

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Posaconazol Biocon 100 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 100 mg posaconazol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet

Lichtgele tot gele, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met een lengte van ongeveer 17,5 mm en een breedte van 6,7 mm, met aan de ene kant de inscriptie 'B100' en glad aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Posaconazol Biocon is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 5.1):

- Invasieve aspergillose

Posaconazol Biocon maagsapresistente tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij pediatrie patiënten vanaf 2 jaar met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg en bij volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 5.1):

- Invasieve aspergillose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen
- Fusariose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B of bij patiënten die amfotericine B niet verdragen
- Chromoblastomycose en mycetoom bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor itraconazol of bij patiënten die itraconazol niet verdragen
- Coccidioïdomycose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol of fluconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen.

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

- Posaconazol Biocon maagsapresistente tabletten zijn ook geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende pediatrie patiënten vanaf 2 jaar met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg en bij volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 5.1): Patiënten die remissie-inductiechemotherapie krijgen voor acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastische syndromen (MDS) waarvan verwacht wordt dat ze leiden tot aanhoudende neutropenie en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties
- Patiënten die hematopoëtische stamceltransplantaten (HSCT) ontvangen hebben en die een hooggedoseerde immunosuppressieve therapie ondergaan voor graft-versus-host-ziekte (GVHD) en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties.

Lees de Samenvatting van de Productkenmerken van Posaconazol suspensie voor oraal gebruik voor gebruik bij orofaryngeale candidiasis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Dosering

Posaconazol Biocon is ook beschikbaar als een 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik, 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie en 300 mg maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik. Posaconazol tabletten bieden over het algemeen een hogere blootstelling aan het geneesmiddel in het plasma dan Posaconazol suspensie voor oraal gebruik, in zowel nuchtere als niet-nuchtere toestand. Daarom hebben Posaconazol tabletten de voorkeur om de plasmaconcentraties te optimaliseren.

De aanbevolen dosering bij pediatrische patiënten vanaf 2 jaar met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg en bij volwassenen staat vermeld in tabel 1.

Posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor orale suspensie wordt aanbevolen voor oraal gebruik bij pediatrische patiënten vanaf 2 jaar met een lichaamsgewicht van maximaal 40 kg. Lees voor aanvullende informatie de samenvatting van de productkenmerken van de maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik.

Tabel 1. Aanbevolen dosering bij pediatrische patiënten vanaf 2 jaar met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg en bij volwassenen volgens indicatie

Indicatie	Dosis en behandelingsduur (Zie rubriek 5.2)
Behandeling van invasieve aspergillose (alleen voor volwassenen)	Oplaaddosis van 300 mg (drie tabletten van 100 mg of 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie) tweemaal daags op de eerste dag. Daarna 300 mg (drie tabletten van 100 mg of 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie) eenmaal daags. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De aanbevolen totale behandelingsduur is 6-12 weken. Als dit klinisch geïndiceerd is, kan gewisseld worden tussen intraveneuze en orale toediening.
Ongevoelige, invasieve schimmelinfecties/patiënten met invasieve schimmelinfecties intolerant voor eerstelijnsbehandeling	Oplaaddosis van 300 mg (drie tabletten van 100 mg) tweemaal daags op de eerste dag en daarna 300 mg (drie tabletten van 100 mg) eenmaal daags. Elke dosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op de ernst van de onderliggende ziekte, het herstel van immunosuppressie en de klinische respons.

Profylaxe van invasieve schimmelinfecties	Oplaaddosis van 300 mg (drie tabletten van 100 mg) tweemaal daags op de eerste dag, en daarna 300 mg (drie tabletten van 100 mg) eenmaal daags. Elke dosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op het herstel van neutropenie of immunosuppressie. Voor patiënten met acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen moet profylaxe met Posaconazol gestart worden enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en voortgezet worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling boven 500 cellen per mm ³ stijgt.
---	--

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van posaconazol bij kinderen tot 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Posaconazol Biocon maagsapresistente tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt met water en mogen niet worden verpulverd, gekauwd of gebroken.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige toediening met ergotalkaloïden (zie rubriek 4.5).

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

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

Gelijktijdige toediening tijdens de start- en dosistitratiefase van venetoclax bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

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

Levertoxiciteit

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

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

Controle van de leverfunctie

Bij de start en tijdens de behandeling met posaconazol moeten de leverfunctietests worden geëvalueerd. Patiënten die abnormale waarden vertonen bij leverfunctietesten gedurende een behandeling met Posaconazol Biocon moeten regelmatig gecontroleerd worden op het ontwikkelen van een ernstiger leverbeschadiging. Het therapeutische beleid van de patiënt moet een laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie (in het bijzonder leverfunctietesten en bilirubine) omvatten. Stopzetting van Posaconazol Biocon moet overwogen worden indien klinische tekenen en symptomen ontstaan die overeenkomen met de ontwikkeling van een leveraandoening.

Verlenging van het QTc-interval

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

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

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

Geneesmiddelinteracties

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

Midazolam en andere benzodiazepines

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

Aanpassing van de dosis benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden moet worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Vincristinetoxiciteit

Gelijktijdige toediening van azool antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, met vincristine is in verband gebracht met neurotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen, waaronder convulsies, perifere neuropathie, antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntiesyndroom en paralytische ileus.

Reserveer azool antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, voor patiënten die een vinca-alkaloïd ontvangen, waaronder vincristine, die geen andere mogelijkheden hebben voor behandeling met antischimmelmiddelen (zie rubriek 4.5).

