöhen, was zu Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann. Daher sollten Azol-Antimykotika, einschließlich Posaconazol, bei gleichzeitiger Anwendung von Vinca-Alkaloiden, einschließlich Vincristin, den Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternative Antimykotika-Therapie zur Verfügung steht.

#### *Rifabutin*

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

#### *Sirolimus*

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

#### *Ciclosporin*

Bei herztransplantierten Patienten, die Ciclosporin in konstanter Dosierung erhielten, erhöhte die einmal tägliche Gabe von 200 mg Posaconazol-Suspension zum Einnehmen die Ciclosporin-Konzentrationen und machte Dosisreduktionen erforderlich. In klinischen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde über Fälle erhöhter Ciclosporin-Spiegel, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich Nephrotoxizität, führten sowie über einen tödlich verlaufenen Fall



einer Leukoenzephalopathie berichtet. Bei der Einleitung der Therapie mit Posaconazol bei Patienten, die bereits Ciclosporin erhalten, ist die Dosis von Ciclosporin zu reduzieren (z. B. auf etwa drei Viertel der aktuellen Dosis). Danach sollten die Ciclosporin-Spiegel im Blut bei gleichzeitiger Anwendung und beim Absetzen der Therapie mit Posaconazol sorgfältig kontrolliert und die Ciclosporin-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

#### *Tacrolimus*

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

#### *HIV-Proteaseinhibitoren*

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

#### *Midazolam und andere durch CYP3A4 metabolisierte Benzodiazepine*

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

#### *Calciumantagonisten, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin)*

Während der gleichzeitigen Anwendung von Posaconazol wird eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen und Toxizität in Zusammenhang mit Calciumantagonisten empfohlen. Eine Dosisanpassung von Calciumantagonisten kann erforderlich sein.

#### *Digoxin*

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

### Sulfonylharnstoffe

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

### Tretinoin (Synonyme: all-trans-Retinsäure oder ATRA)

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

### Venetoclax

Im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Venetoclax 400 mg erhöhte die gleichzeitige Anwendung von 300 mg Posaconazol (ein starker 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 (3,4-Faches einer 300-mg-Tablette basierend auf Steady-State-Plasmakonzentrationen bei Patienten) oder weiblichen Ratten bei einer Dosis bis zu 45 mg/kg (2,6-Faches einer 300-mg-Tablette basierend auf Steady-State-Plasmakonzentrationen bei Patienten). Es liegen keine klinischen Erfahrungen in Bezug auf den Einfluss von Posaconazol auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Häufig:	Neutropenie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Eosinophilie, Lymphadenopathie, Milzinfarkt
Selten:	hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, Koagulopathie, Blutung
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich:	allergische Reaktion
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktion
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Selten:	Nebenniereninsuffizienz, Gonadotropin-Abfall im Blut, Pseudoaldosteronismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig:	Störung des Elektrolythaushalts, Anorexie, Appetitverlust, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Gelegentlich:	Hyperglykämie, Hypoglykämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich:	abnorme Träume, Verwirrheitszustand, Schlafstörung
Selten:	Psychose, Depression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Parästhesien, Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung
Gelegentlich:	Konvulsionen, Neuropathie, Hypästhesie, Tremor, Aphasie, Schlaflosigkeit
Selten:	zerebrovaskuläres Ereignis, Enzephalopathie, periphere Neuropathie, Synkope
<b>Augenerkrankungen</b>	

Gelegentlich:	verschwommenes Sehen, Photophobie, verminderte Sehschärfe
Selten:	Doppeltsehen, Gesichtsfeldausfall (Skotom)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Selten:	vermindertes Hörvermögen
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	langes QT-Syndrom <sup>§</sup> , abnormes Elektrokardiogramm <sup>§</sup> , Palpitationen, Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie
Selten:	Torsade de Pointes, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Tachykardie, Herz- und Atemstillstand, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hypertonie
Gelegentlich:	Hypotonie, Vaskulitis
Selten:	Lungenembolie, tiefe Venenthrombose
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich:	Husten, Nasenbluten, Schluckauf, Nasensekretstauung, Pleuraschmerz, Tachypnoe
Selten:	pulmonale Hypertonie, interstitielle Pneumonie, Pneumonitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
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
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
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
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich:	Mundulzera, Alopezie, Dermatitis, Erythema, Petechien
Selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, vesikulärer Ausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schmerz in einer Extremität
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich:	akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Kreatinin im Blut erhöht

Selten:	renal-tubuläre Azidose, interstitielle Nephritis
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Gelegentlich:	Menstruationsstörungen
Selten:	Schmerzen in der Brustdrüse
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig:	Pyrexie (Fieber), Asthenie, Müdigkeit
Gelegentlich:	Ödem, Schmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Brustkorbbeschwerden, Arzneimittelunverträglichkeit, Gefühl der Zerfahrenheit, Schleimhautentzündung
Selten:	Zungenödem, Gesichtsoedem
<b>Untersuchungen</b>	
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 der Posaconazol-Suspension zum Einnehmen wurde über schwere Leberschädigung mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

### Wirkmechanismus

Posaconazol hemmt das Enzym Lanosterol-14 $\alpha$ -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.

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

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

EUCAST-ECOFF-Werte:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

Derzeit liegen nur unzureichende Daten vor, um klinische Grenzwerte für *Aspergillus* spp. festzulegen. Die ECOFF-Werte sind nicht mit den klinischen Grenzwerten gleichzusetzen.

### Grenzwerte (Breakpoints)

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

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

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

### Kombination mit anderen Antimykotika

Die kombinierte Anwendung von Antimykotika dürfte die Wirksamkeit von Posaconazol oder der anderen Therapien nicht vermindern; es liegt jedoch derzeit kein klinischer Nachweis vor, der einen zusätzlichen Nutzen einer Kombinationstherapie belegt.

## Klinische Erfahrungswerte

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

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

### Kinder und Jugendliche

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

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

Es liegen keine Daten vor.

### Auswertung des Elektrokardiogramms

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Absorption

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

Es ist, ausgehend von der Ähnlichkeit zu den magensaftresistenten Tabletten, nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von magensaftresistentem Posaconazol-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen oder die

Motilität des Magens beeinflussen, signifikante Auswirkungen auf die pharmakokinetische Exposition von Posaconazol hat.

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

#### Verteilung

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

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

#### Biotransformation

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

#### Elimination

Posaconazol wird langsam eliminiert mit einer mittleren Clearance von 4,7 l/h (3,9 % RSE) entsprechend einer Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 24 Stunden basierend auf einer Populations-PK-Modellierung an pädiatrischen Studienteilnehmern, die die IV oder PFS Darreichungsform erhielten. Nach Gabe von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Posaconazol wurde die Radioaktivität hauptsächlich im Stuhl nachgewiesen (77 % der radiomarkierten Dosis), wovon der Hauptbestandteil die Muttersubstanz war (66 % der radiomarkierten Dosis). Die renale Clearance spielt bei der Elimination nur eine untergeordnete Rolle, 14 % der radiomarkierten Dosis werden im Urin ausgeschieden (< 0,2 % der radiomarkierten Dosis ist Muttersubstanz). Die Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei pädiatrischen Studienteilnehmern, die die PFS Darreichungsform einmal täglich erhielten (zweimal täglich an Tag 1), bis Tag 7 erreicht.

#### Pharmakokinetische Eigenschaften bei bestimmten Bevölkerungsgruppen

##### *Kinder (< 18 Jahre)*

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

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

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



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

In einer nicht-klinischen Studie, in der sehr jungen Hunden Posaconazol intravenös verabreicht wurde (verabreicht im Alter von 2-8 Wochen), wurde eine Zunahme des Auftretens von Hirnventrikelvergrößerungen bei den behandelten Hunden im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. In der anschließenden 5-monatigen behandlungsfreien Zeit wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit von Hirnventrikelvergrößerungen bei den behandelten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet.

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

In einer pharmakologischen Sicherheitsstudie an Affen, in der die Toxizität bei wiederholter Gabe untersucht wurde, sah man keine Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm, einschließlich QT- und QTc-Intervall, bei maximalen Plasmakonzentrationen, die 8,5-fach höher lagen als die Konzentrationen, die man bei therapeutischen Dosen beim Menschen erhält. In einer pharmakologischen Sicherheitsstudie an Ratten, in der die Toxizität bei wiederholter Gabe untersucht wurde, ergaben Echokardiogramme keinen Hinweis auf eine kardiale Dekompensation, bei einer systemischen Exposition, die 2,1-fach höher lag als jene, die therapeutisch erreicht wird. Erhöhte systolische und arterielle Blutdruckwerte (bis zu 29 mmHg) wurden bei Ratten und Affen bei systemischer Exposition, die 2,1-fach bzw. 8,5-fach höher lag als jene, die man mit therapeutischen Dosen beim Menschen erreicht, beobachtet.

Bei Ratten wurden Studien zur Reproduktion sowie zur perinatalen und postnatalen Entwicklung durchgeführt. Bei einer Exposition, die geringer war als die unter therapeutischen Dosen beim Menschen erzielte Exposition, führte die Behandlung mit Posaconazol zu Skelettveränderungen und Missbildungen, Dystokie, Verlängerung der Gestationszeit, einer verminderten mittleren Größe der Nachkommen und reduzierter postnataler Lebensfähigkeit. Bei Kaninchen zeigte Posaconazol bei einer Exposition, die größer war als die unter therapeutischen Dosen erzielte Exposition, eine embryotoxische Wirkung. Wie auch bei anderen Antimykotika vom Azoltyp wurden diese Wirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit der therapiebedingten Wirkung auf die Steroidgenese zugeschrieben.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Pulver*

Hypromelloseacetatsuccinat

*Lösungsmittel*

Gereinigtes Wasser

Glycerol (E 422)

Methyl-4-Parahydroxybenzoat (E 218)

Propyl-4-Parahydroxybenzoat

Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O

Citronensäure (E 330)

Xanthangummi (E 415)

Natriumcitrat (E 331)

Saccharin-Natrium (E 954)

mikrokristalline Cellulose

Carmellose-Natrium

Carrageen Calciumsulfat Trinatriumphosphat (E 407)

Sorbitol-Lösung (E 420)

Kaliumsorbat (E 202)

Aroma Beere-Citrus süß, enthält Propylenglycol (E 1520), Wasser, natürliches und künstliches Aroma  
Schaumverhinderungsemulsion Af, enthält Propylenglycol (E 1520), Octamethylcyclotetrasiloxan,  
Decamethyl-Cyclopentasiloxan und Poly(oxy-1,2-ethanediyl), .alpha.-(1-oxooctadecyl)-.omega.-hydroxy

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Nach Rekonstitution: 30 Minuten.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zur Aufbewahrung nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

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

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

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

Jeder Beutel zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Posaconazol, welches in 9 ml Lösungsmittel zu suspendieren ist, um insgesamt 10 ml Suspension mit einer Endkonzentration von etwa 30 mg pro ml zu erhalten.

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

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

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

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

\*PVC – Polyvinylchlorid

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

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

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/05/320/005

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Oktober 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

{Monat JJJ}

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), die für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Organon Heist bv, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgien

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noxafil 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen  
Posaconazol

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 40 mg Posaconazol.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch flüssige Glucose, Natriumbenzoat (E211), Benzylalkohol, Propylenglycol (E1520).  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine Flasche enthält 105 ml Suspension zum Einnehmen.  
Messlöffel

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Einnahme gut schütteln.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**Noxafil Suspension zum Einnehmen und Noxafil Tabletten sind NICHT austauschbar.**

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verw. bis

Das Arzneimittel ist vier Wochen nach Anbruch der Flasche zu entsorgen. Anbruchdatum: \_\_\_\_\_

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/320/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Noxafil Suspension zum Einnehmen

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Noxafil 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen  
Posaconazol

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml der Suspension enthält 40 mg Posaconazol.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch flüssige Glucose, Natriumbenzoat (E211), Benzylalkohol, Propylenglycol (E1520).  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

105 ml  
Suspension zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**Vor der Einnahme gut schütteln.**  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verw.bis  
Nach 4 Wochen verwerfen. Anbruchdatum: \_\_\_\_\_

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/320/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noxafil 100 mg magensaftresistente Tabletten  
Posaconazol

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede magensaftresistente Tablette enthält 100 mg Posaconazol.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

24 magensaftresistente Tabletten  
96 magensaftresistente Tabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**Noxafil Suspension zum Einnehmen und Noxafil Tabletten sind NICHT austauschbar.**

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Verw. bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/320/002 24 Tabletten  
EU/1/05/320/003 96 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

noxafil tabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Noxafil 100 mg magensaftresistente Tabletten  
Posaconazol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

EXP  
Verw.bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot  
Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noxafil 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Posaconazol

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung nach Verdünnen.  
Durchstechflasche zur Einmalanwendung.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Verw. bis



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/05/320/004 1 Durchstechflasche

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Noxafil 300 mg steriles Konzentrat  
Posaconazol  
Intravenöse Anwendung nach Verdünnen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Siehe Packungsbeilage

**3. VERFALLDATUM**

EXP  
Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot  
Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (MIT BLUE BOX)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

#### 2. WIRKSTOFF(E)

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die rekonstituierte Suspension enthält Methyl-4-Parahydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-Parahydroxybenzoat, Propylenglycol (E 1520) und Sorbitol-Lösung (E 420). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Dieser Umkarton enthält eine Packung (Packung 1) mit: 8 Beuteln, zwei 3-ml- und zwei 10-ml-Spritzen mit eingekerbter Spitze, zwei Mischbecher, eine Flasche mit Lösungsmittel und einen Flaschenadapter; sowie eine Packung (Packung 2) mit: zusätzlichen sechs 3-ml- und sechs 10-ml-Spritzen mit eingekerbter Spitze.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist NICHT mit Noxafil Suspension zum Einnehmen austauschbar.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**Nach Rekonstitution: Die magensaftresistente Suspension zum Einnehmen muss innerhalb von 30 Minuten angewendet werden.**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/320/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

noxafil 300 mg pulver zur herstellung einer suspension zum einnehmen

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**INNERER UMKARTON – Packung 1 (von 2) (Ohne Blue Box)**  
**NOXAFIL 300 mg magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

#### **Packung 1 (von 2)**

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die rekonstituierte Suspension enthält Methyl-4-Parahydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-Parahydroxybenzoat, Propylenglycol (E 1520) und Sorbitol-Lösung (E 420). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Diese Packung enthält: 8 Beutel, zwei 3-ml- und zwei 10-ml-Spritzen mit eingekerbter Spitze, zwei Mischbecher, eine Flasche mit Lösungsmittel und einen Flaschenadapter.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage und Broschüre beachten.  
Zum Einnehmen

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**Noxafil magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist NICHT mit Noxafil Suspension zum Einnehmen austauschbar.**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nach Rekonstitution muss die magensaftresistente Suspension zum Einnehmen innerhalb von 30 Minuten angewendet werden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/320/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

noxafil 300 mg pulver zur herstellung einer suspension zum einnehmen

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**BEUTEL Etikett für Noxafil 300 mg magensaftresistentes Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Noxafil 300 mg magensaftresistentes Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Posaconazol

zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage und Broschüre beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

MSD



## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

**Etikett für die Flasche mit dem LÖSUNGSMITTEL zur Verwendung mit Noxafil 300 mg magensaftresistentem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für Noxafil

### 2. WIRKSTOFF(E)

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Methyl-4-Parahydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-Parahydroxybenzoat, Propylenglycol (E 1520) und Sorbitol-Lösung (E 420). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

473 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

**Vor Anwendung gut schütteln.**  
Packungsbeilage und Broschüre beachten.  
Zum Einnehmen

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Verw. bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

### 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/320/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNERER UMKARTON (Ohne Blue Box) – Packung 2 (von 2)**

**ZUSÄTZLICHE SPRITZEN zur Verwendung mit Noxafil magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nur zur Verwendung mit dem Kit **Noxafil 300 mg** magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**Packung 2 (von 2)**

**2. WIRKSTOFF(E)**

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Diese Packung enthält einzeln verpackt sechs 3-ml- und sechs 10-ml-Dosierspritzen mit eingekerbter Spitze

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/320/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Lesen Sie die Broschüre mit der Gebrauchsanweisung, die im Noxafil 300 mg magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Kit enthalten ist.

