

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Posaconazol AmaroX 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 300 mg posaconazol.

Elke ml bevat 18 mg posaconazol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 462 mg natrium.

Elke injectieflacon bevat 6,68 g sulfobutylbetadex-natrium.

Elke ml bevat 27,66 mg natrium.

Elke ml bevat 400 mg sulfobutylbetadex-natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Een heldere, kleurloze tot gele oplossing.

Voor de oplossing bedraagt de osmolaliteit ongeveer 330-450 mOsm/Kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Invasieve aspergillose

Posaconazol AmaroX concentraat voor oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij volwassenen en pediatrische patiënten vanaf 2 jaar (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 AmaroX concentraat voor oplossing voor infusie is ook geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende volwassenen en pediatrische patiënten vanaf 2 jaar (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 AmaroX suspensie voor oraal 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 hoogerisicopatiënten bij wie posaconazol geïndiceerd is als profylaxe.

Dosering

Posaconazol AmaroX is ook beschikbaar als orale toediening (Posaconazol AmaroX 100 mg maagsapresistente tablet, 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik en 300 mg maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik). Overschakelen naar orale toediening is aanbevolen zodra de aandoening van de patiënt dit toelaat (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen dosering wordt getoond in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosering volgens indicatie

Indicatie	Dosis en behandelingsduur (zie rubriek 5.2)
Behandeling van invasieve aspergillose (alleen voor volwassenen)	Oplaaddosis van 300 mg (300 mg concentraat voor oplossing voor infusie of drie tabletten van 100 mg) tweemaal daags op de eerste dag. Daarna 300 mg (300 mg concentraat voor oplossing voor infusie of drie tabletten van 100 mg) 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	<p><u>Volwassenen:</u> Oplaaddosis van 300 mg Posaconazol AmaroX tweemaal daags op de eerste dag, daarna 300 mg eenmaal daags. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op de ernst van de onderliggende ziekte, het herstel van immunosuppressie en de klinische respons.</p> <p><u>Pediatrische patiënten vanaf 2 tot 18 jaar:</u> Oplaaddosis van 6 mg/kg (tot maximaal 300 mg) tweemaal daags op de eerste dag, daarna 6 mg/kg (tot maximaal 300 mg) eenmaal daags. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op de ernst van de onderliggende ziekte, het herstel van immunosuppressie en de klinische respons.</p>
Profylaxe van invasieve schimmelinfecties	<p><u>Volwassenen:</u> Oplaaddosis van 300 mg Posaconazol AmaroX tweemaal daags op de eerste dag, daarna 300 mg eenmaal daags. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op het herstel van neutropenie of immunosuppressie. Voor patiënten met AML of MDS moet profylaxe met Posaconazol AmaroX gestart worden enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en voortgezet worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling boven 500 cellen per mm³ stijgt.</p>

	<p>Pediatrie patiënten vanaf 2 tot 18 jaar: Oplaaddosis van 6 mg/kg (tot maximaal 300 mg) tweemaal daags op de eerste dag, daarna 6 mg/kg (tot maximaal 300 mg) eenmaal daags. 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 AmaroX gestart worden enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en voortgezet worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling boven 500 cellen per mm³ stijgt.</p>
--	--

Posaconazol AmaroX moet via een centrale veneuze lijn worden toegediend, inclusief een centrale veneuze katheter of perifeer ingebrachte centrale katheter (*Peripherally Inserted Central Catheter*, PICC), met een langzame intraveneuze infusie gedurende ongeveer 90 minuten. Posaconazol AmaroX concentraat voor oplossing voor infusie mag niet als bolus worden toegediend. Als een centrale veneuze katheter niet beschikbaar is, kan een enkelvoudige infusie toegediend worden door middel van een perifeer veneuze katheter. De infusie moet gedurende ongeveer 30 minuten toegediend worden indien deze wordt toegediend via een perifeer veneuze katheter (zie rubrieken 4.8 en 6.6).