Venetoclaxtoxiciteit

Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A-remmers, waaronder posaconazol, met het CYP3A4-substraat venetoclax kan venetoclaxtoxiciteiten verhogen, waaronder het risico op tumorlysisyndroom (TLS) en neutropenie (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Lees de SmPC van venetoclax voor meer informatie.

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

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

Plasmablootstelling

Na toediening van posaconazol tabletten zijn de plasmaconcentraties van posaconazol over het algemeen hoger dan die verkregen met posaconazol suspensie voor oraal gebruik. Na toediening van posaconazol tabletten kunnen de plasmaconcentraties in de loop der tijd hoger worden bij sommige patiënten (zie rubriek 5.2).

Gastro-intestinale stoornis

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

Natrium:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op posaconazol

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

Rifabutine

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenytoïne

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

H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers

Er werden geen klinische effecten waargenomen wanneer posaconazol-tabletten gelijktijdig gebruikt werden met antacida, H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers. Er is geen dosisaanpassing van posaconazol-tabletten nodig wanneer posaconazol-tabletten gelijktijdig gebruikt worden met antacida, H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers.

Effecten van posaconazol op andere geneesmiddelen

Posaconazol is een krachtige CYP3A4-remmer. Gelijktijdige toediening van posaconazol en CYP3A4substraten kan leiden tot aanzienlijke verhogingen in blootstelling aan CYP3A4-substraten zoals hieronder wordt geïllustreerd aan de hand van de effecten op tacrolimus, sirolimus, atazanavir en midazolam. Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van posaconazol en intraveneus toegediende CYP3A4-substraten en de dosis van het CYP3A4-substraat moet mogelijk worden verlaagd. Als posaconazol gelijktijdig wordt gebruikt met CYP3A4-substraten die oraal worden toegediend, en waarbij een verhoging in de plasmaconcentraties gepaard kan gaan met onaanvaardbare bijwerkingen, moeten de plasmaconcentraties van het CYP3A4-substraat en/of de bijwerkingen zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de dosis worden aangepast zoveel als nodig. Verscheidene van de interactieonderzoeken werden uitgevoerd onder gezonde vrijwilligers die een hogere blootstelling aan posaconazol vertoonden in vergelijking met patiënten die dezelfde dosis kregen toegediend. Het effect van posaconazol op CYP3A4-substraten bij patiënten kan mogelijk wat kleiner zijn dan het effect dat bij gezonde vrijwilligers wordt waargenomen en varieert naar verwachting tussen patiënten onderling vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Het effect van gelijktijdige toediening van posaconazol op plasmaspiegels van CYP3A4-substraten kan ook variabel zijn bij één en dezelfde patiënt.

Terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine en kinidine (CYP3A4-substraten) Gelijktijdige toediening van posaconazol en terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine is gecontra-indiceerd, aangezien verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot een verlenging van het QTc-interval en tot het in zeldzame gevallen optreden van *torsades de pointes* (zie rubriek 4.3).

Ergotalkaloïden

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

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

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

Vinca-alkaloïden

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

Rifabutine

Posaconazol deed de C_{max} en AUC van rifabutine stijgen met respectievelijk 31 % en 72 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en rifabutine dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico (zie ook hierboven betreffende het effect van rifabutine op de plasmaspiegels van posaconazol). Als deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend, wordt een zorgvuldige controle van het volledige bloedbeeld en van bijwerkingen in samenhang met verhoogde rifabutinespiegels (bijv. uveïtis) aanbevolen.

Sirolimus

Toediening van herhaalde doses posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags gedurende 16 dagen) deed de C_{max} en AUC van sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis) gemiddeld respectievelijk 6,7-voudig en 8,9-voudig (interval tussen 3,1- en 17,5-voudig) toenemen bij gezonde personen. Het effect van posaconazol op sirolimus bij patiënten is niet bekend, maar is naar verwachting variabel vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Gelijktijdige toediening van posaconazol en sirolimus wordt niet aanbevolen en moet waar mogelijk worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening onvermijdelijk wordt geacht, wordt aanbevolen de dosis sirolimus sterk te verlagen op het moment dat de behandeling met posaconazol gestart wordt en de dalconcentraties van sirolimus in volbloed zeer vaak te controleren. De sirolimusconcentraties moeten worden gemeten bij het starten, tijdens gelijktijdige toediening en bij het stopzetten van de behandeling met posaconazol en de dosis sirolimus dient zoveel als nodig te worden aangepast.

Opgemerkt dient te worden dat de verhouding tussen de sirolimusdalconcentratie en de AUC verandert bij gelijktijdige toediening van posaconazol. Als gevolg daarvan kunnen sirolimusdalconcentraties die binnen het gebruikelijke therapeutisch bereik vallen, resulteren in subtherapeutische spiegels. Dalconcentraties die vallen binnen het bovenste deel van het gebruikelijke therapeutisch bereik dienen daarom te worden nagestreefd en uitgebreide aandacht dient te worden besteed aan klinische klachten en symptomen, laboratoriumparameters en weefselbiopten.

Ciclosporine

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

Tacrolimus

Posaconazol deed de C_{max} en AUC van tacrolimus (0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmalige dosis) stijgen met respectievelijk 121 % en 358 %. Klinisch significante interacties, met hospitalisatie en/of stopzetting van posaconazol als gevolg, werden gemeld tijdens klinische onderzoeken naar de werkzaamheid. Bij het opstarten van een behandeling met posaconazol bij patiënten die al tacrolimus toegediend krijgen, moet de dosis tacrolimus worden verlaagd (bijv. tot ongeveer één derde van de actuele dosis). Daarna moeten de

bloedspiegels van tacrolimus zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens gelijktijdige toediening, en bij het stopzetten van posaconazol, en de dosis tacrolimus dient te worden aangepast zoveel als nodig.