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nicht zutreffend.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Noxafil 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Posaconazol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Noxafil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Noxafil beachten?
3. Wie ist Noxafil einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Noxafil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Noxafil und wofür wird es angewendet?

Noxafil enthält einen Wirkstoff, der Posaconazol genannt wird. Er gehört zur Gruppe der so genannten „Antimykotika“. Er wird zur Vorbeugung und Behandlung einer Vielzahl von verschiedenen Pilzinfektionen verwendet.

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es einige Pilzarten, die beim Menschen Infektionen verursachen können, abtötet oder deren Wachstum hemmt.

Noxafil kann bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Arten von Pilzinfektionen angewendet werden, wenn andere Antimykotika nicht gewirkt haben oder Sie diese absetzen mussten:

- Infektionen, verursacht durch Pilze der *Aspergillus*-Familie, die sich während einer antimykotischen Behandlung mit Amphotericin B oder Itraconazol nicht gebessert haben oder wenn diese Medikamente abgesetzt werden mussten;
- Infektionen, verursacht durch Pilze der *Fusarium*-Familie, die sich während einer Behandlung mit Amphotericin B nicht gebessert haben oder wenn Amphotericin B abgesetzt werden musste;
- Infektionen, verursacht durch Pilze, die Zustände, bekannt unter dem Namen „Chromoblastomykose“ und „Myzetom“, verursachen, die sich während einer Behandlung mit Itraconazol nicht gebessert haben oder wenn Itraconazol abgesetzt werden musste;
- Infektionen verursacht durch Pilze genannt *Coccidioides*, die sich während einer Behandlung mit einem oder mehreren der Arzneimittel Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol nicht gebessert haben oder wenn diese Arzneimittel abgesetzt werden mussten;
- Nicht vorbehandelte Infektionen im Mund- oder Rachenraum (bekannt als „Soor“), verursacht durch *Candida* genannte Pilze.

Dieses Arzneimittel kann auch, um Pilzinfektionen vorzubeugen, bei Erwachsenen eingesetzt werden, die ein hohes Risiko haben, eine Pilzinfektion zu entwickeln, wie z. B.:

- Patienten, deren Immunsystem aufgrund einer Chemotherapie gegen „akute myeloische Leukämie“ (AML) oder „myelodysplastische Syndrome“ (MDS) geschwächt ist

- Patienten, die eine „Hochdosis-Immunsuppressionstherapie“ im Anschluss an eine „hämatopoetische Stammzelltransplantation“ (HSZT) erhalten.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Noxafil beachten?

### Noxafil darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Posaconazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin, Chinidin oder Arzneimittel anwenden, die „Mutterkornalkaloide“ wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin enthalten oder wenn Sie ein „Statin“ wie Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin einnehmen.
- wenn Sie gerade begonnen haben, Venetoclax einzunehmen, oder Ihre Venetoclax-Dosis langsam erhöht wird, um eine *chronische lymphatische Leukämie* (CLL; eine Art von Blutkrebs) zu behandeln.

Nehmen Sie Noxafil nicht ein, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft. Fragen Sie vor der Einnahme von Noxafil bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Beachten Sie im unten stehenden Abschnitt „Einnahme von Noxafil zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weitere Informationen zu Angaben über weitere Arzneimittel, die mit Noxafil in Wechselwirkung treten können.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Noxafil einnehmen, wenn:

- bei Ihnen jemals Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol oder Voriconazol aufgetreten sind.
- Sie Leberprobleme haben oder jemals hatten. Unter Umständen benötigen Sie dann Blutuntersuchungen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel.
- bei Ihnen schwere Durchfälle oder Erbrechen auftreten, da diese die Wirksamkeit dieses Arzneimittels herabsetzen können.
- Sie eine veränderte Herzrhythmus-Kurve (EKG) haben, die auf ein Problem hinweist, das „langes QTc-Intervall“ genannt wird.
- Sie eine Herzmuskelschwäche oder Herzinsuffizienz haben.
- Sie sehr langsamen Herzschlag haben.
- Sie Herzrhythmusstörungen haben.
- die Blutspiegel von Kalium, Magnesium oder Calcium gestört sind.
- Sie Vincristin, Vinblastin oder andere als „Vinca-Alkaloide“ bezeichnete Arzneimittel im Rahmen einer Krebsbehandlung erhalten.
- Sie Venetoclax einnehmen (ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Noxafil einnehmen, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Wenn Sie während der Einnahme von Noxafil schweren Durchfall oder Erbrechen (Übelkeit) entwickeln, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, da dies dazu führen kann, dass es nicht ausreichend wirkt. Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen.

### Kinder

Noxafil Suspension zum Einnehmen ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (17 Jahre und jünger) vorgesehen.

### **Einnahme von Noxafil zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

### **Nehmen Sie Noxafil nicht ein, wenn Sie einen der folgenden Arzneistoffe einnehmen:**

- Terfenadin (zur Behandlung von Allergien)
- Astemizol (zur Behandlung von Allergien)
- Cisaprid (zur Behandlung bei Magenproblemen)
- Pimozid (zur Behandlung von Symptomen des Tourette-Syndroms und von Geisteskrankheiten)
- Halofantrin (zur Behandlung von Malaria)
- Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).

Noxafil kann die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöhen, was zu sehr schweren Herzrhythmusstörungen führen kann.

- Arzneimittel, die „Mutterkornalkaloide“ wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin (zur Behandlung von Migräne) enthalten. Noxafil kann die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöhen, was zu einer starken Abnahme der Blutversorgung von Ihren Fingern oder Zehen und damit zu deren Schädigung führen kann.
- Ein „Statin“ wie z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin, das zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten eingesetzt wird.
- Venetoclax, wenn es zu Beginn der Behandlung einer Art von Krebs, der *chronischen lymphatischen Leukämie* (CLL), eingesetzt wird.

Nehmen Sie Noxafil nicht ein, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### Andere Arzneimittel

Bitte beachten Sie die oben stehende Liste der Arzneimittel, die Sie nicht zusammen mit Noxafil einnehmen dürfen. Neben den oben genannten Arzneimitteln gibt es weitere Arzneimittel, die ein Risiko für Herzrhythmusstörungen bergen, das noch höher sein kann, wenn die Arzneimittel zusammen mit Noxafil eingenommen werden. Stellen Sie sicher, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie anwenden (verschreibungspflichtige oder nicht verschreibungspflichtige).

Bestimmte Arzneimittel können das Nebenwirkungsrisiko von Noxafil durch Anstieg der Menge von Noxafil im Blut erhöhen.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Noxafil herabsetzen, indem sie die Menge an Noxafil im Blut vermindern:

- Rifabutin und Rifampicin (zur Behandlung bestimmter Infektionen). Wenn Sie bereits mit Rifabutin behandelt werden, werden Sie einen Bluttest benötigen und auf einige mögliche Nebenwirkungen von Rifabutin achten müssen.
- Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Primidon (zur Behandlung oder Vorbeugung von epileptischen Anfällen).
- Efavirenz und Fosamprenavir, zur Behandlung von HIV-Infektionen.
- Arzneimittel, die zur Absenkung der Magensäure angewendet werden wie Cimetidin und Ranitidin oder Omeprazol und ähnliche Arzneimittel, sogenannte Protonenpumpen-Hemmer.

Noxafil kann möglicherweise das Nebenwirkungsrisiko einiger anderer Arzneimittel durch Anstieg ihrer Mengen im Blut erhöhen. Hierzu gehören:

- Vincristin, Vinblastin und andere „Vinka-Alkaloide“ (zur Behandlung von Krebs)
- Venetoclax (zur Behandlung von Krebs)
- Ciclosporin (zur Anwendung während oder nach einer Transplantation)
- Tacrolimus und Sirolimus (zur Anwendung während oder nach einer Transplantation)
- Rifabutin (zur Behandlung bestimmter Infektionen)



- Arzneimittel zur Behandlung von HIV, sogenannte Proteaseinhibitoren (einschließlich Lopinavir und Atazanavir, die zusammen mit Ritonavir angewendet werden)
- Midazolam, Triazolam, Alprazolam oder andere „Benzodiazepine“ (Beruhigungs- oder Muskelentspannungsmittel)
- Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin oder andere „Calciumkanalblocker“ (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzinsuffizienz)
- Glipizid oder andere „Sulfonylharnstoffe“ (zur Behandlung von hohem Blutzucker)
- Tretinoin, auch all-trans-Retinsäure (ATRA) genannt (zur Behandlung bestimmter Arten von Blutkrebs).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Noxafil einnehmen, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind.

### **Einnahme von Noxafil zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Um die Resorption von Posaconazol zu verbessern, sollte es, wann immer möglich, während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit oder einem Nahrungsergänzungsmittel-Getränk eingenommen werden (siehe Abschnitt 3. „Wie ist Noxafil einzunehmen?“). Es liegen keine Informationen zur Wirkung von Alkohol auf Posaconazol vor.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Anwendung von Noxafil Ihren Arzt um Rat.

Nehmen Sie Noxafil nicht ein, wenn Sie schwanger sind, außer Ihr Arzt hat Sie hierzu angewiesen.

Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung während der Einnahme dieses Arzneimittels anwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit Noxafil schwanger werden, setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Während der Behandlung mit Noxafil dürfen Sie nicht stillen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass geringe Mengen in die Muttermilch übertreten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie können sich schwindelig oder schläfrig fühlen oder verschwommen sehen, wenn Sie Noxafil einnehmen. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen. Treten diese Umstände ein, so führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen und kontaktieren Sie Ihren Arzt.

### **Noxafil enthält Glucose**

Noxafil enthält etwa 1,75 g Glucose in 5 ml der Suspension. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

### **Noxafil enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml Suspension, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **Noxafil enthält Natriumbenzoat**

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natriumbenzoat (E 211) pro 5 ml Suspension.

### **Noxafil enthält Benzylalkohol**

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,25 mg Benzylalkohol pro 5 ml Suspension. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

### **Noxafil enthält Propylenglycol**

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 24,75 mg Propylenglycol (E 1520) pro 5 ml Suspension.

### 3. Wie ist Noxafil einzunehmen?

Wechseln Sie nicht zwischen Noxafil Suspension zum Einnehmen und Noxafil Tabletten oder Noxafil magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ohne vorher mit Ihrem Arzt oder Apotheker zu sprechen, weil dies zu einer unzureichenden Wirksamkeit oder zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führen könnte.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Ihr Ansprechen auf die Behandlung und Ihren Gesundheitszustand überwachen, um die Dauer der Einnahme von Noxafil zu bestimmen und um zu entscheiden, ob eine Änderung Ihrer täglichen Dosis notwendig ist.

Die unten stehende Tabelle führt die empfohlene Dosis und Behandlungsdauer abhängig vom Typ der Infektion, die bei Ihnen vorliegt, auf und kann individuell für Sie durch Ihren Arzt angepasst werden. Passen Sie Ihre Dosis nicht eigenmächtig an oder ändern Sie nicht Ihr Dosierungsschema, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

Wann immer möglich ist Posaconazol während einer oder unmittelbar nach einer Nahrungsaufnahme bzw. einem Nahrungsergänzungsmittel-Getränk einzunehmen.