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min), wordt accumulatie van het intraveneuze vehikel, Betadex sulfobutylethernatrium (*natriumsulfobutylether β-cyclodextrine*, SBECD) verwacht. Orale toedieningsvormen van Posaconazol AmaroX moeten worden gebruikt bij deze patiënten, tenzij de evaluatie van de voordelen/risico's voor de patiënt het gebruik van Posaconazol AmaroX concentraat voor oplossing voor infusie rechtvaardigt. Bij deze patiënten moet de concentratie van serumcreatinine onder nauw toezicht worden gehouden (zie rubriek 4.4).

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.

Pediatrie patiënten

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

Posaconazol AmaroX concentraat voor oplossing voor infusie mag niet worden gebruikt bij kinderen tot 2 jaar wegens zorgen om de preklinische veiligheid (zie rubriek 5.3).

Wijze van toediening

Posaconazol AmaroX concentraat voor oplossing voor infusie moet worden verdund (zie rubriek 6.6) vóór toediening.

Posaconazol AmaroX moet via een centrale veneuze lijn worden toegediend, inclusief een centrale veneuze katheter of perifeer ingebrachte centrale katheter (*Peripherally Inserted Central Catheter*, PICC), met een langzame intraveneuze (IV) infusie gedurende ongeveer 90 minuten (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8). Posaconazol AmaroX concentraat voor oplossing voor infusie mag niet als een bolus worden toegediend.

Indien geen centrale veneuze katheter beschikbaar is, kan een enkele infusie via een perifere veneuze katheter worden toegediend. Bij toediening via een perifere veneuze katheter moet de infusie

gedurende ongeveer 30 minuten worden toegediend om de kans op infusieplaatsreacties te beperken (zie rubriek 4.8).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één 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 *torsade 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 aan patiënten met een overgevoeligheid voor andere azolen.

Levertoxiciteit

Leverreacties (bijv. 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 ernstiger 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 patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis

Wegens de variabiliteit in blootstelling, moeten patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis onder nauw toezicht worden gehouden voor schimmel-doorbraakinfecties (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 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 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 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 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 (anders dan 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.

Bij patiënten zijn de gemiddelde maximum plasmaconcentraties (C_{max}) na posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie 4-voudig toegenomen in vergelijking met toediening van suspensie voor oraal gebruik. Een toegenomen effect op het QTc-interval kan niet uitgesloten worden. Bijzondere voorzichtigheid wordt geadviseerd in die gevallen wanneer posaconazol perifeer wordt toegediend aangezien de aanbevolen infusietijd van 30 minuten C_{max} nog verder kan stijgen.

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. d. 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 CYP3A4-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), flucloxacilline, sommige anticonvulsieve (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 intraveneus concentraat voor oplossing voor infusie zijn plasmaconcentraties in het algemeen hoger dan die verkregen met posaconazol suspensie voor oraal gebruik. Posaconazol plasmaconcentraties kunnen na toediening van posaconazol bij sommige patiënten na verloop van tijd toenemen (zie rubriek 5.2).

Trombo-embolische voorvallen

Trombo-embolische voorvallen zijn geïdentificeerd als een potentieel risico bij posaconazol intraveneus concentraat voor oplossing voor infusie, maar zijn niet waargenomen tijdens de klinische onderzoeken. Tromboflebitis is waargenomen in klinische onderzoeken. Bij elke klacht of elk symptoom van tromboflebitis is voorzichtigheid geboden (zie rubrieken 4.8 en 5.3).

Lichtgevoeligheidsreactie

Posaconazol kan het risico op een lichtgevoeligheidsreactie verhogen. Adviseer patiënten om zichzelf tijdens de behandeling te beschermen tegen de zon, zoals het dragen van uv-werende kleding en het gebruiken van zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (SPF).

Natrium

Dit middel bevat 462 mg (20 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 23 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium.

De maximale dagelijkse dosis van dit middel is gelijk aan 46 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium.

Posaconazol AmaroX 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie wordt beschouwd als een 'hoog' natriumgehalte. Hier moet speciaal rekening mee gehouden worden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

Sulfobutylbetadex-natrium

Dit middel bevat 6,68 g sulfobutylbetadex-natrium per injectieflacon, wat overeenkomt met 6,68 g/16,7 ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende informatie werd afgeleid van gegevens met posaconazol suspensie voor oraal gebruik of met een vroege tabletformulering. Alle geneesmiddeleninteracties met posaconazol suspensie voor oraal gebruik, met uitzondering van de interacties die de absorptie van posaconazol beïnvloeden (via maagzuur en motiliteit), worden ook voor posaconazol intraveneuze oplossing als relevant beschouwd.