Hiv-proteaseremmers

Aangezien hiv-proteaseremmers CYP3A4-substraten zijn, wordt verwacht dat posaconazol de plasmaspiegels van deze antiretrovirale stoffen zal doen stijgen. Gelijktijdige toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags) en atazanavir (300 mg eenmaal daags) gedurende 7 dagen aan gezonde personen deed de C_{max} en AUC van atazanavir gemiddeld respectievelijk 2,6-voudig en 3,7-voudig (interval tussen 1,2- en 26-voudig) toenemen. Gelijktijdige toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags) en atazanavir plus ritonavir (300/100 mg eenmaal daags) gedurende 7 dagen aan gezonde personen deed de C_{max} en AUC van atazanavir gemiddeld respectievelijk 1,5-voudig en 2,5-voudig (interval tussen 0,9- en 4,1-voudig) toenemen. De toevoeging van posaconazol aan de therapie met atazanavir of atazanavir plus ritonavir ging gepaard met verhogingen van de plasmaspiegels van bilirubine. Frequentie controle op bijwerkingen en toxiciteit gerelateerd aan antiretrovirale middelen die CYP3A4-substraten zijn, wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening van posaconazol.

Midazolam en andere benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden

Tijdens een onderzoek onder gezonde vrijwilligers deed posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen) de blootstelling (AUC) aan intraveneus midazolam (0,05 mg/kg) stijgen met 83 %. Tijdens een ander onderzoek onder gezonde vrijwilligers deed de toediening van herhaalde doses posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen) de C_{max} en AUC van intraveneus midazolam (0,4 mg enkelvoudige dosis) gemiddeld respectievelijk 1,3-voudig en 4,6-voudig (interval tussen 1,7- en 6,4-voudig) toenemen; de toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik 400 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen deed de C_{max} en AUC van intraveneus midazolam respectievelijk 1,6-voudig en 6,2-voudig (interval tussen 1,6- en 7,6-voudig) toenemen.

Beide doses posaconazol deden de C_{max} en AUC van oraal midazolam (2 mg enkelvoudige orale dosis) respectievelijk 2,2-voudig en 4,5-voudig toenemen. Bovendien verlengde posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg of 400 mg) de gemiddelde terminale halfwaardetijd van midazolam van ongeveer 3-4 uur naar 8-10 uur tijdens gelijktijdige toediening. Vanwege het risico op verlengde sedatie wordt aanbevolen dosisaanpassingen te overwegen wanneer posaconazol gelijktijdig wordt toegediend met benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (o.a. midazolam, triazolam, alprazolam) (zie rubriek 4.4).

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

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

Digoxine

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

Sulfonylureumderivaten

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

All-trans-retinoïnezuur (ATRA) of tretinoïne

Aangezien ATRA wordt gemetaboliseerd door de CYP450-leverenzymen, met name CYP3A4, kan gelijktijdige toediening met posaconazol, een sterke remmer van CYP3A4, leiden tot een verhoogde blootstelling aan tretinoïne. Dit resulteert in een verhoogde toxiciteit (met name hypercalciëmie). De serumcalciumspiegels moeten worden gecontroleerd en indien nodig moeten passende dosisaanpassingen

van tretinoïne worden overwogen tijdens de behandeling met posaconazol en gedurende de dagen na de behandeling.

Venetoclax

Vergeleken met het toedienen van alleen 400 mg venetoclax leidde gelijktijdige toediening van 300 mg posaconazol, een krachtige CYP3A-remmer, samen met 50 mg en 100 mg venetoclax gedurende 7 dagen bij 12 patiënten tot een verhoging van de C_{max} van venetoclax met respectievelijk een factor 1,6 en een factor 1,9 en een verhoging van de AUC met respectievelijk een factor 1,9 en een factor 2,4. Zie de SmPC van venetoclax.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Posaconazol had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjesratten bij doses tot 180 mg/kg (3,4 maal de 300 mg dosering gebaseerd op steady-state plasmaconcentraties bij patiënten) of vrouwtjesratten bij een dosis tot 45 mg/kg (2,6 maal de 300 mg dosering gebaseerd op steady-state plasmaconcentraties bij patiënten). Er is geen klinische ervaring die het effect van posaconazol op de vruchtbaarheid bij de mens vaststelt.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Veiligheidsgegevens komen hoofdzakelijk uit onderzoeken met de suspensie voor oraal gebruik.

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

Posaconazol tabletten

De veiligheid van posaconazol-tabletten is onderzocht bij 104 gezonde vrijwilligers en 230 patiënten die meededen aan een klinisch onderzoek naar de profylaxe van schimmelinfecties.

De veiligheid van posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie en -tabletten is onderzocht bij 288 patiënten die meededen aan een klinisch onderzoek naar de behandeling van invasieve aspergillose.

Hierbij kregen 161 patiënten het concentraat voor oplossing voor infusie en 127 patiënten kregen de tabletten.

Het tabletpreparaat werd alleen onderzocht bij patiënten met AML en MDS en patiënten na HSCT met graft-versus-host-ziekte (GVHD) of een risico op GVHD. De maximale blootstellingsduur aan het tabletpreparaat was korter dan die aan de suspensie voor oraal gebruik. Plasmablootstelling met het tabletpreparaat was hoger dan die werd waargenomen met de suspensie voor oraal gebruik.