<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Empfohlene Dosis und Behandlungsdauer</b>
Behandlung unempfindlicher Pilzinfektionen ( <i>Invasive Aspergillose, Fusariose, Chromoblastomykose/Myzetom, Kokzidioidomykose</i> )	Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg (ein Messlöffel zu 5 ml) viermal täglich. Sofern von Ihrem Arzt empfohlen, können Sie alternativ 400 mg (zwei Messlöffel zu 5 ml) zweimal täglich einnehmen, vorausgesetzt, dass Sie beide Dosen während oder nach einer Mahlzeit bzw. einem Nahrungsergänzungsmittel-Getränk einnehmen können.
Erstbehandlung bei Soor	Nehmen Sie am ersten Behandlungstag 200 mg (ein Messlöffel zu 5 ml) einmal täglich. Nehmen Sie nach dem ersten Tag 100 mg (2,5 ml) einmal täglich.
Vorbeugung von schweren Pilzinfektionen	Nehmen Sie 200 mg (ein Messlöffel zu 5 ml) dreimal täglich.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Noxafil eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie befürchten, zu viel Noxafil eingenommen zu haben, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder an einen Angehörigen eines Gesundheitsberufs.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Noxafil vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken und folgen Sie dann dem gewohnten Rhythmus. Ist es jedoch fast Zeit für die nächste Dosis, so nehmen Sie diese zum vorgesehenen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

**Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, da Sie unter Umständen eine sofortige medizinische Behandlung benötigen:**

- Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall
- Anzeichen für Leberprobleme wie z. B. Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß, ungewöhnlich dunkler Urin oder heller Stuhl, Krankheitsgefühl ohne erkennbaren Grund, Magenprobleme, Appetitverlust oder ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, bei Blutttests nachgewiesener Anstieg von Leberenzymen
- Allergische Reaktion

### **Andere Nebenwirkungen**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

#### Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Bei Blutttests nachgewiesene Veränderung des Salzgehalts im Blut – Anzeichen umfassen Gefühle der Verwirrtheit oder Schwäche
- Ungewöhnliche Empfindungen der Haut wie z. B. Gefühllosigkeit, Kribbeln, Jucken, Kriechen, Stechen oder Brennen
- Kopfschmerzen
- Niedrige Kaliumspiegel – bei Blutttests nachgewiesen
- Niedrige Magnesiumspiegel – bei Blutttests nachgewiesen
- Hoher Blutdruck
- Appetitverlust, Magenschmerzen oder -verstimmung, Blähungen, Mundtrockenheit, Geschmacksveränderung
- Sodbrennen (brennendes, bis zum Hals aufsteigendes Gefühl im Brustkorb)
- Niedrige Werte der „Neutrophilen“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Neutropenie) – dies kann bei Ihnen die Wahrscheinlichkeit für Infektionen erhöhen und kann bei Blutttests nachgewiesen werden
- Fieber
- Schwächegefühl, Schwindel, Müdigkeit oder Schläfrigkeit
- Ausschlag
- Jucken
- Verstopfung
- Beschwerden im Mastdarmbereich

#### Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Blutarmut (Anämie) – Anzeichen umfassen Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Schwindel, Kurzatmigkeit oder blasses Aussehen und einen bei Blutttests nachgewiesenen, niedrigen Hämoglobinspiegel
- Bei Blutttests nachgewiesene, geringe Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie), was zu Blutungen führen kann
- Bei Blutttests nachgewiesene geringe Anzahl an „Leukozyten“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), wodurch Sie infektionsanfälliger werden können
- Hohe Spiegel an „Eosinophilen“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Eosinophilie) – dies kann bei Entzündungen auftreten
- Entzündungen der Blutgefäße
- Herzrhythmusstörungen
- Anfälle (Krämpfe)
- Nervenschädigung (Neuropathie)
- Herzrhythmusstörungen - nachgewiesen mittels EKG, Herzklopfen, langsamer oder schneller Herzschlag, hoher oder niedriger Blutdruck
- Niedriger Blutdruck

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), was zu schweren Magenschmerzen führen kann
- Unterbrochene Sauerstoffzufuhr zur Milz (Milzinfarkt) - was zu schweren Magenschmerzen führen kann
- Schwerwiegende Nierenprobleme - Anzeichen umfassen vermehrtes oder vermindertes Wasserlassen von farbverändertem Urin
- Hohe Kreatinin-Blutspiegel - bei Bluttests nachgewiesen
- Husten, Schluckauf
- Nasenbluten
- Starker stechender Schmerz im Brustkorb beim Einatmen (Pleuraschmerz)
- Lymphknotenschwellung (Lymphadenopathie)
- Vermindertes Empfindlichkeitsgefühl, insbesondere auf der Haut
- Tremor
- Hohe oder niedrige Blutzuckerwerte
- Verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit
- Haarausfall (Alopezie)
- Mundgeschwüre
- Schüttelfrost, allgemeines Unwohlsein
- Schmerzen, Rücken- oder Nackenschmerzen, Schmerzen in Armen oder Beinen
- Wasseransammlung (Ödem)
- Menstruationsstörungen (ungewöhnliche Blutungen aus der Scheide)
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Völlige oder teilweise Unfähigkeit zu sprechen
- Schwellung am Mund
- Ungewöhnliche Träume oder Schlafstörungen
- Koordinations- oder Gleichgewichtsstörungen
- Schleimhautentzündung
- Verstopfte Nase
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Beschwerden in der Brust
- Blähgefühl
- Schwache bis schwerwiegende Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe und Durchfall, üblicherweise durch Viren verursacht, Magenschmerzen
- Aufstoßen
- Unruhegefühl

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Pneumonie – Anzeichen umfassen Kurzatmigkeit und Produktion von verfärbtem Schleim
- Hoher Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge (pulmonale Hypertonie), was schwerwiegende Schäden an Lunge und Herz verursachen kann
- Störungen im Blut wie anormale Blutgerinnung oder verlängerte Blutungszeit
- Schwere allergische Reaktionen, einschließlich großflächiger blasiger Ausschlag und sich schälende Haut
- Psychische Probleme wie z. B. Hören von Stimmen oder Sehen von Dingen, die nicht vorhanden sind
- Ohnmacht
- Probleme beim Denken oder Sprechen, unkontrollierbare Zuckungen, insbesondere in den Händen
- Schlaganfall – Anzeichen umfassen Schmerz, Schwäche, Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Gliedmaßen
- Blinder oder dunkler Punkt im Gesichtsfeld
- Herzversagen oder Herzanfall, was zum Herzstillstand und zum Tod führen könnte, Herzrhythmusstörungen mit plötzlichem Tod

- Blutgerinnsel in den Beinen (tiefe Venenthrombose) – Anzeichen umfassen starke Schmerzen oder Schwellungen in den Beinen
- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) – Anzeichen umfassen Kurzatmigkeit oder Schmerzen beim Atmen
- Einblutungen im Magen oder Darm – Anzeichen umfassen Erbrechen von Blut oder Blut im Stuhl
- Darmblockade (Darmobstruktion), insbesondere im „Ileum“. Die Blockade wird den Abtransport des Darminhalts in untere Abschnitte des Darms verhindern – Anzeichen umfassen Blähgefühl, Erbrechen, starke Verstopfung, Appetitverlust und Krämpfe
- „Hämolytisches urämisches Syndrom“ – wenn rote Blutkörperchen aufplatzen (Hämolyse), was mit oder ohne Nierenversagen einhergehen kann
- „Panzytopenie“, niedriger Wert bei allen Blutzellen (rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen) – bei Bluttests nachgewiesen
- Große lilafarbene Hautverfärbungen (thrombotische thrombozytopenische Purpura)
- Schwellung des Gesichts oder der Zunge
- Depression
- Doppeltsehen
- Schmerzen in der Brust
- Fehlfunktion der Nebennieren – dies kann zu Schwäche, Müdigkeit, Appetitverlust und Hautverfärbung führen
- Fehlfunktion der Hirnanhangdrüse – dies kann zu niedrigen Blutspiegeln einiger Hormone führen, die einen Einfluss auf die Funktion der männlichen oder weiblichen Sexualorgane haben
- Probleme beim Hören
- Pseudoaldosteronismus, der zu hohem Blutdruck mit einem niedrigen Kaliumspiegel führt (bei Bluttests nachgewiesen)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Einige Patienten haben nach der Einnahme von Noxafil auch über Verwirrtheitsgefühl berichtet

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Noxafil aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht einfrieren.

Verbleibt Ihnen vier Wochen nach dem ersten Öffnen Suspension in der Flasche, so dürfen Sie diese nicht mehr einnehmen. Bringen Sie Flaschen mit nicht eingenommener Suspension zurück zu Ihrem Apotheker.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Noxafil enthält

- Der Wirkstoff in Noxafil ist: Posaconazol. Jeder Milliliter der Suspension zum Einnehmen enthält 40 Milligramm Posaconazol.
- Die sonstigen Bestandteile in der Suspension sind: Polysorbat 80, Simeticon, Natriumbenzoat (E211), Natriumcitrat-Dihydrat, Citronensäure-Monohydrat, Glycerol, Xanthangummi, flüssige Glucose, Titaniumdioxid (E171), künstliches Kirscharoma, das Benzylalkohol und Propylenglycol (E1520) enthält, und gereinigtes Wasser.

### Wie Noxafil aussieht und Inhalt der Packung

Noxafil ist eine weiße Suspension mit Kirscharoma zum Einnehmen. Es ist in Braunglasflaschen zu 105 ml erhältlich. Jede Flasche wird zusammen mit einem Messlöffel geliefert, mit dem die Suspension zum Einnehmen in Dosen von 2,5 ml und 5 ml abgemessen werden kann.

#### Pharmazeutischer Unternehmer

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

#### Hersteller

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <Monat JJJJ>.**

**Weitere Informationsquellen**

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



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Noxafil 100 mg magensaftresistente Tabletten

Posaconazol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Noxafil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Noxafil beachten?
3. Wie ist Noxafil einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Noxafil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Noxafil und wofür wird es angewendet?

Noxafil enthält einen Wirkstoff, der Posaconazol genannt wird. Er gehört zur Gruppe der so genannten „Antimykotika“. Er wird zur Vorbeugung und Behandlung einer Vielzahl von verschiedenen Pilzinfektionen verwendet.

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es einige Pilzarten, die beim Menschen Infektionen verursachen können, abtötet oder deren Wachstum hemmt.

Noxafil kann bei Erwachsenen zur Behandlung von Pilzinfektionen, verursacht durch Pilze der *Aspergillus*-Familie, angewendet werden.

Noxafil kann bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren, die mehr als 40 kg wiegen, zur Behandlung der folgenden Arten von Pilzinfektionen angewendet werden:

- Infektionen, verursacht durch Pilze der *Aspergillus*-Familie, die sich während einer antimykotischen Behandlung mit Amphotericin B oder Itraconazol nicht gebessert haben oder wenn diese Medikamente abgesetzt werden mussten;
- Infektionen, verursacht durch Pilze der *Fusarium*-Familie, die sich während einer Behandlung mit Amphotericin B nicht gebessert haben oder wenn Amphotericin B abgesetzt werden musste;
- Infektionen, verursacht durch Pilze, die Zustände, bekannt unter dem Namen „Chromoblastomykose“ und „Myzetom“, verursachen, die sich während einer Behandlung mit Itraconazol nicht gebessert haben oder wenn Itraconazol abgesetzt werden musste;
- Infektionen, verursacht durch Pilze genannt *Coccidioides*, die sich während einer Behandlung mit einem oder mehreren der Arzneimittel Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol nicht gebessert haben oder wenn diese Arzneimittel abgesetzt werden mussten.

Dieses Arzneimittel kann auch, um Pilzinfektionen vorzubeugen, bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren, die mehr als 40 kg wiegen, eingesetzt werden, die ein hohes Risiko haben, eine Pilzinfektion zu entwickeln, wie z. B.:

- Patienten, deren Immunsystem aufgrund einer Chemotherapie gegen „akute myeloische Leukämie“ (AML) oder „myelodysplastische Syndrome“ (MDS) geschwächt ist.

- Patienten, die eine „Hochdosis-Immunsuppressionstherapie“ im Anschluss an eine „hämatopoetische Stammzelltransplantation“ (HSZT) erhalten.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Noxafil beachten?

### Noxafil darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Posaconazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin, Chinidin oder Arzneimittel anwenden, die „Mutterkornalkaloide“ wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin enthalten, oder wenn Sie ein „Statin“ wie Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin einnehmen.
- wenn Sie gerade begonnen haben, Venetoclax einzunehmen, oder Ihre Venetoclax-Dosis langsam erhöht wird, um eine *chronische lymphatische Leukämie* (CLL; eine Art von Blutkrebs) zu behandeln.

Nehmen Sie Noxafil nicht ein, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft. Fragen Sie vor der Einnahme von Noxafil bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Beachten Sie im unten stehenden Abschnitt „Einnahme von Noxafil zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weitere Informationen zu Angaben über weitere Arzneimittel, die mit Noxafil in Wechselwirkung treten können.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Noxafil einnehmen, wenn:

- bei Ihnen jemals Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol oder Voriconazol aufgetreten sind.
- Sie Leberprobleme haben oder jemals hatten. Unter Umständen benötigen Sie dann Blutuntersuchungen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel.
- bei Ihnen schwere Durchfälle oder Erbrechen auftreten, da diese die Wirksamkeit dieses Arzneimittels herabsetzen können.
- Sie eine veränderte Herzrhythmus-Kurve (EKG) haben, die auf ein Problem hinweist, das „langes QTc-Intervall“ genannt wird.
- Sie eine Herzmuskelschwäche oder Herzinsuffizienz haben.
- Sie sehr langsamen Herzschlag haben.
- Sie Herzrhythmusstörungen haben.
- die Blutspiegel von Kalium, Magnesium oder Calcium gestört sind.
- Sie Vincristin, Vinblastin oder andere als „Vinca-Alkaloide“ bezeichnete Arzneimittel im Rahmen einer Krebsbehandlung erhalten.
- Sie Venetoclax einnehmen (ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Noxafil einnehmen, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Wenn Sie während der Einnahme von Noxafil schweren Durchfall oder Erbrechen (Übelkeit) entwickeln, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, da dies dazu führen kann, dass es nicht ausreichend wirkt. Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen.

### Kinder

Noxafil ist nicht zur Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren vorgesehen.

### **Einnahme von Noxafil zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

### **Nehmen Sie Noxafil nicht ein, wenn Sie einen der folgenden Arzneistoffe einnehmen:**

- Terfenadin (zur Behandlung von Allergien)
- Astemizol (zur Behandlung von Allergien)
- Cisaprid (zur Behandlung bei Magenproblemen)
- Pimozid (zur Behandlung von Symptomen des Tourette-Syndroms und von Geisteskrankheiten)
- Halofantrin (zur Behandlung von Malaria)
- Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).

Noxafil kann die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöhen, was zu sehr schweren Herzrhythmusstörungen führen kann.

- Arzneimittel, die „Mutterkornalkaloide“ wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin (zur Behandlung von Migräne) enthalten. Noxafil kann die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöhen, was zu einer starken Abnahme der Blutversorgung von Ihren Fingern oder Zehen und damit zu deren Schädigung führen kann.
- Ein „Statin“ wie z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin, das zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten eingesetzt wird.
- Venetoclax, wenn es zu Beginn der Behandlung einer Art von Krebs, der *chronischen lymphatischen Leukämie* (CLL), eingesetzt wird.

Nehmen Sie Noxafil nicht ein, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### Andere Arzneimittel

Bitte beachten Sie die oben stehende Liste der Arzneimittel, die Sie nicht zusammen mit Noxafil einnehmen dürfen. Neben den oben genannten Arzneimitteln gibt es weitere Arzneimittel, die ein Risiko für Herzrhythmusstörungen bergen, das noch höher sein kann, wenn die Arzneimittel zusammen mit Noxafil eingenommen werden. Stellen Sie sicher, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie anwenden (verschreibungspflichtige oder nicht verschreibungspflichtige).