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 klaringsroutes kunnen bijgevolg de plasmaconcentraties van posaconazol respectievelijk doen stijgen of dalen.

Rifabutine

Rifabutine (300 mg eenmaal daags) deed de C_{max} (maximale plasmaconcentratie) en AUC (gebied onder de plasmaconcentratie-tijdscurve) van posaconazol dalen 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.

Flucloxacilline

Flucloxacilline (een CYP450-inductor) kan de plasmaconcentraties van posaconazol verlagen. Vermijd gelijktijdig gebruik van posaconazol en flucloxacilline, tenzij het voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico (zie rubriek 4.4).

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 patient opweegt tegen het risico.

Effecten van posaconazol op andere geneesmiddelen

Posaconazol is een krachtige CYP3A4-remmer. Gelijktijdige toediening van posaconazol en CYP3A4-substraten kan leiden tot aanzienlijke verhogingen in blootstelling aan CYP3A4-substraten zoals hieronder wordt geïllustreerd aan de hand van de effecten op tacrolimus, sirolimus, atazanavir en midazolam. Voorzichtigheid 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 oral 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.

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 torsade 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

Na orale toediening deed posaconazol 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 tekenen 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 middelen 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 oral 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)

Frequente 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 (2,8 maal de blootstelling die bij de mens wordt bereikt met een intraveneuze dosis van 300 mg) of vrouwtjesratten bij een dosis tot 45 mg/kg (3,4 maal de blootstelling van een intraveneuze dosis van 300 mg bij de mens). 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 het gebruik van posaconazol, dient voorzichtigheid te worden betracht.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsgegevens zijn voornamelijk afkomstig 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-concentraat voor oplossing voor infusie

De veiligheid van posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie is onderzocht bij 72 gezonde vrijwilligers en 268 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.

Posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie werd alleen onderzocht bij patiënten met AML en MDS en patiënten na HSCT met, of met een risico op, GVHD. De maximale blootstellingsduur aan het concentraat voor oplossing voor infusie was korter dan met de suspensie voor oraal gebruik. De plasmablootstelling met de oplossing voor infusie was hoger dan die werd waargenomen met de suspensie voor oraal gebruik.

In initiële onderzoeken met gezonde vrijwilligers werd de toediening van een enkelvoudige dosis posaconazol, geïnfuseerd gedurende 30 minuten via een perifere veneuze katheter, geassocieerd met een incidentie van 12 % van infusieplaatsreacties (4 % incidentie van tromboflebitis). Meervoudige doses posaconazol toegediend via een perifere veneuze katheter werden geassocieerd met tromboflebitis (incidentie van 60 %). Daarom werd posaconazol in daarna volgende onderzoeken toegediend via een centrale veneuze katheter. Indien geen centrale veneuze katheter beschikbaar was, konden de patiënten een enkele infusie gedurende 30 minuten krijgen via een perifere veneuze katheter. Perifere infusie die langer duurt dan 30 minuten leidt tot een hogere incidentie van infusieplaatsreacties en tromboflebitis.

De veiligheid van posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie is in klinische onderzoeken beoordeeld bij 268 patiënten. De patiënten werden ingeschreven in een niet-vergelijkend farmacokinetisch en veiligheidsonderzoek naar posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie wanneer toegediend als antischimmelprofylaxe (Onderzoek 5520). Elf patiënten kregen een enkelvoudige dosis van 200 mg posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie, 21 patiënten kregen een dagelijkse dosis van 200 mg gedurende een mediane periode van 14 dagen, en 237 patiënten kregen een dagelijkse dosis van 300 mg gedurende een mediane periode van 9 dagen. Er zijn geen gegevens met betrekking tot de veiligheid beschikbaar voor toediening > 28 dagen. Gegevens met betrekking tot de veiligheid bij ouderen is beperkt.

De vaakst gemelde bijwerking (> 25 %) waarvan de eerste symptomen optraden tijdens de intraveneuze fase van toediening van 300 mg posaconazol eenmaal daags, was diarree (32 %).