De veiligheid van posaconazol tabletten is beoordeeld bij 230 patiënten die meededen aan het klinische kernonderzoek. De patiënten werden ingeschreven in een niet-vergelijkend farmacokinetisch en veiligheidsonderzoek naar posaconazol tabletten, toegediend als antifungale profylaxe. De patiënten waren immuungecompromitteerd met onderliggende aandoeningen zoals hematologische maligniteit, neutropenie na chemotherapie, GVHD, en na HSCT. De mediane duur van de behandeling met posaconazol was 28 dagen. Twintig patiënten kregen een dagelijkse dosis van

200 mg en 210 patiënten kregen een dagelijkse dosis van 300 mg (na toediening tweemaal daags op dag 1 in elk cohort).

De veiligheid van posaconazol-tabletten en -concentraat voor oplossing voor infusie is ook onderzocht in een gecontroleerd onderzoek naar de behandeling van invasieve aspergillose. De maximale behandelingsduur van invasieve aspergillose was vergelijkbaar met die werd onderzocht met de suspensie voor oraal gebruik als salvagebehandeling, en was langer dan die met de tabletten of concentraat voor oplossing voor infusie bij profylaxe.

Tabel met bijwerkingen

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen per lichaamssysteem en frequentie gemeld in klinische onderzoeken en/of bij postmarketinggebruik*

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak:	verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie
Soms:	hyperglykemie, hypoglykemie
Psychische stoornissen	
Soms:	abnormale dromen, verwarde toestand, slaapstoornis
Zelden:	psychotische stoornis, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	paresthesie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie
Soms:	convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, tremor, afasie, slapeloosheid
Zelden:	cerebrovasculair accident, encefalopathie, perifere neuropathie, syncope
Oogaandoeningen	
Soms:	wazig zien, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte
Zelden:	diplopie, scotoom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Zelden:	beschadigd gehoor
Hartaandoeningen	
Soms:	lange-QT-syndroom [§] , abnormaal elektrocardiogram [§] , palpitaties, bradycardie, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie
Zelden:	torsade de pointes, plotselinge dood, ventriculaire tachycardie, hart- en ademhalingsstilstand, hartfalen, myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	hypertensie

Soms:	hypotensie, vasculitis
Zelden:	longembolie, diepe veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms:	hoesten, bloedneus, de hik, verstopte neus, pijnlijke pleuritis, tachypneu
Zelden:	pulmonale hypertensie, interstitiële pneumonie, pneumonitis
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	misselijkheid
Vaak:	braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, droge mond, flatulentie, constipatie, anorectaal ongemak
Soms:	pancreatitis, abdominale distensie, enteritis, epigastrisch ongemak, oprisping, gastro-oesofageale refluxziekte, mondoedeem
Zelden:	gastrointestinale bloeding, ileus
Lever-en galaandoeningen	
Vaak:	verhoogde leverfunctietestwaarden (verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, verhoogde bilirubine, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde GGT)
Soms:	hepatocellulaire schade, hepatitis, geelzucht, hepatomegalie, cholestase, levertoxiciteit, abnormale leverfunctie
Zelden:	leverfalen, cholestatische hepatitis, hepatosplenomegalie, levergevoeligheid, asterixis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	huiduitslag, pruritus
Soms:	mondulceratie, alopecia, dermatitis, erytheem, petechiën
Zelden:	Stevens-Johnson-syndroom, vesiculaire rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms:	rugpijn, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen	

Soms:	acuut nierfalen, nierfalen, verhoogde bloedcreatinine renale
Zelden:	tubulaire acidose, interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	menstruatiestoornis
Zelden:	borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	pyrexie (koorts), asthenie, vermoeidheid
Soms:	oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, pijn op de borst, geneesmiddelenintolerantie, zich zenuwachtig voelen, slijmvliesontsteking
Zelden:	tongoeedeem, gezichtsoedeem
Onderzoeken	
Soms:	veranderde geneesmiddelspiegels, bloedfosfor verlaagd, afwijkende röntgenfoto van de borst

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

§ Zie rubriek 4.4.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lever- en galaandoeningen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van posaconazol tabletten.

Tijdens klinische onderzoeken ondervonden patiënten, die posaconazol suspensie voor oraal gebruik kregen toegediend in doses tot 1600 mg/dag, geen bijwerkingen die verschillend waren van die gemeld

bij patiënten bij lagere doses. Accidentele overdosering werd waargenomen bij één patiënt die posaconazol suspensie voor oraal gebruik 1200 mg tweemaal per dag nam gedurende 3 dagen. Er werden geen bijwerkingen vastgesteld door de onderzoeker.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Microbiologie

Bij posaconazol werd *in vitro* werkzaamheid waargenomen tegen de volgende micro-organismen: *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* species (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, en species van *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* en *Rhizopus*. De microbiologische gegevens suggereren dat posaconazol werkzaam is tegen *Rhizomucor*, *Mucor* en *Rhizopus*; de klinische gegevens zijn echter tot op heden te beperkt om de werkzaamheid van posaconazol tegen deze ziekteverwekkers aan te tonen.

De volgende *in-vitro*gegevens zijn beschikbaar, maar de klinische significantie hiervan is onbekend. In een surveillanceonderzoek naar > 3000 klinische schimmelisolaten van 2010-2018, vertoonde 90 % van non-*Aspergillus*-schimmels de volgende minimale remmende concentratie (MIC) *in vitro*: *Mucorales* spp (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l en *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

Resistentie

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

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

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

EUCAST ECOFF-waarden:

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

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

Breekpunten

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

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

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

Combinatie met andere antischimmelmiddelen

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

Klinische ervaring

Samenvatting van het onderzoek met posaconazolconcentraat voor oplossing voor infusie en -tabletten bij invasieve aspergillose

De veiligheid en werkzaamheid van posaconazol voor de behandeling van patiënten met invasieve aspergillose werd onderzocht in een dubbelblind gecontroleerd onderzoek (studie 69) bij 575 patiënten met bewezen, waarschijnlijke of mogelijke invasieve schimmelinfecties volgens EORTC/MSG-criteria.