Bestimmte Arzneimittel können das Nebenwirkungsrisiko von Noxafil durch Anstieg der Menge von Noxafil im Blut erhöhen.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Noxafil herabsetzen, indem sie die Menge an Noxafil im Blut vermindern:

- Rifabutin und Rifampicin (zur Behandlung bestimmter Infektionen). Wenn Sie bereits mit Rifabutin behandelt werden, werden Sie einen Bluttest benötigen und auf einige mögliche Nebenwirkungen von Rifabutin achten müssen.
- Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Primidon (zur Behandlung oder Vorbeugung von epileptischen Anfällen).
- Efavirenz und Fosamprenavir, zur Behandlung von HIV-Infektionen.

Noxafil kann möglicherweise das Nebenwirkungsrisiko einiger anderer Arzneimittel durch Anstieg ihrer Mengen im Blut erhöhen. Hierzu gehören:

- Vincristin, Vinblastin und andere „Vinka-Alkaloide“ (zur Behandlung von Krebs)
- Venetoclax (zur Behandlung von Krebs)
- Ciclosporin (zur Anwendung während oder nach einer Transplantation)
- Tacrolimus und Sirolimus (zur Anwendung während oder nach einer Transplantation)
- Rifabutin (zur Behandlung bestimmter Infektionen)
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV, sogenannte Proteaseinhibitoren (einschließlich Lopinavir und Atazanavir, die zusammen mit Ritonavir angewendet werden)

- Midazolam, Triazolam, Alprazolam oder andere „Benzodiazepine“ (Beruhigungs- oder Muskelentspannungsmittel)
- Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin oder andere „Calciumkanalblocker“ (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzinsuffizienz)
- Glipizid oder andere „Sulfonylharnstoffe“ (zur Behandlung von hohem Blutzucker)
- Tretinoin, auch all-trans-Retinsäure (ATRA) genannt (zur Behandlung bestimmter Arten von Blutkrebs).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Noxafil einnehmen, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Anwendung von Noxafil Ihren Arzt um Rat.

Nehmen Sie Noxafil nicht ein, wenn Sie schwanger sind, außer Ihr Arzt hat Sie hierzu angewiesen.

Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung während der Einnahme dieses Arzneimittels anwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit Noxafil schwanger werden, setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Während der Behandlung mit Noxafil dürfen Sie nicht stillen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass geringe Mengen in die Muttermilch übertreten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie können sich schwindelig oder schläfrig fühlen oder verschwommen sehen, wenn Sie Noxafil einnehmen. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen. Treten diese Umstände ein, so führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen und kontaktieren Sie Ihren Arzt.

### **Noxafil enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Noxafil einzunehmen?**

Wechseln Sie nicht zwischen Noxafil Tabletten und Noxafil Suspension zum Einnehmen ohne vorher mit Ihrem Arzt oder Apotheker zu sprechen, weil dies zu einer unzureichenden Wirksamkeit oder zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führen könnte.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Die empfohlene Dosis beträgt**

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg (drei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich am ersten Tag, danach 300 mg (drei 100-mg-Tabletten) einmal täglich.

Die Therapiedauer kann vom Infektionstyp abhängen und kann individuell für Sie durch Ihren Arzt angepasst werden. Passen Sie Ihre Dosis nicht eigenmächtig an oder ändern Sie nicht Ihr Dosierungsschema, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

### **Einnahme dieses Arzneimittels**

- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit etwas Wasser.
- Die Tablette nicht zerkleinern, zerkauen, zerbrechen oder auflösen.
- Die Tabletten können zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Noxafil eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie befürchten, zu viel Noxafil eingenommen zu haben, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder gehen Sie ins Krankenhaus.

### **Wenn Sie die Einnahme von Noxafil vergessen haben**

- Wenn Sie die Einnahme vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken.
- Ist es jedoch fast Zeit für die nächste Dosis, lassen Sie die vergessene Dosis aus und kehren Sie zu Ihrem gewohnten Einnahmerhythmus zurück.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

**Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, da Sie unter Umständen eine sofortige medizinische Behandlung benötigen:**

- Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall
- Anzeichen für Leberprobleme wie z. B. Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß, ungewöhnlich dunkler Urin oder heller Stuhl, Krankheitsgefühl ohne erkennbaren Grund, Magenprobleme, Appetitverlust oder ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, bei Bluttests nachgewiesener Anstieg von Leberenzymen
- Allergische Reaktion

### **Andere Nebenwirkungen**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

#### Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Bei Bluttests nachgewiesene Veränderung des Salzgehalts im Blut – Anzeichen umfassen Gefühle der Verwirrtheit oder Schwäche
- Ungewöhnliche Empfindungen der Haut wie z. B. Gefühllosigkeit, Kribbeln, Jucken, Kriechen, Stechen oder Brennen
- Kopfschmerzen
- Niedrige Kaliumspiegel – bei Bluttests nachgewiesen
- Niedrige Magnesiumspiegel – bei Bluttests nachgewiesen
- Hoher Blutdruck
- Appetitverlust, Magenschmerzen oder -verstimmung, Blähungen, Mundtrockenheit, Geschmacksveränderung
- Sodbrennen (brennendes, bis zum Hals aufsteigendes Gefühl im Brustkorb)
- Niedrige Werte der „Neutrophilen“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Neutropenie) – dies kann bei Ihnen die Wahrscheinlichkeit für Infektionen erhöhen und kann bei Bluttests nachgewiesen werden
- Fieber
- Schwächegefühl, Schwindel, Müdigkeit oder Schläfrigkeit
- Ausschlag
- Jucken
- Verstopfung
- Beschwerden im Mastdarmbereich

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Blutarmut (Anämie) – Anzeichen umfassen Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Schwindel, Kurzatmigkeit oder blasses Aussehen und einen bei Bluttests nachgewiesenen, niedrigen Hämoglobinspiegel
- Bei Bluttests nachgewiesene, geringe Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie), was zu Blutungen führen kann
- Bei Bluttests nachgewiesene geringe Anzahl an „Leukozyten“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), wodurch Sie infektionsanfälliger werden können
- Hohe Spiegel an „Eosinophilen“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Eosinophilie) – dies kann bei Entzündungen auftreten
- Entzündungen der Blutgefäße
- Herzrhythmusstörungen
- Anfälle (Krämpfe)
- Nervenschädigung (Neuropathie)
- Herzrhythmusstörungen - nachgewiesen mittels EKG, Herzklopfen, langsamer oder schneller Herzschlag, hoher oder niedriger Blutdruck
- Niedriger Blutdruck
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), was zu schweren Magenschmerzen führen kann
- Unterbrochene Sauerstoffzufuhr zur Milz (Milzinfarkt) - was zu schweren Magenschmerzen führen kann
- Schwerwiegende Nierenprobleme - Anzeichen umfassen vermehrtes oder vermindertes Wasserlassen von farbverändertem Urin
- Hohe Kreatinin-Blutspiegel - bei Bluttests nachgewiesen
- Husten, Schluckauf
- Nasenbluten
- Starker stechender Schmerz im Brustkorb beim Einatmen (Pleuraschmerz)
- Lymphknotenschwellung (Lymphadenopathie)
- Vermindertes Empfindlichkeitsgefühl, insbesondere auf der Haut
- Tremor
- Hohe oder niedrige Blutzuckerwerte
- Verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit
- Haarausfall (Alopezie)
- Mundgeschwüre
- Schüttelfrost, allgemeines Unwohlsein
- Schmerzen, Rücken- oder Nackenschmerzen, Schmerzen in Armen oder Beinen
- Wasseransammlung (Ödem)
- Menstruationsstörungen (ungewöhnliche Blutungen aus der Scheide)
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Völlige oder teilweise Unfähigkeit zu sprechen
- Schwellung am Mund
- Ungewöhnliche Träume oder Schlafstörungen
- Koordinations- oder Gleichgewichtsstörungen
- Schleimhautentzündung
- Verstopfte Nase
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Beschwerden in der Brust
- Blähgefühl
- Schwache bis schwerwiegende Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe und Durchfall, üblicherweise durch Viren verursacht, Magenschmerzen
- Aufstoßen
- Unruhegefühl

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Pneumonie – Anzeichen umfassen Kurzatmigkeit und Produktion von verfärbtem Schleim
- Hoher Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge (pulmonale Hypertonie), was schwerwiegende Schäden an Lunge und Herz verursachen kann
- Störungen im Blut wie anormale Blutgerinnung oder verlängerte Blutungszeit
- Schwere allergische Reaktionen, einschließlich großflächiger blasiger Ausschlag und sich schälende Haut
- Psychische Probleme wie z. B. Hören von Stimmen oder Sehen von Dingen, die nicht vorhanden sind
- Ohnmacht
- Probleme beim Denken oder Sprechen, unkontrollierbare Zuckungen, insbesondere in den Händen
- Schlaganfall – Anzeichen umfassen Schmerz, Schwäche, Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Gliedmaßen
- Blinder oder dunkler Punkt im Gesichtsfeld
- Herzversagen oder Herzanfall, was zum Herzstillstand und zum Tod führen könnte, Herzrhythmusstörungen mit plötzlichem Tod
- Blutgerinnsel in den Beinen (tiefe Venenthrombose) – Anzeichen umfassen starke Schmerzen oder Schwellungen in den Beinen
- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) – Anzeichen umfassen Kurzatmigkeit oder Schmerzen beim Atmen
- Einblutungen im Magen oder Darm – Anzeichen umfassen Erbrechen von Blut oder Blut im Stuhl
- Darmblockade (Darmobstruktion), insbesondere im „Ileum“. Die Blockade wird den Abtransport des Darminhalts in untere Abschnitte des Darms verhindern – Anzeichen umfassen Blähgefühl, Erbrechen, starke Verstopfung, Appetitverlust und Krämpfe
- „Hämolytisches urämisches Syndrom“ – wenn rote Blutkörperchen aufplatzen (Hämolyse), was mit oder ohne Nierenversagen einhergehen kann
- „Panztyopenie“, niedriger Wert bei allen Blutzellen (rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen) – bei Blutttests nachgewiesen
- Große lilafarbene Hautverfärbungen (thrombotische thrombozytopenische Purpura)
- Schwellung des Gesichts oder der Zunge
- Depression
- Doppeltsehen
- Schmerzen in der Brust
- Fehlfunktion der Nebennieren – dies kann zu Schwäche, Müdigkeit, Appetitverlust und Hautverfärbung führen
- Fehlfunktion der Hirnanhangdrüse – dies kann zu niedrigen Blutspiegeln einiger Hormone führen, die einen Einfluss auf die Funktion der männlichen oder weiblichen Sexualorgane haben
- Probleme beim Hören
- Pseudoaldosteronismus, der zu hohem Blutdruck mit einem niedrigen Kaliumspiegel führt (bei Blutttests nachgewiesen)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Einige Patienten haben nach der Einnahme von Noxafil auch über Verwirrtheitsgefühl berichtet

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Noxafil aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Dieses Arzneimittel benötigt keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Noxafil enthält

Der Wirkstoff in Noxafil ist Posaconazol. Jede Tablette enthält 100 mg Posaconazol.

Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromelloseacetatsuccinat, mikrokristalline Cellulose, Hyprolose (E463), Siliciumdioxid zur dentalen Anwendung, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Polyvinylalkohol, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172).

### Wie Noxafil aussieht und Inhalt der Packung

Noxafil magensaftresistente Tabletten sind gelb ummantelt, kapselförmig und haben die Prägung „100“ auf einer Seite. Sie sind in Kartons verpackt, die Blisterpackungen mit 24 (2x12) oder 96 (8x12) Tabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com



**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <Monat JJJJ>.**

**Weitere Informationsquellen**

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Noxafil 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Posaconazol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Noxafil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Noxafil beachten?
3. Wie ist Noxafil anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Noxafil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Noxafil und wofür wird es angewendet?

Noxafil enthält einen Wirkstoff, der Posaconazol genannt wird. Er gehört zur Gruppe der so genannten „Antimykotika“. Noxafil wird zur Vorbeugung und Behandlung einer Vielzahl von verschiedenen Pilzinfektionen verwendet.

Noxafil wirkt, indem es einige Pilzarten, die beim Menschen Infektionen verursachen können, abtötet oder deren Wachstum hemmt.

Noxafil kann bei Erwachsenen zur Behandlung von Pilzinfektionen, verursacht durch Pilze der *Aspergillus*-Familie, angewendet werden.

Noxafil kann bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung der folgenden Arten von Pilzinfektionen angewendet werden:

- Infektionen, verursacht durch Pilze der *Aspergillus*-Familie, die sich während einer antimykotischen Behandlung mit Amphotericin B oder Itraconazol nicht gebessert haben oder wenn diese Medikamente abgesetzt werden mussten;
- Infektionen, verursacht durch Pilze der *Fusarium*-Familie, die sich während einer Behandlung mit Amphotericin B nicht gebessert haben oder wenn Amphotericin B abgesetzt werden musste;
- Infektionen, verursacht durch Pilze, die Zustände, bekannt unter dem Namen „Chromoblastomykose“ und „Myzetom“, verursachen, die sich während einer Behandlung mit Itraconazol nicht gebessert haben oder wenn Itraconazol abgesetzt werden musste;
- Infektionen, verursacht durch Pilze genannt *Coccidioides*, die sich während einer Behandlung mit einem oder mehreren der Arzneimittel Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol nicht gebessert haben oder wenn diese Arzneimittel abgesetzt werden mussten.

Noxafil kann auch, um Pilzinfektionen vorzubeugen, bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren eingesetzt werden, die ein hohes Risiko haben, eine Pilzinfektion zu entwickeln, wie z. B.:

- Patienten, deren Immunsystem aufgrund einer Chemotherapie gegen „akute myeloische Leukämie“ (AML) oder „myelodysplastische Syndrome“ (MDS) geschwächt ist

- Patienten, die eine „Hochdosis-Immunsuppressionstherapie“ im Anschluss an eine „hämatopoetische Stammzelltransplantation“ (HSZT) erhalten.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Noxafil beachten?

### **Noxafil darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Posaconazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin, Chinidin oder Arzneimittel anwenden, die „Mutterkornalkaloide“ wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin enthalten, oder wenn Sie ein „Statin“ wie Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin einnehmen.
- wenn Sie gerade begonnen haben, Venetoclax einzunehmen, oder Ihre Venetoclax-Dosis langsam erhöht wird, um eine *chronische lymphatische Leukämie* (CLL; eine Art von Blutkrebs) zu behandeln.