De meest voorkomende bijwerking (> 1 %) die leidde tot stopzetting van posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie 300 mg eenmaal daags leidde, was AML (1 %).

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.

Veiligheid van posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oral gebruik en concentraat voor oplossing voor infusie

De veiligheid van posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oral gebruik en concentraat voor oplossing voor infusie is voor profylactisch gebruik beoordeeld bij 115 pediatrische patiënten vanaf 2 tot 18 jaar. Immuungecompromitteerde pediatrische patiënten met bekende of verwachte neutropenie kregen posaconazol in een dosis van 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg of 6 mg/kg.

De gemelde bijwerkingen kwamen over het algemeen overeen met de bijwerkingen die men verwacht bij pediatrische oncologiepatiënten die behandeld worden voor een maligniteit of met het veiligheidsprofiel van posaconazol bij volwassenen.

De vaakst gemelde bijwerkingen (> 2 %) tijdens behandeling waren verhoogde alanineaminotransferase (2,6 %), verhoogde aspartaataminotransferase (3,5 %) en huiduitslag (2,6 %).

Tabel met bijwerkingen

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

Tabel 2. Bijwerkingen naar lichaamstelsel en frequentie gemeld in klinische onderzoeken en/of bij postmarketinggebruik*

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

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

Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak: Soms: Zelden: Niet bekend:	huiduitslag, pruritus mondulceratie, alopecia, dermatitis, erytheem, petechiën Stevens-Johnsonsyndroom, vesiculaire rash lichtgevoeligheidsreactie [§]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen Soms:	rugpijn, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen Soms: Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, verhoogde bloedcreatinine renale tubulaire acidose, interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Soms: Zelden:	menstruatiestoornis borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak: Soms: Zelden:	pyrexie (koorts), asthenie, vermoeidheid oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, pijn op de borst, geneesmiddelenintolerantie, zich zenuwachtig voelen, pijn op infusieplaats, flebitis op infusieplaats, trombose op infusieplaats, slijmvliesontsteking tongooedeem, 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 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 concentraat voor oplossing voor infusie.

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: J02A C04.

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-vitrogegevens zijn beschikbaar, maar de klinische significatie hiervan is onbekend. In een surveillance-onderzoek 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.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) heeft voor posaconazol interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-micbreakpoints_en.xlsx.

Combinatie met andere antischimmelmiddelen

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

Klinische ervaring

Samenvatting van de 'bridging study' van posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie

Onderzoek 5520 was een niet-vergelijkend multicenter onderzoek ter evaluatie van de farmacokinetische eigenschappen, veiligheid, en verdraagbaarheid van posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie.

In onderzoek 5520 werden in totaal 279 proefpersonen ingeschreven, waarvan er 268 ten minste één dosis posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie kregen. Cohort 0 werd opgezet voor het evalueren van de verdraagbaarheid van een enkelvoudige dosis posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie wanneer toegediend via een centrale lijn.

De populatie proefpersonen voor Cohorten 1 en 2 omvatte proefpersonen met AML of MDS die recentelijk chemotherapie hadden gekregen en die een significante neutropenie hadden ontwikkeld of bij wie dit werd verwacht. Er werden twee verschillende doseringsgroepen geëvalueerd in Cohorten 1

en 2: 200 mg tweemaal daags op dag 1, daarna gevolgd door 200 mg eenmaal daags (Cohort 1) en 300 mg tweemaal daags op dag 1, daarna gevolgd door 300 mg eenmaal daags (Cohort 2).

De populatie proefpersonen in Cohort 3 omvatte: 1) patiënten met AML of MDS die recentelijk chemotherapie hadden gekregen en een significante neutropenie hadden ontwikkeld of bij wie dit werd verwacht, of 2) patiënten die HSCT hadden ondergaan en een immuunonderdrukkende behandeling kregen voor preventie of behandeling van GVHD. Deze typen patiënten werden eerder bestudeerd in een belangrijk gecontroleerd hoofdonderzoek van posaconazol suspensie voor oraal gebruik. Op basis van de farmacokinetiek en de veiligheidsresultaten van Cohorten 1 en 2 kregen alle proefpersonen in Cohort 3 300 mg tweemaal daags op dag 1, daarna gevolgd door 300 mg eenmaal daags.