Patiënten werden behandeld met posaconazol (n=288), concentraat voor oplossing voor infusie of tabletten, in een dosering van 300 mg eenmaal daags (tweemaal daags op dag 1). Patiënten in de comparator-groep werden behandeld met voriconazol (n=287). Zij kregen een intraveneuze dosering van 6 mg/kg tweemaal daags op dag 1 gevolgd door 4 mg/kg tweemaal daags, of een orale dosering van 300 mg tweemaal daags op dag 1 gevolgd door 200 mg tweemaal daags. De mediane behandelingsduur was 67 dagen (posaconazol) en 64 dagen (voriconazol).

In de *intent-to-treat*-populatie (ITT-populatie, alle patiënten die minimaal één dosis van het studiegeneesmiddel kregen) kregen 288 patiënten posaconazol en 287 patiënten voriconazol. De volledige analysesetpopulatie (FAS) is de subgroep van alle proefpersonen binnen de ITT-populatie met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose die door onafhankelijke beoordeling werden geclassificeerd: 163 proefpersonen voor posaconazol en 171 proefpersonen voor voriconazol. Overlijden door alle oorzaken en de algemene klinische respons in deze twee populaties zijn respectievelijk weergegeven in tabel 3 en 4.

Tabel 3. Posaconazol-behandelingsonderzoek 1 bij invasieve aspergillose: overlijden door welke oorzaak dan ook bij dag 42 en dag 84, in de ITT- en FAS-populaties

Populatie	Posaconazol		Voriconazol		Verskil* (95% BI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Overlijden in ITT bij dag 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6, 1,0)
Overlijden in ITT bij dag 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5% (-9,9, 4,9)
Overlijden in FAS bij dag 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2, 8,8)

Overlijden in FAS bij dag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9, 13,1)
* Aangepast behandelingsverschil op basis van de methode van Miettinen en Nurminen, gestratificeerd naar randomisatiefactor (risico op overlijden/slechte uitkomst), met behulp van het Cochran-Mantel-Haenszelwegingsschema.					

Tabel 4. Posaconazol-behandelingsonderzoek 1 bij invasieve aspergillose: algehele klinische respons bij week 6 en week 12 in de FAS-populatie

Populatie	Posaconazol		Voriconazol		Verschil* (95% CI)
	N	Succes (%)	N	Succes (%)	
Algehele klinische respons in de FAS bij week 6	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2, 10,1)
Algehele klinische respons in de FAS bij week 12	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9, 7,1)

* Succesvolle algehele klinische respons werd gedefinieerd als overleving met een gedeeltelijke of volledige respons
Aangepast behandelingsverschil op basis van de methode van Miettinen en Nurminen, gestratificeerd naar randomisatiefactor (risico op overlijden/slechte uitkomst), met behulp van het Cochran-Mantel-Haenszelwegingsschema.

Samenvatting van het overbruggingsonderzoek met posaconazol tabletten

Studie 5615 was een niet-vergelijkend multicenter onderzoek ter evaluatie van de farmacokinetische eigenschappen, de veiligheid en verdraagbaarheid van posaconazol tabletten. Studie 5615 werd uitgevoerd bij een vergelijkbare patiëntenpopulatie als die eerder werd bestudeerd in het klinische kernprogramma met posaconazol suspensie voor oraal gebruik. De farmacokinetische en veiligheidsgegevens uit Studie 5615 werden overgebracht naar de bestaande gegevens (inclusief werkzaamheidsgegevens) over de suspensie voor oraal gebruik.

De onderzoekspopulatie bestond uit: 1) patiënten met AML of MDS die recentelijk chemotherapie hadden gekregen en een aanzienlijke neutropenie hadden ontwikkeld, of vermoedelijk zouden ontwikkelen, of 2) patiënten die een HSCT hadden ondergaan en immunosuppressieve behandeling kregen ter preventie of behandeling van GVHD. Er werden twee verschillende doseringsgroepen geëvalueerd: 200 mg tweemaal daags op dag 1, gevolgd door 200 mg eenmaal daags (Deel IA) en 300 mg tweemaal daags op dag 1, gevolgd door 300 mg eenmaal daags (Deel 1B en Deel 2).

Er werden seriële FK-monsters afgenomen op dag 1 en in steady-state op dag 8 voor alle proefpersonen in Deel 1 en voor een deel van de proefpersonen in Deel 2. Verder werden FK-monsters via schaarse bemonstering bij een grotere proefpersonenpopulatie afgenomen op verschillende dagen tijdens de steady-state vóór de volgende dosis (C_{min}). Op basis van gemiddelde C_{min} -concentraties kon een voorspelde gemiddelde concentratie (C_{gem}) worden berekend voor 186 proefpersonen die een dosis van 300 mg hadden gekregen. De FK-analyse bij C_{gem} -patiënten liet zien dat 81 % van de proefpersonen die met de dosis van 300 mg eenmaal daags waren behandeld, een voorspelde steady-state C_{gem} tussen 500-2500 ng/ml bereikte. Eén proefpersoon (< 1 %) had een voorspelde C_{gem} lager dan 500 ng/ml en 19 % van de proefpersonen had een voorspelde C_{gem} hoger dan 2500 ng/ml. Gemiddeld bereikten de proefpersonen een voorspelde C_{gem} in steady-state van 1970 ng/ml.

Tabel 5 toont een vergelijking van de blootstelling (C_{gem}) na toediening van posaconazol tabletten en posaconazol suspensie voor oraal gebruik in therapeutische doses aan patiënten, weergegeven als kwartielanalyse. Blootstellingen na toediening van tabletten waren over het algemeen hoger dan, maar overlappend met, blootstellingen na toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik.