Noxafil darf nicht angewendet werden, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft. Fragen Sie vor der Anwendung von Noxafil bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Beachten Sie im unten stehenden Abschnitt „Anwendung von Noxafil zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weitere Informationen zu Angaben über weitere Arzneimittel, die mit Noxafil in Wechselwirkung treten können.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Noxafil angewendet wird, wenn:

- bei Ihnen jemals Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol oder Voriconazol aufgetreten sind.
- Sie Leberprobleme haben oder jemals hatten. Unter Umständen benötigen Sie dann Blutuntersuchungen während der Behandlung mit Noxafil.
- Sie eine veränderte Herzrhythmus-Kurve (EKG) haben, die auf ein Problem hinweist, das „langes QTc-Intervall“ genannt wird.
- Sie eine Herzmuskelschwäche oder Herzinsuffizienz haben.
- Sie einen sehr langsamen Herzschlag haben.
- Sie Herzrhythmusstörungen haben.
- Ihre Blutspiegel von Kalium, Magnesium oder Calcium gestört sind.
- Sie Vincristin, Vinblastin oder andere als „Vinca-Alkaloide“ bezeichnete Arzneimittel im Rahmen einer Krebsbehandlung erhalten.
- Sie Venetoclax einnehmen (ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Noxafil angewendet wird, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

### **Kinder**

Noxafil ist nicht zur Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren vorgesehen.

### **Anwendung von Noxafil zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

### **Noxafil darf nicht angewendet werden, wenn Sie einen der folgenden Arzneistoffe einnehmen:**

- Terfenadin (zur Behandlung von Allergien)
- Astemizol (zur Behandlung von Allergien)
- Cisaprid (zur Behandlung bei Magenproblemen)

- Pimozid (zur Behandlung von Symptomen des Tourette-Syndroms und von Geisteskrankheiten)
- Halofantrin (zur Behandlung von Malaria)
- Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).

Noxafil kann die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöhen, was zu sehr schweren Herzrhythmusstörungen führen kann.

- Arzneimittel, die „Mutterkornalkaloide“ wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin (zur Behandlung von Migräne) enthalten. Noxafil kann die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöhen, was zu einer starken Abnahme der Blutversorgung von Ihren Fingern oder Zehen und damit zu deren Schädigung führen kann.
- Ein „Statin“ wie z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin, das zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten eingesetzt wird.
- Venetoclax, wenn es zu Beginn der Behandlung einer Art von Krebs, der *chronischen lymphatischen Leukämie* (CLL), eingesetzt wird.

Noxafil darf nicht angewendet werden, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Noxafil angewendet wird, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Andere Arzneimittel

Bitte beachten Sie die oben stehende Liste der Arzneimittel, die Sie nicht zusammen mit Noxafil einnehmen dürfen. Neben den oben genannten Arzneimitteln gibt es weitere Arzneimittel, die ein Risiko für Herzrhythmusstörungen bergen, das noch höher sein kann, wenn die Arzneimittel zusammen mit Posaconazol eingenommen werden. Stellen Sie sicher, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie anwenden (verschreibungspflichtige oder nicht verschreibungspflichtige).

Bestimmte Arzneimittel können das Nebenwirkungsrisiko von Noxafil durch Anstieg der Menge von Noxafil im Blut erhöhen.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Noxafil herabsetzen, indem sie die Menge an Noxafil im Blut vermindern:

- Rifabutin und Rifampicin (zur Behandlung bestimmter Infektionen). Wenn Sie bereits mit Rifabutin behandelt werden, werden Sie einen Bluttest benötigen und auf einige mögliche Nebenwirkungen von Rifabutin achten müssen.
- Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Primidon (zur Behandlung oder Vorbeugung von epileptischen Anfällen).
- Efavirenz und Fosamprenavir, zur Behandlung von HIV-Infektionen.

Noxafil kann möglicherweise das Nebenwirkungsrisiko einiger anderer Arzneimittel durch Anstieg ihrer Mengen im Blut erhöhen. Hierzu gehören:

- Vincristin, Vinblastin und andere „Vinca-Alkaloide“ (zur Behandlung von Krebs)
- Venetoclax (zur Behandlung von Krebs)
- Ciclosporin (zur Anwendung während oder nach einer Transplantation)
- Tacrolimus und Sirolimus (zur Anwendung während oder nach einer Transplantation)
- Rifabutin (zur Behandlung bestimmter Infektionen)
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV, sogenannte Proteaseinhibitoren (einschließlich Lopinavir und Atazanavir, die zusammen mit Ritonavir angewendet werden)
- Midazolam, Triazolam, Alprazolam oder andere „Benzodiazepine“ (Beruhigungs- oder Muskelentspannungsmittel)
- Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin oder andere „Calciumkanalblocker“ (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzinsuffizienz)
- Glipizid oder andere „Sulfonylharnstoffe“ (zur Behandlung von hohem Blutzucker)
- Tretinoin, auch all-trans-Retinsäure (ATRA) genannt (zur Behandlung bestimmter Arten von Blutkrebs).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Noxafil angewendet wird, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Anwendung von Noxafil Ihren Arzt um Rat.

Noxafil darf nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind, außer Ihr Arzt hat dies angewiesen. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung während der Anwendung von Noxafil anwenden. Wenn Sie während der Anwendung von Noxafil schwanger werden, setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Während der Anwendung von Noxafil dürfen Sie nicht stillen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass geringe Mengen in die Muttermilch übertreten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie können sich schwindelig oder schläfrig fühlen oder verschwommen sehen, wenn Sie Noxafil erhalten. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen. Treten diese Umstände ein, so führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen und kontaktieren Sie Ihren Arzt.

### **Noxafil enthält Natrium**

Die maximale empfohlene Tagesdosis dieses Arzneimittels enthält 924 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz). Dies entspricht 46 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie über einen längeren Zeitraum Noxafil 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung täglich benötigen, insbesondere, wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

### **Noxafil enthält Cyclodextrin**

Dieses Arzneimittel enthält 6.680 mg Cyclodextrin pro Durchstechflasche.

## **3. Wie ist Noxafil anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 300 mg zweimal täglich am ersten Tag, danach 300 mg einmal täglich.

Die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 2 bis unter 18 Jahren beträgt 6 mg/kg bis maximal 300 mg zweimal täglich am ersten Tag, danach 6 mg/kg bis maximal 300 mg einmal täglich.

Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird vom Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal auf die korrekte Konzentration verdünnt.

Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird immer vom medizinischen Fachpersonal vorbereitet und Ihnen verabreicht.

Noxafil wird Ihnen verabreicht:

- über ein Kunststoffröhrchen, das in Ihrer Vene platziert wird (intravenöse Infusion)
- üblicherweise über 90 Minuten

Die Dauer der Behandlung kann von der Art der Infektion, die Sie haben, abhängen oder von der Zeitdauer, in der Ihr Immunsystem nicht ausreichend arbeitet und kann individuell für Sie von Ihrem Arzt angepasst werden. Passen Sie Ihre Dosis nicht eigenmächtig an oder ändern Sie nicht Ihr Dosierungsschema, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

### **Wenn Sie die Anwendung von Noxafil vergessen haben**

Da Sie dieses Arzneimittel unter strenger medizinischer Aufsicht erhalten, ist ein Versäumen der Dosis unwahrscheinlich. Haben Sie jedoch den Eindruck, dass eine Dosis vergessen wurde, so kontaktieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wird die Behandlung mit Noxafil von Ihrem Arzt abgebrochen, sollten Sie keine Auswirkungen spüren.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

**Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, da Sie unter Umständen eine sofortige medizinische Behandlung benötigen:**

- Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall
- Anzeichen für Leberprobleme wie z. B. Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß, ungewöhnlich dunkler Urin oder heller Stuhl, Krankheitsgefühl ohne erkennbaren Grund, Magenprobleme, Appetitverlust oder ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, bei Bluttests nachgewiesener Anstieg von Leberenzymen
- Allergische Reaktion

#### **Andere Nebenwirkungen**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

#### Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Bei Bluttests nachgewiesene Veränderung des Salzgehalts im Blut – Anzeichen umfassen Gefühle der Verwirrtheit oder Schwäche
- Ungewöhnliche Empfindungen der Haut wie z. B. Gefühllosigkeit, Kribbeln, Jucken, Kriechen, Stechen oder Brennen
- Schwellung, Rötung und schmerzhafte Spannung entlang der Vene, in die Noxafil verabreicht wurde
- Kopfschmerzen
- Niedrige Kaliumspiegel – bei Bluttests nachgewiesen
- Niedrige Magnesiumspiegel – bei Bluttests nachgewiesen
- Hoher Blutdruck
- Appetitverlust, Magenschmerzen oder -verstimmung, Blähungen, Mundtrockenheit, Geschmacksveränderung
- Sodbrennen (brennendes, bis zum Hals aufsteigendes Gefühl im Brustkorb)
- Niedrige Werte der „Neutrophilen“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Neutropenie) – dies kann bei Ihnen die Wahrscheinlichkeit für Infektionen erhöhen und kann bei Bluttests nachgewiesen werden
- Fieber
- Schwächegefühl, Schwindel, Müdigkeit oder Schläfrigkeit
- Ausschlag
- Jucken
- Verstopfung
- Beschwerden im Mastdarmbereich

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Blutarmut (Anämie) – Anzeichen umfassen Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Schwindel, Kurzatmigkeit oder blasses Aussehen und einen bei Bluttests nachgewiesenen, niedrigen Hämoglobinspiegel
- Bei Bluttests nachgewiesene geringe Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie), was zu Blutungen führen kann
- Bei Bluttests nachgewiesene geringe Anzahl an „Leukozyten“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), wodurch Sie infektionsanfälliger werden können
- Hohe Spiegel an „Eosinophilen“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Eosinophilie) – dies kann bei Entzündungen auftreten
- Entzündungen der Blutgefäße
- Herzrhythmusstörungen
- Anfälle (Krämpfe)
- Nervenschädigung (Neuropathie)
- Herzrhythmusstörungen - nachgewiesen mittels EKG, Herzklopfen, langsamer oder schneller Herzschlag, hoher oder niedriger Blutdruck
- Niedriger Blutdruck
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), was zu schweren Magenschmerzen führen kann
- Unterbrochene Sauerstoffzufuhr zur Milz (Milzinfarkt) - was zu schweren Magenschmerzen führen kann
- Schwerwiegende Nierenprobleme - Anzeichen umfassen vermehrtes oder vermindertes Wasserlassen von farbverändertem Urin
- Hohe Kreatinin-Bloodspiegel - bei Bluttests nachgewiesen
- Husten, Schluckauf
- Nasenbluten
- Starker stechender Schmerz im Brustkorb beim Einatmen (Pleuraschmerz)
- Lymphknotenschwellung (Lymphadenopathie)
- Vermindertes Empfindlichkeitsgefühl, insbesondere auf der Haut
- Tremor
- Hohe oder niedrige Blutzuckerwerte
- Verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit
- Haarausfall (Alopezie)
- Mundgeschwüre
- Schüttelfrost, allgemeines Unwohlsein
- Schmerzen, Rücken- oder Nackenschmerzen, Schmerzen in Armen oder Beinen
- Wasseransammlung (Ödem)
- Menstruationsstörungen (ungewöhnliche Blutungen aus der Scheide)
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Völlige oder teilweise Unfähigkeit zu sprechen
- Schwellung am Mund
- Ungewöhnliche Träume oder Schlafstörungen
- Koordinations- oder Gleichgewichtsstörungen
- Schleimhautentzündung
- Verstopfte Nase
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Beschwerden in der Brust
- Blähgefühl
- Schwache bis schwerwiegende Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe und Durchfall, üblicherweise durch Viren verursacht, Magenschmerzen
- Aufstoßen
- Unruhegefühl
- Entzündung oder Schmerzen an der Injektionsstelle



#### Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Pneumonie – Anzeichen umfassen Kurzatmigkeit und Produktion von verfärbtem Schleim
- Hoher Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge (pulmonale Hypertonie), was schwerwiegende Schäden an Lunge und Herz verursachen kann
- Störungen im Blut wie anormale Blutgerinnung oder verlängerte Blutungszeit
- Schwere allergische Reaktionen, einschließlich großflächiger blasiger Ausschlag und sich schälende Haut
- Psychische Probleme wie z. B. Hören von Stimmen oder Sehen von Dingen, die nicht vorhanden sind
- Ohnmacht
- Probleme beim Denken oder Sprechen, unkontrollierbare Zuckungen, insbesondere in den Händen
- Schlaganfall – Anzeichen umfassen Schmerz, Schwäche, Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Gliedmaßen
- Blinder oder dunkler Punkt im Gesichtsfeld
- Herzversagen oder Herzanfall, was zum Herzstillstand und zum Tod führen könnte, Herzrhythmusstörungen mit plötzlichem Tod
- Blutgerinnsel in den Beinen (tiefe Venenthrombose) – Anzeichen umfassen starke Schmerzen oder Schwellungen in den Beinen
- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) – Anzeichen umfassen Kurzatmigkeit oder Schmerzen beim Atmen
- Einblutungen im Magen oder Darm – Anzeichen umfassen Erbrechen von Blut oder Blut im Stuhl
- Darmblockade (Darmobstruktion), insbesondere im „Ileum“. Die Blockade wird den Abtransport des Darminhalts in untere Abschnitte des Darms verhindern – Anzeichen umfassen Blähgefühl, Erbrechen, starke Verstopfung, Appetitverlust und Krämpfe
- „Hämolytisches urämisches Syndrom“ – wenn rote Blutkörperchen aufplatzen (Hämolyse), was mit oder ohne Nierenversagen einhergehen kann
- „Panzytopenie“, niedriger Wert bei allen Blutzellen (rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen) – bei Blutttests nachgewiesen
- Große lilafarbene Hautverfärbungen (thrombotische thrombozytopenische Purpura)
- Schwellung des Gesichts oder der Zunge
- Depression
- Doppeltsehen
- Schmerzen in der Brust
- Fehlfunktion der Nebennieren – dies kann zu Schwäche, Müdigkeit, Appetitverlust und Hautverfärbung führen
- Fehlfunktion der Hirnanhangdrüse – dies kann zu niedrigen Blutspiegeln einiger Hormone führen, die einen Einfluss auf die Funktion der männlichen oder weiblichen Sexualorgane haben
- Probleme beim Hören
- Pseudoaldosteronismus, der zu hohem Blutdruck mit einem niedrigen Kaliumspiegel führt (bei Blutttests nachgewiesen)

#### Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Einige Patienten haben nach der Anwendung von Noxafil auch über Verwirrtheitsgefühl berichtet

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale](#)

**Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Noxafil aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Ist das Arzneimittel zubereitet, ist es sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort verwendet, kann die Lösung bis zu 24 Stunden bei 2 °C-8 °C (im Kühlschrank) gelagert werden. Dieses Arzneimittel ist nur zur Einmalanwendung bestimmt und nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Noxafil enthält

Der Wirkstoff ist Posaconazol. Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Posaconazol.