De totale populatie proefpersonen had een gemiddelde leeftijd van 51 jaar (bereik = 18-82 jaar), 95 % was blank, de belangrijkste etnische groep was niet Latijns-Amerikaans/Latino (92 %), en 55 % bestond uit mannen. Het onderzoek behandelde 155 (65 %) proefpersonen met AML of MDS en 82 (35 %) proefpersonen met HSCT als primaire ziekten bij opname in het onderzoek.

Er werden seriële farmacokinetische monsters afgenomen op dag 1 en bij steady state op dag 14 voor alle proefpersonen in Cohort 1 en 2 en op dag 10 voor een subgroep van proefpersonen in Cohort 3.

Deze seriële farmacokinetische analyse toonde aan dat 94 % van de proefpersonen die werden behandeld met de dosis van 300 mg eenmaal daags een *steady-state*- C_{gem} bereikten tussen 500-2500 ng/ml. [C_{gem} was de gemiddelde concentratie van posaconazol bij steady state, berekend als AUC/dosisinterval (24 uur).] Deze blootstelling werd geselecteerd op basis van farmacokinetische/farmacodynamische overwegingen met posaconazol suspensie voor oraal gebruik. Proefpersonen die 300 mg eenmaal daags kregen, bereikten een gemiddelde C_{gem} bij *steady state* van 1500 ng/ml.

Samenvatting van het onderzoek met posaconazol-concentraat 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 schimmelinfectie 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-Haenszel-wegingsschema.					

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%-BI)
	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 Cochran-Mantel-Haenszel-wegingsschema.					

Samenvatting van een 'bridging study' met maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik en concentraat voor oplossing voor infusie

De farmacokinetiek en veiligheid van posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie en maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik zijn beoordeeld bij 115 pediatrische proefpersonen vanaf 2 tot 18 jaar in een niet-gerandomiseerd, multicenter, open-label, sequentieel dosisescalatieonderzoek (Studie 097). Immuungecompromitteerde pediatrische proefpersonen met bekende of verwachte neutropenie kregen posaconazol in een dosis van 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg of 6,0 mg/kg per dag (tweemaal daags op dag 1). Alle 115 proefpersonen kregen eerst minimaal 7 dagen posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie, 63 proefpersonen werden daarna overgezet op maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik. De gemiddelde totale behandelingsduur (posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie en maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik) van alle behandelde proefpersonen was 20,6 dagen (zie rubriek 5.2).

Samenvatting van de onderzoeken 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'. 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 aangetoond in Tabel 5, 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 5. 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. ³	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 %)

³ Omvat andere minder voorkomende species 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.

Onderzoek 316 was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg driemaal daags) versus fluconazolcapsules (400 mg eenmaal daags) in allogene HSC-ontvangers met graft-versus-host-ziekte (GVHD). Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de incidentie van bewezen/vermoedelijke invasieve schimmelinfecties op 16 weken na randomisatie, zoals bepaald door een onafhankelijk, geblindeerd extern panel van deskundigen. Een belangrijk secundair eindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties gedurende de *on-treatment* periode (eerste dosis tot laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel + 7 dagen). De meerderheid (377/600, [63 %]) van de patiënten die geïncubeerd 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 6 en 7 voor de resultaten van beide onderzoeken. Er werden minder *Aspergillus*-doorbraakinfecties vastgesteld bij patiënten die posaconazolprofylaxe kregen, in vergelijking met controlepatiënten.

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

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

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

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

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

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

d: Alle gerandomiseerd

e: Alle behandeld

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

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

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

d: Alle gerandomiseerd

e: Alle behandeld

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

analyse zowel alle doodsoorzaken ($P = 0,0354$) als invasieve schimmelinfectiegerelateerde 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 POSgroep (4/301) in vergelijking met de FLU-groep (12/299; $P = 0,0413$).

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring bij kinderen met posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie.

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 gevolgd door eenmaal daags daarna), in het onderzoek naar de behandeling van invasieve aspergillose.