Tabel 5. C_{gem} kwartielanalyse van kernonderzoeken met patiënten met posaconazol tabletten en suspensie voor oraal gebruik

	Posaconazol tabletten	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik		
	Profylaxe bij AML en HSCT Studie 5615	Profylaxe bij GVHD Studie 316	Profylaxe bij neutropenie Studie 1899	Behandeling - invasieve aspergillose Studie 0041
	300 mg eenmaal daags (dag 1 300 mg tweemaal daags)*	200 mg driemaal daags	200 mg driemaal daags	200 mg viermaal daags (gehospitaliseerd) daarna 400 mg tweemaal daags
Kwartiel	pC_{gem}-spreiding (ng/ml)	C_{gem}-spreiding (ng/ml)	C_{gem}-spreiding (ng/ml)	C_{gem}-spreiding (ng/ml)
K1	442 - 1223	22 - 557	90 - 322	55 - 277
K2	1240 - 1710	557 - 915	322 - 490	290 - 544
K3	1719 - 2291	915 - 1563	490 - 734	550 - 861
K4	2304 - 9523	1563 - 3650	734 - 2200	877 - 2010
pC _{gem} : voorspelde C _{gem} C _{gem} = de gemiddelde concentratie gemeten in steady-state *20 patiënten kregen 200 mg eenmaal daags (200 mg tweemaal daags op dag 1)				

Samenvatting van studies met posaconazol suspensie voor oraal gebruik

Invasieve aspergillose

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

Zoals getoond in Tabel 6, werd een succesvolle respons (volledige of gedeeltelijke verdwijning) aan het einde van de behandeling vastgesteld bij 42 % van de met posaconazol behandelde patiënten versus 26 % van de patiënten uit de externe groep. Dit was echter geen prospectief, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en dus moeten alle vergelijkingen met de externe controlegroep met voorzichtigheid worden beschouwd.

Tabel 6. Algehele werkzaamheid van posaconazol suspensie voor oraal gebruik aan het einde van de behandeling voor invasieve aspergillose in vergelijking met een externe controlegroep

	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik	Externe controlegroep
Totale respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Succes per Species Alle bevestigd door mycologisch onderzoek <i>Aspergillus</i> spp. ²	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 %)

² Omvat andere minder voorkomende of onbekende species

Fusarium spp.

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

Chromoblastomycose/Mycetoom

9 van 11 patiënten werden succesvol behandeld met posaconazol suspensie voor oraal gebruik

800 mg/dag in verdeelde doses, met een mediane behandelingsduur van 268 dagen en tot 377 dagen. Vijf van deze patiënten hadden chromoblastomycose veroorzaakt door *Fonsecaea pedrosoi* en 4 hadden mycetoom, voornamelijk veroorzaakt door *Madurella* species.

Coccidioïdomycose

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

Profylaxe van invasieve schimmelinfecties (Studies 316 en 1899)

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

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

Studie 1899 was een gerandomiseerd, beoordelaar-blind onderzoek naar posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg driemaal daags) versus fluconazol suspensie (400 mg eenmaal daags) of itraconazol drank (200 mg tweemaal daags) in neutropenische patiënten die cytotoxische chemotherapie kregen voor acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties zoals bepaald door een onafhankelijk, geblindeerd extern panel van deskundigen tijdens de *on-treatment* periode. Een belangrijk secundair eindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties 100 dagen na randomisatie. Nieuw gediagnosticeerde AML was de meest voorkomende onderliggende aandoening (435/602, [72 %]). De gemiddelde behandelingsduur was 29 dagen voor posaconazol en 25 dagen voor fluconazol/itraconazol.

In beide profylaxe-onderzoeken was aspergillose de meest voorkomende doorbraakinfectie. Zie Tabel 7 en 8 voor de resultaten van beide onderzoeken. Er werden minder *Aspergillus*- doorbraakinfecties vastgesteld bij patiënten die posaconazolprofylaxe kregen, in vergelijking met controlepatiënten.

Tabel 7. Resultaten van klinische onderzoeken bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties

Studie	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik	Controlegroep ^a	P-waarde
Percentage (%) patiënten met bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties			
On-treatment periode^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixed-time periode^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: In Studie 1899 was dit de periode van randomisatie tot de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen; in Studie 316 was dit de periode van eerste dosis tot laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen.

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

d: Alle gerandomiseerd

e: Alle behandeld

Tabel 8. Resultaten van klinische onderzoeken naar profylaxe van invasieve schimmelinfecties

Studie	Posaconazol Suspensie voor oraal gebruik	Controlegroep ^a
Percentage (%) patiënten met bewezen/waarschijnlijke Aspergillose		
On-treatment periode^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^c	3/291 (1)	17/288 (6)
Fixed-time periode^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: In Studie 1899 was dit de periode van randomisatie tot de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen; in Studie 316 was dit de periode van eerste dosis tot laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen.

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

d: Alle gerandomiseerd

e: Alle behandeld

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

zowel alle doodsoorzaken ($P = 0,0354$) als invasieve schimmelinfectiegerelateerde sterfgevallen ($P = 0,0209$) in aanmerking nam.

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

Pediatische patiënten

Er is beperkte ervaring met posaconazol-tabletten bij pediatische patiënten.

Drie patiënten van 14-17 jaar werden behandeld met posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie en tabletten, 300 mg/dag (tweemaal daags op dag 1, daarna eenmaal daags), in het onderzoek naar de behandeling van invasieve aspergillose.