Die sonstigen Bestandteile sind: Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9) (SBECD), Natriumedetat (Ph.Eur.), Salzsäure 36 %, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Noxafil aussieht und Inhalt der Packung

Noxafil Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblose bis gelbe Flüssigkeit. Farbvarianten innerhalb dieses Bereichs haben keine Auswirkungen auf die Produktqualität.

Dieses Arzneimittel ist in einer Durchstechflasche zur Einmalanwendung verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe verfügbar.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <Monat JJJJ>.**

**Weitere Informationsquellen**

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

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

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 Endkonzentration (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 der Fachinformation).**
- 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.

Die 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.

Noxafil darf nicht mit folgenden Lösungen verdünnt werden:

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

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie bzw. Ihr Kind mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Noxafil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Noxafil beachten?
3. Wie ist Noxafil anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Noxafil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Noxafil und wofür wird es angewendet?

Noxafil enthält einen Wirkstoff, der Posaconazol genannt wird. Er gehört zur Gruppe der so genannten „Antimykotika“. Er wird zur Vorbeugung und Behandlung einer Vielzahl von verschiedenen Pilzinfektionen verwendet.

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es einige Pilzarten, die beim Menschen Infektionen verursachen können, abtötet oder deren Wachstum hemmt.

Noxafil kann bei Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung der folgenden Arten von Pilzinfektionen angewendet werden, wenn andere Antimykotika nicht gewirkt haben oder diese abgesetzt werden mussten:

- Infektionen, verursacht durch Pilze der *Aspergillus*-Familie, die sich während einer antimykotischen Behandlung mit Amphotericin B oder Itraconazol nicht gebessert haben oder wenn diese Medikamente abgesetzt werden mussten;
- Infektionen, verursacht durch Pilze der *Fusarium*-Familie, die sich während einer Behandlung mit Amphotericin B nicht gebessert haben oder wenn Amphotericin B abgesetzt werden musste;
- Infektionen, verursacht durch Pilze, die Zustände, bekannt unter dem Namen „Chromoblastomykose“ und „Myzetom“, verursachen, die sich während einer Behandlung mit Itraconazol nicht gebessert haben oder wenn Itraconazol abgesetzt werden musste;
- Infektionen, verursacht durch Pilze genannt *Coccidioides*, die sich während einer Behandlung mit einem oder mehreren der Arzneimittel Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol nicht gebessert haben oder wenn diese Arzneimittel abgesetzt werden mussten.

Dieses Arzneimittel kann auch, um Pilzinfektionen vorzubeugen, bei Kindern ab 2 Jahren eingesetzt werden, die ein hohes Risiko haben, eine Pilzinfektion zu entwickeln, wie z. B.:

- Patienten, deren Immunsystem aufgrund einer Chemotherapie gegen „akute myeloische Leukämie“ (AML) oder „myelodysplastische Syndrome“ (MDS) geschwächt ist.

- Patienten, die eine „Hochdosis-Immunsuppressionstherapie“ im Anschluss an eine „hämatopoetische Stammzelltransplantation“ (HSZT) erhalten.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Noxafil beachten?

### **Noxafil darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie oder Ihr Kind allergisch gegen Posaconazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie oder Ihr Kind Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin, Chinidin oder Arzneimittel anwenden, die „Mutterkornalkaloide“ wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin enthalten, oder wenn Sie oder Ihr Kind ein „Statin“ wie Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin einnehmen.
- wenn Sie gerade begonnen haben, Venetoclax einzunehmen, oder Ihre Venetoclax-Dosis langsam erhöht wird, um eine *chronische lymphatische Leukämie* (CLL; eine Art von Blutkrebs) zu behandeln.

Wenden Sie Noxafil nicht an, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder Ihr Kind zutrifft. Fragen Sie vor der Anwendung von Noxafil bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Beachten Sie im unten stehenden Abschnitt „Anwendung von Noxafil zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weitere Informationen zu Angaben über weitere Arzneimittel, die mit Noxafil in Wechselwirkung treten können.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie oder Ihr Kind Noxafil anwenden wenn:

- jemals Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol oder Voriconazol aufgetreten sind.
- Leberprobleme vorliegen oder jemals vorlagen. Unter Umständen benötigen Sie dann Blutuntersuchungen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel.
- schwere Durchfälle oder Erbrechen auftreten, da diese die Wirksamkeit dieses Arzneimittels herabsetzen können.
- die Herzrhythmus-Kurve (EKG) verändert ist, was auf ein Problem hinweist, das „langes QTc-Intervall“ genannt wird.
- Herzmuskelschwäche oder Herzinsuffizienz vorliegt.
- der Herzschlag sehr langsam ist.
- Herzrhythmusstörungen vorliegen.
- die Blutspiegel von Kalium, Magnesium oder Calcium gestört sind.
- Vincristin, Vinblastin oder andere als „Vinca-Alkaloide“ bezeichnete Arzneimittel im Rahmen einer Krebsbehandlung angewendet werden.
- Sie Venetoclax einnehmen (ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie oder Ihr Kind Noxafil anwenden, wenn einer der oben aufgeführten Umstände zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Wenn während der Behandlung mit Noxafil schwerer Durchfall oder Erbrechen (Übelkeit) auftreten, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, da dies dazu führen kann, dass es nicht ausreichend wirkt. Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen.

### **Anwendung von Noxafil magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Alkohol kann die Aufnahme dieses Arzneimittels beeinflussen.

## **Kinder**

Noxafil ist nicht zur Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren vorgesehen.

## **Anwendung von Noxafil zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

## **Wenden Sie Noxafil nicht an, wenn Sie oder Ihr Kind einen der folgenden Arzneistoffe anwenden:**

- Terfenadin (zur Behandlung von Allergien)
- Astemizol (zur Behandlung von Allergien)
- Cisaprid (zur Behandlung bei Magenproblemen)
- Pimozid (zur Behandlung von Symptomen des Tourette-Syndroms und von Geisteskrankheiten)
- Halofantrin (zur Behandlung von Malaria)
- Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).

Noxafil kann die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöhen, was zu sehr schweren Herzrhythmusstörungen führen kann.

- Arzneimittel, die „Mutterkornalkaloide“ wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin (zur Behandlung von Migräne) enthalten. Noxafil kann die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöhen, was zu einer starken Abnahme der Blutversorgung von Ihren Fingern oder Zehen und damit zu deren Schädigung führen kann.
- Ein „Statin“ wie z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin, das zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten eingesetzt wird.
- Venetoclax, wenn es zu Beginn der Behandlung einer Art von Krebs, der *chronischen lymphatischen Leukämie* (CLL), eingesetzt wird.

Wenden Sie Noxafil nicht an, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder Ihr Kind zutrifft. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie sich nicht sicher sind.

## Andere Arzneimittel

Bitte beachten Sie die oben stehende Liste der Arzneimittel, die Sie oder Ihr Kind nicht zusammen mit Noxafil anwenden dürfen. Neben den oben genannten Arzneimitteln gibt es weitere Arzneimittel, die ein Risiko für Herzrhythmusstörungen bergen, das noch höher sein kann, wenn die Arzneimittel zusammen mit Noxafil angewendet werden. Stellen Sie sicher, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie oder Ihr Kind anwenden (verschreibungspflichtige oder nicht verschreibungspflichtige).

Bestimmte Arzneimittel können das Nebenwirkungsrisiko von Noxafil durch Anstieg der Menge von Noxafil im Blut erhöhen.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Noxafil herabsetzen, indem sie die Menge an Noxafil im Blut vermindern:

- Rifabutin und Rifampicin (zur Behandlung bestimmter Infektionen). Wenn Sie bereits mit Rifabutin behandelt werden, werden Sie einen Bluttest benötigen und auf einige mögliche Nebenwirkungen von Rifabutin achten müssen.
- Einige Arzneimittel zur Behandlung oder Vorbeugung von epileptischen Anfällen, wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Primidon.
- Efavirenz und Fosamprenavir, zur Behandlung von HIV-Infektionen.

Noxafil kann möglicherweise das Nebenwirkungsrisiko einiger anderer Arzneimittel durch Anstieg ihrer Mengen im Blut erhöhen. Hierzu gehören:

- Vincristin, Vinblastin und andere „Vinca-Alkaloide“ (zur Behandlung von Krebs)
- Venetoclax (zur Behandlung von Krebs)
- Ciclosporin (zur Anwendung während oder nach einer Transplantation)
- Tacrolimus und Sirolimus (zur Anwendung während oder nach einer Transplantation)



- Rifabutin (zur Behandlung bestimmter Infektionen)
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV, sogenannte Proteaseinhibitoren (einschließlich Lopinavir und Atazanavir, die zusammen mit Ritonavir angewendet werden)
- Midazolam, Triazolam, Alprazolam oder andere „Benzodiazepine“ (Beruhigungs- oder Muskelentspannungsmittel)
- Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin oder andere „Calciumkanalblocker“ (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzinsuffizienz)
- Glipizid oder andere „Sulfonylharnstoffe“ (zur Behandlung von hohem Blutzucker)
- Tretinoin, auch all-trans-Retinsäure (ATRA) genannt (zur Behandlung bestimmter Arten von Blutkrebs).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Noxafil anwenden, wenn einer der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder Ihr Kind zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Anwendung von Noxafil Ihren Arzt um Rat.

Nehmen Sie Noxafil nicht ein, wenn Sie schwanger sind, außer Ihr Arzt hat Sie hierzu angewiesen. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung mit diesem Arzneimittel anwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit Noxafil schwanger werden, setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Während der Behandlung mit Noxafil dürfen Sie nicht stillen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass geringe Mengen in die Muttermilch übertreten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Man kann sich schwindelig oder schläfrig fühlen oder verschwommen sehen, wenn Noxafil angewendet wird. Dies kann die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen. Treten diese Umstände ein, darf kein Fahrzeug geführt werden bzw. dürfen keine Werkzeuge oder Maschinen bedient werden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt.

### **Noxafil enthält Methyl-4-Parahydroxybenzoat und Propyl-4-Parahydroxybenzoat**

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-4-Parahydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-Parahydroxybenzoat. Diese können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch mit zeitlicher Verzögerung hervorrufen.

### **Noxafil enthält Sorbitol**

Dieses Arzneimittel enthält 47 mg Sorbitol (E 420) pro ml.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel einnehmen oder erhalten, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie (oder Ihr Kind) eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben oder wenn bei Ihnen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) - eine seltene angeborene Erkrankung, bei der eine Person Fructose nicht abbauen kann - festgestellt wurde.

### **Noxafil enthält Propylenglycol**

Dieses Arzneimittel enthält 7 mg Propylenglycol (E 1520) pro ml.

### **Noxafil enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Noxafil anzuwenden?**

Wechseln Sie nicht zwischen Noxafil magensaftresistentem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Noxafil Suspension zum Einnehmen.

Geben Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind immer genau nach Absprache mit dessen Arzt oder Apotheker. Fragen Sie bei dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Beachten Sie die Gebrauchsanweisung in der Broschüre, wie eine Dosis von Noxafil zuzubereiten und anzuwenden ist. Heben Sie die Broschüre gut auf und folgen Sie jedes Mal den Anweisungen, wenn Sie das Arzneimittel zubereiten. Bringen Sie die Broschüre zu den Arztterminen Ihres Kindes mit.
- Stellen Sie sicher, dass der Arzt oder Apotheker Ihnen erklärt, wie Sie die richtige Dosis für Ihr Kind mischen und geben.
- Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen muss vor der Anwendung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel gemischt werden. Sie müssen Ihrem Kind das Arzneimittel innerhalb von 30 Minuten nach dem Mischen geben.
- Verwenden Sie NUR das Lösungsmittel aus dem Kit, um Noxafil zuzubereiten.
- Um die Gabe der korrekten Dosis sicherzustellen, dürfen Sie NUR die mitgelieferten Spritzen mit eingekerbter Spitze zur Zubereitung und Anwendung verwenden.
- Folgen Sie den Anweisungen Ihres Arztes. Der Arzt wird Ihnen sagen, ob und wann Sie die Behandlung Ihres Kindes mit Noxafil beenden können.

### **Die empfohlene Dosis beträgt**

Die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 - 40 kg ist in unten stehender Tabelle angegeben.

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

Am ersten Tag wird die empfohlene Dosis zweimal gegeben.

Danach wird die empfohlene Dosis einmal täglich gegeben.

Für Kinder, die mehr als 40 kg wiegen, werden Posaconazol-Tabletten empfohlen, sofern die Patienten ganze Tabletten schlucken können.

Die Dauer der Behandlung kann vom Infektionstyp oder der Länge der Zeit, in der das Immunsystem nicht richtig funktioniert, abhängen und kann individuell durch den Arzt angepasst werden. Ändern Sie die Dosis oder das Dosierungsschema nicht eigenmächtig, bevor Sie den Arzt konsultiert haben, der das Arzneimittel verordnet hat.

### **Wenn Sie oder Ihr Kind eine größere Menge von Noxafil angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie befürchten, zu viel Noxafil angewendet zu haben, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder gehen Sie ins Krankenhaus.