De veiligheid en werkzaamheid van posaconazol (Posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik en posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie) zijn vastgesteld bij pediatrische 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 pediatrische onderzoeken (zie rubriek 5.2). In de pediatrische onderzoeken werden geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld die geassocieerd werden met het gebruik van posaconazol bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8).

De veiligheid en werkzaamheid van posaconazol bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Beoordeling electrocardiogram

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische / farmacodynamische relaties

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

Distributie

Na toediening van 300 mg posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie gedurende 90 minuten was de gemiddelde piekplasmaconcentratie aan het einde van de infusie 3280 ng/ml (74 % CV). Posaconazol vertoont dosisproportionele farmacokinetiek na enkelvoudige en meervoudige toediening in het therapeutisch dosisbereik (200-300 mg).

Posaconazol heeft een verdelingsvolume van 261 l, wat op extravasculaire distributie wijst.

Posaconazol wordt in hoge mate aan eiwitten gebonden ($> 98\%$), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie

Posaconazol heeft geen belangrijke circulerende metabolieten. De meerderheid van de circulerende metabolieten zijn glucuronideconjugaten van posaconazol en slechts kleine hoeveelheden oxidatieve

(door CYP450 gemedieerde) metabolieten werden waargenomen. De uitgescheiden metabolieten in de urine en feces bedragen ongeveer 17 % van de toegediende radioactief gemerkte dosis posaconazol suspensie voor oraal gebruik.

Eliminatie

Posaconazol wordt na toediening van 300 mg posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie langzaam geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 27 uur en heeft een gemiddelde klaring van 7,3l/uur. Na toediening van ¹⁴C-posaconazol als een suspensie voor oraal gebruik 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). Steady-state-plasmaconcentraties worden bereikt tegen dag 6 met de dosis van 300 mg (eenmaal daags na een oplaaddosis tweemaal daags op dag 1).

Na toediening van een enkelvoudige toediening van posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie stegen posaconazol plasmaconcentraties in grotere mate dan dosisproportioneel over een bereik van 50 – 200 mg; ter vergelijking, dosisafhankelijke stijgingen zijn over een bereik van 200 – 300 mg waargenomen.

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 8. Voorspelde populatie-mediane (10^e percentiel, 90^e 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)
Tablet (nuchter)	Profylaxe	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)
	Behandeling van invasieve aspergillose	1780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Concentraat voor oplossing voor infusie	Profylaxe	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Behandeling van invasieve aspergillose	2240 (1230; 4160)	1780 (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 bij kinderen met posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie in het onderzoek naar behandeling van invasieve aspergillose (zie rubrieken 4.2 en 5.3).

De gemiddelde farmacokinetische parameters na toediening van meerdere doses posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie en posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik bij pediatrie patiënten van 2 tot 18 jaar met (verwachte) neutropenie staan in tabel 9. Patiënten werden ingedeeld in 2 leeftijdsgroepen en kregen posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie en posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik in een dosering van eenmaal daags 6 mg/kg (met een maximum van 300 mg) (tweemaal daags op dag 1) (zie rubriek 5.1).

Tabel 9. Overzicht van steady-state geometrisch gemiddelde farmacokinetische parameters (% geometrische variatiecoëfficiënt) na toediening van meerdere doses posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie en posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik van 6 mg/kg bij pediatrische patiënten met neutropenie of verwachte neutropenie

Leeftijdsgroep	Type dosis	N	AUC _{0-24 uur} (ng·uur/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (uur)	CL/F‡ (l/uur)
2 tot < 7 jaar	IV	17	31.100 (48,9)	1300 (48,9)	3060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57-1,83)	3,27 (49,3)
	PVS	7	23.000 (47,3)	960 (47,3)	1510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17-7,92)	4,60 (35,2)
7 tot en met 17 jaar	IV	24	44.200 (41,5)	1840 (41,5)	3340 (39,4)	1160 (60,4)	1,77 (1,33-6,00)	4,76 (55,7)
	PVS	12	25.000 (184,3)	1040 (184,3)	1370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00-4,00)	8,39 (190,3)