De veiligheid en werkzaamheid van posaconazol (Posaconazol Biocon maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik en Posaconazol Biocon concentraat voor oplossing voor infusie) zijn vastgesteld bij pediatische patiënten vanaf 2 tot 18 jaar. Het gebruik van posaconazol in deze leeftijdsgroep wordt ondersteund door bewijzen afkomstig van adequate en goed gecontroleerde onderzoeken naar posaconazol bij volwassenen en door farmacokinetische en veiligheidsgegevens afkomstig van pediatische onderzoeken (zie rubriek 5.2). In de pediatische onderzoeken werden geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld die geassocieerd werden met het gebruik van posaconazol bij pediatische patiënten (zie rubriek 4.8).

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatische patiënten jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Beoordeling elektrocardiogram

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Er werd een correlatie waargenomen tussen totale blootstelling aan het geneesmiddel gedeeld door MIC (AUC/MIC) en de klinische uitkomst. De kritische verhouding voor proefpersonen met *Aspergillus*infecties was ~ 200 . Het is bijzonder belangrijk ervoor te zorgen dat maximale plasmaconcentraties worden bereikt bij patiënten geïnfecteerd met *Aspergillus* (zie rubrieken 4.2 en 5.2 wat betreft de aanbevolen doseringsschema's).

Absorptie

Posaconazol tabletten worden geabsorbeerd met een mediane T_{max} van 4 tot 5 uur en vertonen dosisproportionale farmacokinetische eigenschappen na toediening van enkelvoudige en meervoudige doses tot 300 mg.

Na een enkelvoudige toediening van 300 mg posaconazol tabletten aan gezonde vrijwilligers na een vetrijke maaltijd, waren de AUC_{0-72} uur en C_{max} hoger in vergelijking met toediening in nuchtere toestand (respectievelijk 51% en 16% voor AUC_{0-72} uur en C_{max}). Gebaseerd op een populatiefarmacokinetisch model, neemt de C_{gem} van posaconazol met 20% toe als het gegeven wordt met een maaltijd in vergelijking met nuchtere toestand.

Na toediening van posaconazol tabletten kunnen de plasmaconcentraties van posaconazol in de loop der tijd hoger worden bij sommige patiënten. De reden voor deze tijdsafhankelijkheid is niet volledig bekend.

Distributie

Na toediening van de tablet heeft posaconazol een gemiddeld schijnbaar verdelingsvolume van 394 l (42 %), met een spreiding van 294-583 l in de onderzoeken met gezonde vrijwilligers.

Posaconazol is sterk gebonden aan eiwitten (> 98 %), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie

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

Eliminatie

Na toediening van de tabletten wordt posaconazol langzaam geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 29 uur (tussen 26 en 31 uur) en een gemiddelde schijnbare klaring tussen 7,5 en 11 l/uur. Na toediening van ^{14}C -posaconazol werd de radioactiviteit voornamelijk teruggevonden in de feces (77 % van de radioactief gemerkte dosis) waarvan de belangrijkste component de moederverbinding was (66 % van de radioactief gemerkte dosis). Renale klaring is een minder belangrijke eliminatieroute, met 14 % van de radioactief gemerkte dosis uitgescheiden in de urine (< 0,2 % van de radioactief gemerkte dosis is de moederverbinding). Bij een dosis van 300 mg (eenmaal daags na een oplaaddosis van tweemaal daags op dag 1) worden steady-state plasmaconcentraties bereikt op dag 6.

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Gebaseerd op een populatiefarmacokinetisch model dat de farmacokinetiek van posaconazol evalueert, werden *steady-state*-posaconazolconcentraties voorspeld bij patiënten die posaconazol kregen toegediend, concentraat voor oplossing voor infusie of tabletten, 300 mg eenmaal daags, na een tweemaal daagse dosering op dag 1 voor de behandeling van invasieve aspergillose en de profylaxe van invasieve schimmelinfecties.

Tabel 9. Voorspelde populatie-mediane (10e percentiel, 90e percentiel) plasmaconcentraties van posaconazol in *steady state* bij patiënten na toediening van posaconazol, concentraat voor oplossing voor infusie of tabletten, 300 mg eenmaal daags (tweemaal daags op dag 1)

Regime	Populatie	C_{gem} (ng/ml)	C min (ng/ml)
<u>Tablet (nuchter)</u>	<u>Profylaxe</u>	<u>1550</u> (874; 2690)	<u>1330</u> (667; 2400)
	<u>Behandeling van invasieve aspergillose</u>	<u>1780</u> (879; 3540)	<u>1490</u> (663; 3230)
<u>Concentraat voor oplossing voor infusie</u>	<u>Profylaxe</u>	<u>1890</u> (1100; 3150)	<u>1500</u> (745; 2660)
	<u>Behandeling van invasieve aspergillose</u>	<u>2240</u> (1230; 4160)	<u>1780</u> (874; 3620)

De populatiefarmacokinetische analyse van posaconazol bij patiënten wijst uit dat ras, geslacht, nierfunctiestoornis en ziekte (profylaxe of behandeling) geen klinisch betekenisvol effect hebben op de farmacokinetiek van posaconazol.

Kinderen (< 18 jaar)

Er is beperkte (n=3) ervaring met posaconazol tabletten bij pediatrische patiënten.

De farmacokinetische eigenschappen van de posaconazol suspensie voor oraal gebruik zijn geëvalueerd bij pediatrische patiënten.

Na toediening van 800 mg posaconazol suspensie voor oraal gebruik per dag als een verdeelde dosis voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties, waren de gemiddelde dalplasmaconcentraties van 12 patiënten van 8-17 jaar (776 ng/ml) vergelijkbaar met de concentraties van 194 patiënten van 18-64 jaar (817 ng/ml). Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van pediatrische patiënten jonger dan 8 jaar. Evenzo was in de profylaxe-onderzoeken de gemiddelde posaconazol concentratie (C_{gem}) bij steady state bij tien adolescenten (13-17 jaar) vergelijkbaar met de C_{gem} die verkregen werd bij volwassenen (≥ 18 jaar).