### **Wenn Sie die Anwendung von Noxafil vergessen haben**

- Wenn Sie die Dosis vergessen haben oder vergessen haben, diese Ihrem Kind zu geben, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken.
- Ist es jedoch fast Zeit für die nächste Dosis, lassen Sie die vergessene Dosis aus und kehren Sie zu dem gewohnten Rhythmus zurück.
- Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

**Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, da Sie oder Ihr Kind unter Umständen eine sofortige medizinische Behandlung benötigen:**

- Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall
- Anzeichen für Leberprobleme wie z. B. Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß, ungewöhnlich dunkler Urin oder heller Stuhl, Krankheitsgefühl ohne erkennbaren Grund, Magenprobleme, Appetitverlust oder ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, bei Bluttests nachgewiesener Anstieg von Leberenzymen
- Allergische Reaktion

##### **Andere Nebenwirkungen**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

##### Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Bei Bluttests nachgewiesene Veränderung des Salzgehalts im Blut – Anzeichen umfassen Gefühle der Verwirrtheit oder Schwäche
- Ungewöhnliche Empfindungen der Haut wie z. B. Gefühllosigkeit, Kribbeln, Jucken, Kriechen, Stechen oder Brennen
- Kopfschmerzen
- Niedrige Kaliumspiegel – bei Bluttests nachgewiesen
- Niedrige Magnesiumspiegel – bei Bluttests nachgewiesen
- Hoher Blutdruck
- Appetitverlust, Magenschmerzen oder -verstimmung, Blähungen, Mundtrockenheit, Geschmacksveränderung
- Sodbrennen (brennendes, bis zum Hals aufsteigendes Gefühl im Brustkorb)
- Niedrige Werte der „Neutrophilen“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Neutropenie) – dies kann bei Ihnen die Wahrscheinlichkeit für Infektionen erhöhen und kann bei Bluttests nachgewiesen werden
- Fieber
- Schwächegefühl, Schwindel, Müdigkeit oder Schläfrigkeit
- Ausschlag
- Jucken
- Verstopfung
- Beschwerden im Mastdarmbereich

##### Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Blutarmut (Anämie) – Anzeichen umfassen Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Schwindel, Kurzatmigkeit oder blasses Aussehen und einen bei Bluttests nachgewiesenen, niedrigen Hämoglobinspiegel
- Bei Bluttests nachgewiesene, geringe Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie), was zu Blutungen führen kann
- Bei Bluttests nachgewiesene geringe Anzahl an „Leukozyten“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), wodurch Sie infektionsanfälliger werden können
- Hohe Spiegel an „Eosinophilen“, eine Art der weißen Blutkörperchen (Eosinophilie) – dies kann bei Entzündungen auftreten
- Entzündungen der Blutgefäße
- Herzrhythmusstörungen
- Anfälle (Krämpfe)

- Nervenschädigung (Neuropathie)
- Herzrhythmusstörungen - nachgewiesen mittels EKG, Herzklopfen, langsamer oder schneller Herzschlag, hoher oder niedriger Blutdruck
- Niedriger Blutdruck
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), was zu schweren Magenschmerzen führen kann
- Unterbrochene Sauerstoffzufuhr zur Milz (Milzinfarkt) - was zu schweren Magenschmerzen führen kann
- Schwerwiegende Nierenprobleme - Anzeichen umfassen vermehrtes oder vermindertes Wasserlassen von farbverändertem Urin
- Hohe Kreatinin-Blutspiegel - bei Bluttests nachgewiesen
- Husten, Schluckauf
- Nasenbluten
- Starker stechender Schmerz im Brustkorb beim Einatmen (Pleuraschmerz)
- Lymphknotenschwellung (Lymphadenopathie)
- Vermindertes Empfindlichkeitsgefühl, insbesondere auf der Haut
- Tremor
- Hohe oder niedrige Blutzuckerwerte
- Verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit
- Haarausfall (Alopezie)
- Mundgeschwüre
- Schüttelfrost, allgemeines Unwohlsein
- Schmerzen, Rücken- oder Nackenschmerzen, Schmerzen in Armen oder Beinen
- Wasseransammlung (Ödem)
- Menstruationsstörungen (ungewöhnliche Blutungen aus der Scheide)
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Völlige oder teilweise Unfähigkeit zu sprechen
- Schwellung am Mund
- Ungewöhnliche Träume oder Schlafstörungen
- Koordinations- oder Gleichgewichtsstörungen
- Schleimhautentzündung
- Verstopfte Nase
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Beschwerden in der Brust
- Blähgefühl
- Schwache bis schwerwiegende Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe und Durchfall, üblicherweise durch Viren verursacht, Magenschmerzen
- Aufstoßen
- Unruhegefühl

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Pneumonie – Anzeichen umfassen Kurzatmigkeit und Produktion von verfärbtem Schleim
- Hoher Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge (pulmonale Hypertonie), was schwerwiegende Schäden an Lunge und Herz verursachen kann
- Störungen im Blut wie anormale Blutgerinnung oder verlängerte Blutungszeit
- Schwere allergische Reaktionen, einschließlich großflächiger blasiger Ausschlag und sich schälende Haut
- Psychische Probleme wie z. B. Hören von Stimmen oder Sehen von Dingen, die nicht vorhanden sind
- Ohnmacht
- Probleme beim Denken oder Sprechen, unkontrollierbare Zuckungen, insbesondere in den Händen
- Schlaganfall – Anzeichen umfassen Schmerz, Schwäche, Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Gliedmaßen

- Blinder oder dunkler Punkt im Gesichtsfeld
- Herzversagen oder Herzanfall, was zum Herzstillstand und zum Tod führen könnte, Herzrhythmusstörungen mit plötzlichem Tod
- Blutgerinnsel in den Beinen (tiefe Venenthrombose) – Anzeichen umfassen starke Schmerzen oder Schwellungen in den Beinen
- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) – Anzeichen umfassen Kurzatmigkeit oder Schmerzen beim Atmen
- Einblutungen im Magen oder Darm – Anzeichen umfassen Erbrechen von Blut oder Blut im Stuhl
- Darmblockade (Darmobstruktion), insbesondere im „Ileum“. Die Blockade wird den Abtransport des Darminhalts in untere Abschnitte des Darms verhindern – Anzeichen umfassen Blähgefühl, Erbrechen, starke Verstopfung, Appetitverlust und Krämpfe
- „Hämolytisches urämisches Syndrom“ – wenn rote Blutkörperchen aufplatzen (Hämolyse), was mit oder ohne Nierenversagen einhergehen kann
- „Panzytopenie“, niedriger Wert bei allen Blutzellen (rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen) – bei Bluttests nachgewiesen
- Große lilafarbene Hautverfärbungen (thrombotische thrombozytopenische Purpura)
- Schwellung des Gesichts oder der Zunge
- Depression
- Doppeltsehen
- Schmerzen in der Brust
- Fehlfunktion der Nebennieren – dies kann zu Schwäche, Müdigkeit, Appetitverlust und Hautverfärbung führen
- Fehlfunktion der Hirnanhangdrüse – dies kann zu niedrigen Blutspiegeln einiger Hormone führen, die einen Einfluss auf die Funktion der männlichen oder weiblichen Sexualorgane haben
- Probleme beim Hören.
- Pseudoaldosteronismus, der zu hohem Blutdruck mit einem niedrigen Kaliumspiegel führt (bei Bluttests nachgewiesen)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Einige Patienten haben nach der Einnahme von Noxafil auch über Verwirrtheitsgefühl berichtet

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Noxafil aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Karton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Dieses Arzneimittel benötigt keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Entsorgen Sie Arzneimittel oder Lösungsmittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Beachten Sie die Broschüre mit der Gebrauchsanweisung für die richtige Entsorgung von übrig gebliebenem Arzneimittel.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Noxafil enthält**

Der Wirkstoff ist Posaconazol. Jeder Beutel zur einmaligen Anwendung mit magensaftresistentem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält ein weißliches bis gelbes Pulver mit 300 mg Posaconazol.

Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromelloseacetatsuccinat

Das Lösungsmittel enthält die folgenden sonstigen Bestandteile: Gereinigtes Wasser, Glycerol (E 422), Methyl-4-Parahydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-Parahydroxybenzoat, Natriumdihydrogenphosphat 1H<sub>2</sub>O, Citronensäure (E 330), Xanthangummi (E 415), Natriumcitrat (E 331), Saccharin-Natrium (E 954), mikrokristalline Cellulose und Carmellose Natrium, Carrageen Calciumsulfat Trinatriumphosphat (E 407), Sorbitol-Lösung (E 420), Kaliumsorbat (E 202), Aroma Beere-Citrus süß (enthält Propylenglycol (E 1520), Wasser, natürliches und künstliches Aroma), Schaumverhinderungsemulsion Af (enthält Propylenglycol-Stearat, Propylenglycol (E 1520), Octamethylcyclotetrasiloxan, Decamethyl-Cyclopentasiloxan und Poly(oxy-1,2-ethanediyl), .alpha.-(1-oxooctadecyl)-.omega.-hydroxy).

### **Wie Noxafil aussieht und Inhalt der Packung**

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

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

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

Jeder Beutel zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Posaconazol. Dieses wird in 9 ml Lösungsmittel suspendiert, um insgesamt 10 ml Suspension mit einer Endkonzentration von etwa 30 mg pro ml zu erhalten.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <Monat JJJJ>.**

**Weitere Informationsquellen**

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



## Gebrauchsanweisung

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

Wirkstoff: Posaconazol

#### Gebrauchsanweisung für Betreuende von Kleinkindern und Kindern



- Stellen Sie sicher, dass Sie diese Gebrauchsanweisung lesen und verstehen.
- Bringen Sie diese Broschüre zu den Arztterminen Ihres Kindes mit.

#### Bevor Sie beginnen

- Stellen Sie sicher, dass Sie alle Anweisungen gelesen und verstanden haben, bevor Sie beginnen. Sie könnten sich von Anweisungen für Arzneimittel, die Sie in der Vergangenheit angewendet haben, unterscheiden.
- Es ist wichtig, dass Sie alles mit größter Sorgfalt abmessen.
- Prüfen Sie alle 3 Verfalldaten, bevor Sie Noxafil anwenden. Das Verfalldatum ist auf dem Umkarton (Abbildung 1), den Noxafil Beuteln (Abbildung 2) und dem Lösungsmittel (Abbildung 3) aufgedruckt.
- Öffnen Sie die Noxafil Beutel erst, wenn Sie bereit sind, die Dosis zuzubereiten.



Abbildung 1

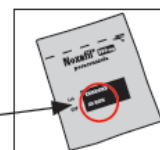


Abbildung 2



Abbildung 3

**Hinweis:** Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.


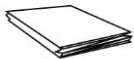
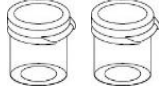



## Bevor Sie beginnen

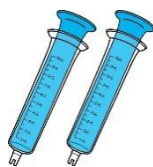
- Die Menge von Noxafil, die Sie Ihrem Kind geben, hängt von seinem Gewicht ab. Ihr Arzt wird Ihnen die richtige Dosis nennen, die Sie Ihrem Kind geben müssen. Stellen Sie sicher, dass Sie Ihre Arzttermine wahrnehmen, damit Sie über jede neue Dosierung informiert werden, wenn sie dem Wachstum Ihres Kindes über die Zeit angepasst wird.
- Diese Broschüre beschreibt, wie Sie
  - Noxafil zu einer Flüssigkeit mischen
  - die richtige Dosis mit der Spritze zur Gabe in den Mund abmessen
  - Noxafil Ihrem Kind geben
  - sauber machen

**Hinweis:** Platzieren Sie Ihr Kind an einem sicheren Ort. Sie werden beide Hände benötigen, um Noxafil zuzubereiten. Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife, bevor Sie Noxafil zubereiten.

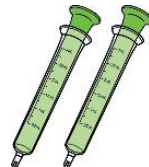
**Hinweis bevor Sie Noxafil hinzufügen:** Stellen Sie sicher, dass Sie und Ihr Kind bereit sind. Wenn Sie Noxafil nicht innerhalb von **30 Minuten** verwenden, müssen Sie es verwerfen und neu beginnen.

## Inhalt des Kits

- Umkarton 
- Gebrauchsanweisung (diese Broschüre)
- Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) 
- 4 Spritzen (siehe unten)
- 2 Mischbecher 
- 8 Beutel mit Noxafil Pulver 
- Flaschenadapter 
- Flasche mit Lösungsmittel zur Anwendung mit Noxafil 



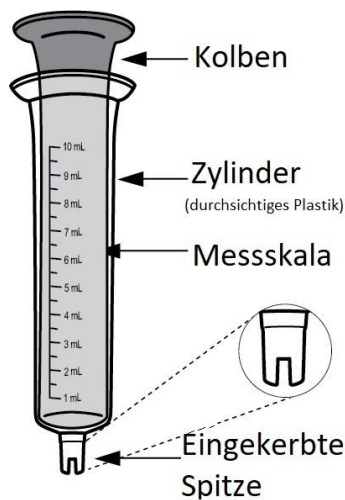
2 blaue (10 ml) Spritzen



2 grüne (3 ml) Spritzen

**Im Kit sind ein zusätzlicher Mischbecher und ein zusätzlicher Satz Spritzen enthalten, falls etwas verloren geht oder beschädigt ist.  
Verwenden Sie keine beschädigten Becher oder Spritzen.**

## Kennenlernen der Spritze zur Gabe in den Mund



- Machen Sie sich mit den Bestandteilen der Spritze und deren Verwendung vertraut, bevor Sie eine Dosis zubereiten.
  - Wenn Sie Fragen zum Abmessen mit einer Spritze haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
  - Stellen Sie sicher, dass der Kolben komplett in den Zylinder geschoben ist, bevor Sie beginnen, die Dosis abzumessen.
- 
- Suchen Sie die Ziffer auf der Messskala, die der Menge an Lösungsmittel oder Noxafil entspricht, die Sie benötigen.
  - Stellen Sie sicher, dass Sie den Anweisungen in dieser Broschüre folgen, um Luftblasen aus der Spritze zu entfernen. **Luftblasen können die Menge an Arzneimittel beeinflussen, die das Kind erhält.**

### Schritt 1. Bereiten Sie das Lösungsmittel vor

**Hinweis:** Noxafil muss mit dem Lösungsmittel zubereitet werden.

Mischen Sie Noxafil **nicht** mit Milch, Saft oder Wasser.



Wenn Sie das Lösungsmittel zum ersten Mal verwenden:

- Öffnen Sie die Flasche und entfernen Sie das Sicherheitssiegel. Verwenden Sie, wenn nötig, eine Schere.
- Platzieren Sie den Flaschenadapter oben auf der Flasche mit dem kleinen Loch nach oben.
- **Drücken Sie den Flaschenadapter ganz nach unten.**
- Ist der Flaschenadapter einmal so platziert, verbleibt er in der Flasche.
- Setzen Sie den Deckel wieder auf die Flasche.

## Schritt 2. Stellen Sie alle Materialien auf einer sauberen Oberfläche bereit

**Hinweis:** Platzieren Sie Ihr Kind an einem sicheren Ort. Sie werden beide Hände benötigen, um Noxafil zuzubereiten. Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife, bevor Sie Noxafil zubereiten.



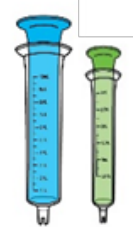
**1 Mischbecher**  
(Öffnen Sie den Deckel, indem Sie ihn an der Lasche nach oben ziehen)



**1 Beutel mit Noxafil Pulver**



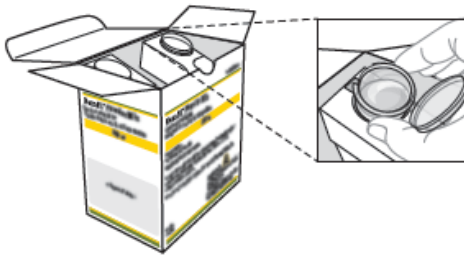
**Lösungsmittel**



**1 blaue Spritze**  
**1 grüne Spritze**  
(Halten Sie jeweils eine bereit, auch wenn Sie, je nach Dosis, nur eine benötigen)



**Schere**  
(nicht im Kit enthalten:  
Verwenden Sie eine scharfe Haushalts- oder Küchenschere)



Der Noxafil Karton hat eine Halterung für den Mischbecher, die dabei helfen soll, den Becher zu kippen während Sie die Dosis abmessen.