IV= posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie; PVS = posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik; AUC_{0-24 uur} = gebied onder de plasmaconcentratietijdscurve vanaf tijdstip nul tot 24 uur; C_{max} = maximale waargenomen concentratie; C_{min} = minimale waargenomen plasmaconcentratie; T_{max} = tijdstip van maximale waargenomen concentratie; CL/F = schijnbare totale lichaamsklaring
* C_{av} = tijdsgemiddelde concentraties (AUC_{0-24 uur}/24 uur)
† Mediaan (minimum-maximum)
‡ Klaring (CL voor IV en CL/F voor PVS)

Op basis van een populatiefarmacokinetische model waarin de farmacokinetiek van posaconazol werd geëvalueerd en de blootstellingswaarden bij pediatrische patiënten werden voorspeld, wordt de blootstellingsstreefwaarde van de gemiddelde concentratie (C_{av}) van posaconazol bij *steady-state*, namelijk ongeveer 1200 ng/ml en C_{av} ≥ 500 ng/ml, bij ongeveer 90% van de patiënten bereikt met de aanbevolen dosis van posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie en maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik. Simulaties die gebruikmaken van het populatiefarmacokinetische model voorspellen een C_{av} ≥ 500 ng/ml bij 90% van pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg na toediening van de volwassenendosis posaconazol maagsapresistente tabletten (300 mg tweemaal daags op dag 1 en 300 mg eenmaal daags vanaf dag 2).

De populatiefarmacokinetische analyse van posaconazol bij pediatrische patiënten duidt erop dat leeftijd, geslacht, nierfunctiestoornis en etnische afkomst geen klinisch relevant effect hebben op de farmacokinetiek van posaconazol.

Geslacht

De farmacokinetische eigenschappen van posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ouderen

Er werden geen algehele verschillen in veiligheid waargenomen tussen de geriatrische patiënten 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 leeftijd. Posaconazol C_{gem} 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 beschikbaar onder de verschillende rassen met posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie.

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 nauw toezicht op schimmel-doorbraakinfecties aanbevolen bij patiënten die meer wegen dan 120 kg.

Nierfunctiestoornis

Na toediening van een enkelvoudige dosis posaconazol suspensie voor oraal gebruik was er geen effect van een lichte en matig ernstige 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 een ernstige nierfunctiestoornis ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), had de AUC van posaconazol een hoge variabiliteit [> 96 % CV (variatiëcoëfficiënt)] 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. Door de variabiliteit in blootstelling, moet op patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis nauw toezicht gehouden worden op schimmel-doorbraakinfecties (zie rubriek 4.2).

Vergelijkbare aanbevelingen zijn van toepassing op posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie; er werd echter geen specifiek onderzoek uitgevoerd met posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie.

Leverfunctiestoornis

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 400 mg posaconazol suspensie voor oraal gebruik aan patiënten met een lichte (Child-Pugh klasse A), matig ernstige (Child-Pugh klasse B) of ernstige (Child-Pugh klasse C) leverfunctiestoornis (zes per groep), was de gemiddelde AUC 1,3 tot 1,6 keer hoger in vergelijking met overeenstemmende controlepatiënten met een normale leverfunctie.

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

Vergelijkbare aanbevelingen zijn van toepassing op posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie; er werd echter geen specifiek onderzoek uitgevoerd met posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie.

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 de bij de mens bereikte blootstelling 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 elektrocardiogrammen waargenomen, waaronder QT- en QTc-intervallen, in een onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie bij herhaalde dosering in apen bij maximale plasmaconcentraties die 8,9 maal hoger waren dan de concentraties die bij de mens werden bereikt met therapeutische doses van 300 mg intraveneuze infusies. Echocardiografie wees niet op cardiale decompensatie in een onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie bij herhaalde dosering in ratten bij een systemische blootstelling die 2,2 maal groter was dan de blootstelling die therapeutisch verkregen werd. Verhoogde systolische en arteriële bloeddruk (tot 29 mm- Hg) werd waargenomen in ratten en apen bij systemische blootstellingen die respectievelijk 2,2 en 8,9 maal groter waren dan de blootstellingen bereikt met therapeutische doses bij de mens.

Een niet-dosisafhankelijk incidentie van trombose/embolie in de long was waargenomen in het 1 maand herhaalde-dosisonderzoek bij de aap. De klinische significantie van deze observatie is niet bekend.