Geslacht

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

Ouderen

Er werden in het algemeen geen verschillen in veiligheid waargenomen tussen de geriatrische en jongere patiënten.

Het populatiefarmacokinetische model van posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie en tabletten geeft aan dat de klaring van posaconazol gerelateerd is aan de leeftijd. De C_{gem} van posaconazol is over het algemeen vergelijkbaar tussen jonge en oudere patiënten (≥ 65 jaar). De C_{gem} stijgt echter met 11 % bij zeer oude personen (≥ 80 jaar). Daarom wordt voorgesteld om zeer oude patiënten (≥ 80 jaar) nauwlettend te controleren op bijwerkingen.

De farmacokinetiek van posaconazol-tabletten is vergelijkbaar bij jonge en oudere (≥ 65 jaar) proefpersonen.

Farmacokinetische verschillen op basis van leeftijd worden niet als klinisch relevant beschouwd.; Daarom is geen dosisaanpassing vereist.

Ras

Er zijn onvoldoende gegevens over posaconazol tabletten bij verschillende rassen.

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

Gewicht

Het populatiefarmacokinetische model van posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie en tabletten geeft aan dat de klaring van posaconazol gerelateerd is aan het gewicht. Bij patiënten > 120 kg daalt de C_{gem} met 25 % en bij patiënten < 50 kg stijgt de C_{gem} met 19 %. Daarom wordt zorgvuldige controle aanbevolen op schimmel-doorbraakinfecties bij patiënten zwaarder dan 120 kg.

Nierfunctiestoornis

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

Vergelijkbare aanbevelingen gelden voor posaconazol tabletten; er werd echter geen specifiek onderzoek verricht met posaconazol tabletten.

Leverfunctiestoornis

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 400 mg posaconazol suspensie voor oraal gebruik aan patiënten met een lichte (Child-Pugh klasse A), matig ernstige (Child-Pugh klasse B) of ernstige

(ChildPugh klasse C) leverfunctiestoornis (zes per groep), was de gemiddelde AUC 1,3 tot 1,6 keer hoger in vergelijking met overeenstemmende controlepatiënten met een normale leverfunctie.

Ongebonden concentraties werden niet bepaald en het kan niet worden uitgesloten dat er een grotere toename is van blootstelling aan ongebonden posaconazol dan de waargenomen toename van 60 % van de totale AUC. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) was toegenomen van ongeveer 27 uur tot ~43 uur in de respectievelijke groepen. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte tot ernstige leverfunctiestoornis, maar voorzichtigheid moet worden betracht in verband met de mogelijk hogere plasmablootstelling.

Vergelijkbare aanbevelingen gelden voor posaconazol tabletten; er werd echter geen specifiek onderzoek verricht met posaconazol tabletten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zoals waargenomen met andere antischimmelmiddelen uit de groep van de azolen, werden effecten met betrekking tot de remming van de synthese van steroïdhormonen waargenomen in onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van posaconazol. Bijnierschorsonderdrukkende effecten werden waargenomen bij

toxiciteitsonderzoeken in ratten en honden bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met of groter zijn dan die bij de mens bereikt met therapeutische doses.

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

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

Er werden geen effecten op electrocardiogrammen waargenomen, waaronder QT- en QTc-intervallen, in een farmacologisch veiligheidsonderzoek met herhaalde doses in apen bij maximale plasmaconcentraties die 8,5 maal hoger waren dan de concentraties die bij de mens worden verkregen met therapeutische doses.

Echocardiografie wees niet op cardiale decompensatie in een farmacologisch veiligheidsonderzoek met herhaalde doses in ratten bij een systemische blootstelling die 2,1 maal groter was dan de blootstelling die therapeutisch verkregen wordt. Verhoogde systolische en arteriële bloeddruk (tot 29 mm Hg) werd waargenomen in ratten en apen bij systemische blootstellingen die respectievelijk 2,1 en 8,5 maal groter waren dan die verkregen met therapeutische doses bij de mens.

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

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

In een niet-klinisch onderzoek met intraveneuze toediening van posaconazol bij zeer jonge honden (2-8 weken oud) werd een hogere incidentie van vergroting van de hersenventrikels waargenomen bij

behandelde dieren in vergelijking met de overeenkomende controledieren. Er werd geen verschil waargenomen in de incidentie van vergroting van de hersenventrikels tussen de controledieren en debehandelde dieren in de erop volgende behandelingsvrije periode van 5 maanden. Er waren geen neurologische, gedrags- of ontwikkelingsafwijkingen bij de honden met deze bevinding. Er werd geen vergelijkbare bevinding waargenomen bij orale toediening van posaconazol aan jonge honden (4 dagen tot 9 maanden oud) of intraveneuze toediening van posaconazol aan jonge honden (10 weken tot 23 weken oud). De klinische significantie van deze bevinding is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Hypromellose-acetaatsuccinaat

Hydroxypropylcellulose

Microkristallijne cellulose

Croscarmellose-natrium

Colloïdaal siliciumdioxide

Magnesium stearaat

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Geel ijzeroxide (E172)

Ferrosoferric oxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten worden geleverd in witte ondoorzichtige PVC/Aclar-Alu blisterverpakkingen.

Posaconazol maagsapresistente tabletten zijn verpakt in een blisterverpakking in dozen van 24 (2x12) of 96 (8x12) tabletten.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

RVG 127913

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1 t/m 4.5, 4.8 en 5.1 t/m 5.3: 10 oktober 2023