## Schritt 3. Geben Sie Noxafil in den Mischbecher

### **Hinweis bevor Sie Noxafil hinzufügen:**

Stellen Sie sicher, dass Sie und Ihr Kind bereit sind.

Wenn Sie Noxafil nicht innerhalb von **30 Minuten** verwenden, müssen Sie es verwerfen und neu beginnen.

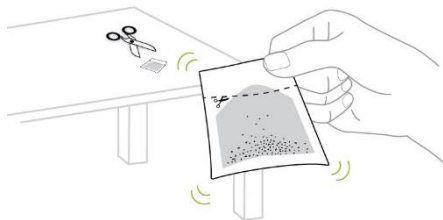


Abbildung 1

Nehmen Sie **1 Beutel** mit Noxafil und schütteln Sie das Pulver auf die Unterseite des Beutels (Abbildung 1).

- Schneiden Sie den Beutel an der gestrichelten Linie auf und geben Sie das gesamte Pulver in den Mischbecher. Vergewissern Sie sich, dass der Beutel komplett leer ist (Abbildung 2).

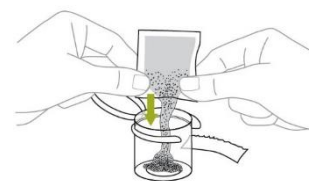


Abbildung 2

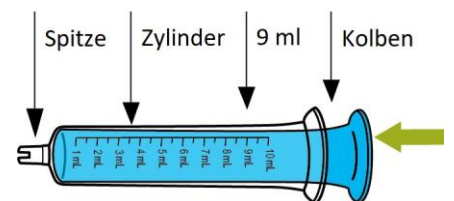
#### Schritt 4. Schütteln Sie die Flasche mit Lösungsmittel



- Schütteln Sie die Flasche mit dem Lösungsmittel jedes Mal gut, wenn Sie Noxafil zubereiten.

#### Schritt 5. Füllen Sie die blaue Spritze mit 9 ml Lösungsmittel

- Drücken Sie den Kolben der **blauen** Spritze so weit wie es geht in den Spritzenzylinder.
- Entfernen Sie den Deckel von der Flasche mit Lösungsmittel.
- Drücken Sie die eingekerbte Spitze der Spritze in den Flaschenadapter.
- Drehen Sie Flasche mit der Spritze daran kopfüber. Ziehen Sie mit der anderen Hand den Kolben zurück, um das Lösungsmittel in die Spritze aufzuziehen.
- Stoppen Sie, wenn Sie die 9-ml-Linie erreichen.
- Drehen Sie die Flasche wieder um und entfernen Sie die Spritze, um Ihre Abmessung zu überprüfen.



### Schritt 6. Prüfen Sie auf Luftblasen

- Halten Sie die Spritze mit der eingekerbten Spitze nach oben. Klopfen Sie mit dem Finger daran, um Luftblasen nach oben zu bewegen.
- Drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um die Luft herauszudrücken (Abbildung 1).

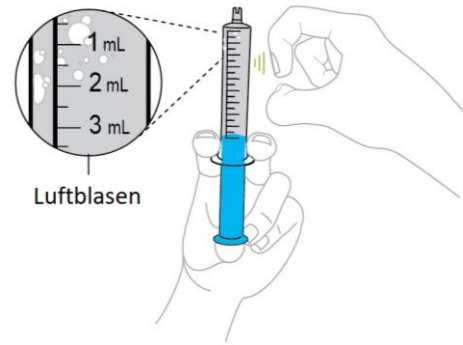


Abbildung 1

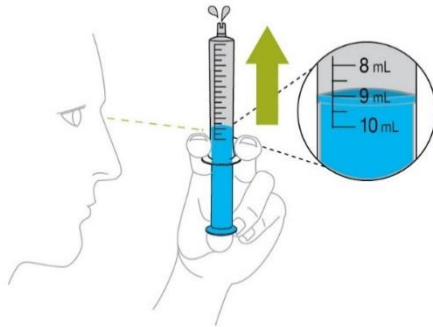
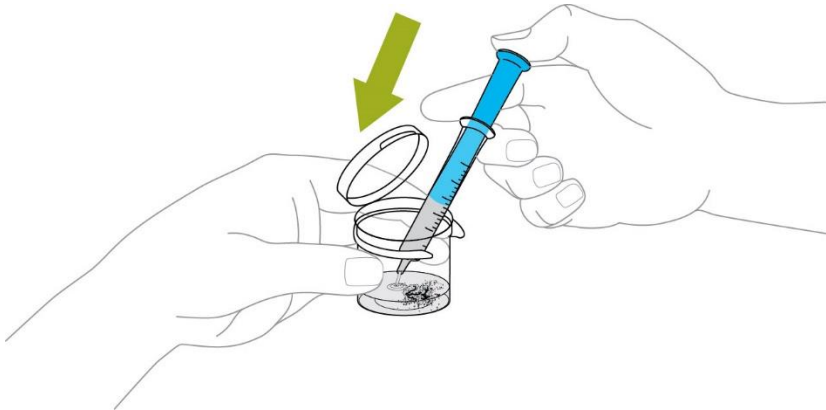


Abbildung 2

- Prüfen Sie nochmals die Lösungsmittelmenge in der Spritze. Wenn sie weniger als 9 ml beträgt, stecken Sie die eingekerbte Spitze wieder in die Flasche mit dem Lösungsmittel und ziehen den Kolben wieder zurück, bis Sie wieder die 9-ml-Markierung erreichen (Abbildung 2).

### Schritt 7: Geben Sie die 9 ml Lösungsmittel zum Noxafil



- Geben Sie die 9 ml Lösungsmittel zum Noxafil Pulver im Mischbecher, indem Sie den Kolben ganz nach unten drücken.

## Schritt 8. Vermischen Sie Noxafil

- Verschließen Sie den Deckel des Mischbechers gut.
- Schütteln Sie den Mischbecher kräftig für 45 Sekunden, um Noxafil mit dem Lösungsmittel zu vermischen (Abbildung 1).

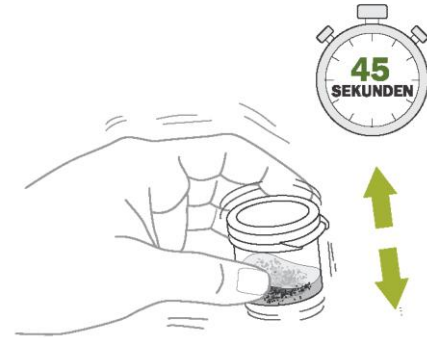


Abbildung 1

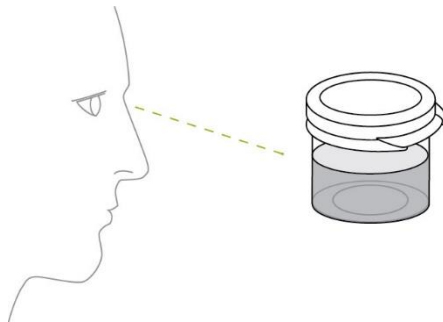


Abbildung 2

- Überprüfen Sie, ob das Pulver vermischt wurde. Wenn nicht, schütteln Sie den Mischbecher noch etwas. Noxafil sollte trüb aussehen und frei von Klümpchen sein (Abbildung 2).

## Schritt 9. Überprüfen Sie die verordnete Dosis

- Verwenden Sie für die Dosis die Menge, die in Milliliter „ml“ von Ihrem Arzt verordnet wurde.

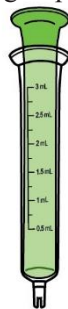
**Hinweis:** Die Dosis kann sich jedes Mal ändern, wenn Sie zum Arzt gehen. Versichern Sie sich, dass sie die aktuellsten Informationen haben. Stellen Sie sicher, dass Sie alle Arzttermine Ihres Kindes wahrnehmen, damit Ihr Kind die richtige Dosis erhält.

## Schritt 10. Wählen Sie die benötigte(n) Spritze(n)

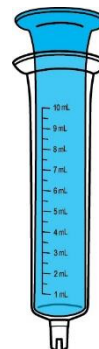
**Hinweis:** Verwenden Sie **nur** die im Kit mitgelieferten Spritzen.

Wählen Sie die richtige Spritze für die Dosis Ihres Kindes:

Für 1 ml  
bis 3 ml  
**Grün**



Für 3 ml  
bis 10 ml  
**Blau**



- Finden Sie dann die Milliliter „ml“-Markierung am Spritzenzylinder, die der Dosierung Ihres Kindes entspricht.

## Schritt 11. Messen Sie Noxafil ab

- Drücken Sie den Kolben soweit wie möglich in den Zylinder der Dosierspritze (Abbildung 1).
- Kippen Sie den Becher mit der Hand oder verwenden Sie die Halterung für den Mischbecher im Noxafil Karton (Abbildung 2).
- Halten Sie die eingekerbte Spitze der Spritze an die tiefste Stelle des Mischbechers mit dem vermischten Noxafil und ziehen Sie den Kolben zurück (Abbildung 3).
- Halten Sie an, wenn Sie die Linie, die die verordnete Dosis anzeigt, erreichen.

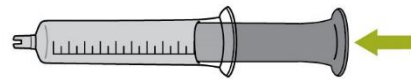


Abbildung 1

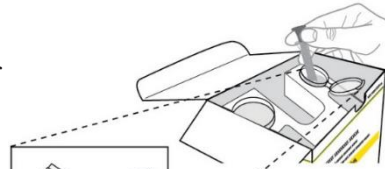


Abbildung 2

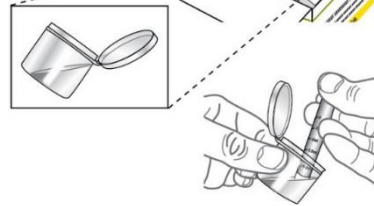


Abbildung 3

**Hinweis:** Sie werden nicht die gesamte Menge Noxafil verwenden. Es wird eine Restmenge im Mischbecher übrigbleiben.

## Schritt 12: Prüfen Sie auf Luftblasen

- Halten Sie die Spritze mit der eingekerbten Spitze nach oben. Klopfen Sie mit dem Finger daran, um Luftblasen nach oben zu bewegen.
- Drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um die Luft herauszudrücken (Abbildung 1).

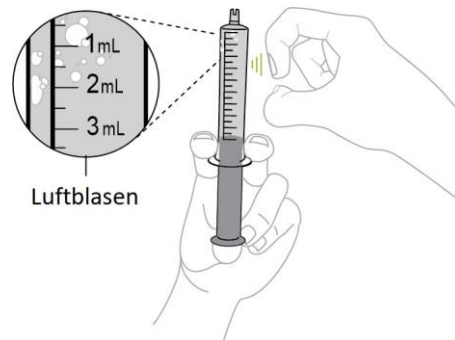


Abbildung 1

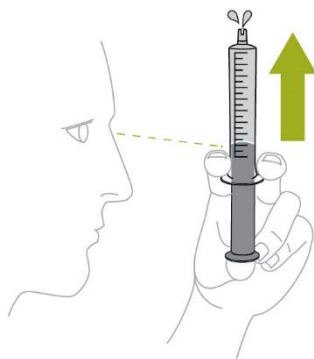


Abbildung 2

- Überprüfen Sie nochmals die Menge Noxafil in der Spritze. Falls weniger als die verordnete Dosis enthalten ist, führen Sie die eingekerbte Spitze der Spritze nochmals in den Becher mit der zubereiteten Noxafil Mischung und ziehen den Kolben erneut bis zur richtigen Dosismarkierung zurück (Abbildung 2).



### Schritt 13. Geben Sie Noxafil Ihrem Kind

- Führen Sie die Spritze vorsichtig in den Mund Ihres Kindes, sodass die eingekerbte Spitze die Innenseite dessen Wange berührt.
- Drücken Sie langsam den Kolben herunter, um die Dosis Noxafil zu geben. Es ist sehr wichtig, dass Ihr Kind die gesamte verordnete Dosis erhält (eine kleine Restmenge in der eingekerbten Spitze der Spritze ist in Ordnung).



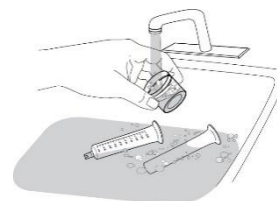
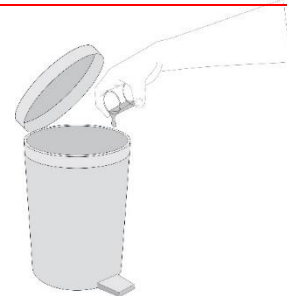
#### Hinweis:

- Wenn Ihr Kind innerhalb von 15 Minuten nach der Einnahme von Noxafil erbricht oder die gesamte Dosis ausspuckt, kann die Dosis einmal nachgeholt werden. Halten Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker Rücksprache, wenn dieser Fall eintritt.
- Verwenden Sie nur das Lösungsmittel aus dem Kit. Mischen Sie Noxafil nicht mit Milch, Saft oder Wasser.

### Schritt 14. Reinigung des Bechers und der Spritzen

**Hinweis:** Spritzen und Mischbecher sollten wiederverwendet werden. Werfen Sie die mitgelieferten Spritzen und Mischbecher nicht weg, bevor Sie alle Noxafil Beutel aufgebraucht haben. Wenn Sie die Spritzen nicht waschen und wiederverwenden können, sind zusätzliche Spritzen in Packung 2 enthalten.

- Geben Sie die verbleibende Restmenge Noxafil in den Haushaltsabfall.  
**Geben Sie diese nicht in das Abwasser.**
- Entfernen Sie die Kolben aller Spritzen, die Sie benutzt haben.
- Waschen Sie Spritzen, Kolben und Mischbecher mit warmem Wasser und Spülmittel mit der Hand.  
**Nicht in der Spülmaschine waschen.**
- Spülen Sie mit klarem Wasser nach und lassen Sie alles an der Luft trocknen.
- Bewahren Sie alles sauber und trocken auf.



### Schritt 15. Wenn alle Noxafil Beutel aufgebraucht sind

- Nachdem Sie den letzten Beutel in diesem Karton aufgebraucht haben, wird noch eine Restmenge Lösungsmittel in der Flasche übrig bleiben. Entsorgen Sie das restliche Lösungsmittel und alle Bestandteile des Kits.