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 onderzoeken *in vitro* en *in vivo*. 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 (toediening vanaf leeftijd 2-8 weken) werd een verhoging in de 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 de behandelde dieren na de erop volgende behandelingsvrije periode van 5 maanden. Er waren geen neurologische, gedrags- of ontwikkelingsafwijkingen bij de honden met deze bevinding, en er werd geen vergelijkbare bevinding waargenomen met ofwel orale toediening van posaconazol aan jonge honden (leeftijd 4 dagen tot 9 maanden) of intraveneuze toediening van posaconazol aan jonge honden (leeftijd 10 weken tot 23 weken). De klinische significantie van deze bevinding is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sulfobutylbetadex-natrium

Dinatriumedetaat (E385)

Natriumhydroxide [voor pH-aanpassing] (E524)

Zoutzuur [voor pH-aanpassing] (E507)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Posaconazol AmaroX mag niet worden verdund met:

Ringerlactaatoplossing
5 % glucose met Ringerlactaatoplossing
4,2 % natriumbicarbonaat

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product, nadat het is vermengd, onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, kan de oplossing tot 24 uur lang worden bewaard in de koelkast bij 2 °C - 8 °C. Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere type I glazen injectieflacon met een broombutylrubber stop en aluminium flip-off verzegeling, met 16,7 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor toediening van Posaconazol AmaroX concentraat voor oplossing voor infusie

- Breng de gekoelde injectieflacon Posaconazol AmaroX op kamertemperatuur.
- Breng 16,7 ml posaconazol aseptisch over naar een intraveneuze zak (of fles) die een verenigbaar oplosmiddelmengsel bevat (zie hieronder een lijst met oplosmiddelen), gebruikmakend van een volume dat varieert van 150 ml tot 283 ml afhankelijk van de uiteindelijk te bereiken concentratie (minimaal 1 mg/ml en maximaal 2 mg/ml).
- Dien toe via een centrale veneuze lijn, inclusief een centrale veneuze katheter of een perifeer ingebrachte centrale katheter (PICC) met een langzame intraveneuze infusie gedurende ongeveer 90 minuten. Posaconazol AmaroX concentraat voor oplossing voor infusie mag niet als een bolus worden toegediend.
- Indien geen centrale veneuze katheter beschikbaar is, kan een enkelvoudige infusie worden toegediend via een perifere veneuze katheter met een volume om een verdunning van ongeveer 2 mg/ml te krijgen. Wanneer toegediend via een perifere veneuze katheter, moet de infusie gedurende ongeveer 30 minuten worden toegediend.
Opmerking: In klinische onderzoeken leidden meervoudige perifere infusies toegediend via dezelfde ader tot infusieplaatsreacties (zie rubriek 4.8).
- Posaconazol AmaroX is bestemd voor eenmalig gebruik.

De volgende geneesmiddelen kunnen op hetzelfde tijdstip, via dezelfde intraveneuze lijn (of canule) worden toegediend als Posaconazol AmaroX concentraat voor oplossing voor infusie:

Amikacinesulfaat

Caspofungine
Ciprofloxacin
Daptomycine
Dobutaminehydrochloride
Famotidine
Filgrastim
Gentamicinesulfaat
Hydromorfonhydrochloride
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem
Micafungine
Morfinesulfaat
Norepinefrinebitartraat
Kaliumchloride
Vancomycinehydrochloride

Producten die niet vermeld staan in de bovenstaande tabel mogen niet samen met Posaconazol AmaroX via dezelfde intraveneuze lijn (of canule) worden toegediend.

Posaconazol AmaroX concentraat voor oplossing voor infusie moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes. De Posaconazol AmaroX oplossing is kleurloos tot lichtgeel. Variaties in kleur binnen dit bereik hebben geen invloed op de kwaliteit van het product.

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

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, met uitzondering van de volgende:

- 5 % dextrose in water
- 0,9 % natriumchloride
- 0,45 % natriumchloride
- 5 % dextrose en 0,45 % natriumchloride
- 5 % dextrose en 0,9 % natriumchloride
- 5 % dextrose en 20 mEq kaliumchloride

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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

RVG 133058

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 oktober 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST