

Platzhalter für  
Textgenehmigungsstempel

## **Posaconazol Devatis magensaftresistente Tabletten**

### **Zusammensetzung**

#### *Wirkstoffe*

Posaconazol.

#### *Hilfsstoffe*

Hypromelloseacetatsuccinat, mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose-Natrium (E468) (entspricht max. 2.25 mg Natrium), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol 4000 (E1521), Talkum, gelbes Eisenoxid (E172).

### **Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Magensaftresistente Tablette à 100 mg Posaconazol.

### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen (wie Hefe- und Schimmelpilzinfektionen) bei Patienten ab dem Alter von 13 Jahren mit hohem Risiko für ein Auftreten derartiger Infektionen (z.B. Patienten mit längerfristiger Neutropenie oder Empfänger hämatopoietischer Stammzelltransplantate).

Behandlung folgender Pilzinfektionen bei Erwachsenen:

- Fusariose bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Amphotericin B;
- Chromoblastomykose und Myzetom bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Itraconazol;
- Kokzidioidomykose bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Amphotericin B, Fluconazol oder Itraconazol.

Therapieresistenz ist definiert als Progression der Infektion oder Ausbleiben einer Besserung nach mindestens 7 Tagen unter einer wirksamen antimykotischen Therapie in therapeutischer Dosierung.

### **Dosierung/Anwendung**

Die Behandlung muss durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Pilzinfektionen oder mit supportiven Behandlungsmassnahmen bei Hochrisiko-Patienten, bei denen Posaconazol zur Prophylaxe angezeigt ist, erfolgen.

*Wichtiger Hinweis zur Nicht-Austauschbarkeit von Posaconazol Devatis Suspension zum Einnehmen und Posaconazol Devatis magensaftresistenten Tabletten*

Zusätzlich zu den magensaftresistenten Tabletten steht Posaconazol Devatis auch als Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Magensaftresistente Tabletten und Suspension zum Einnehmen sind wegen Unterschieden in der Dosierung der beiden Formulierungen nicht austauschbar. Die spezifischen Dosierungsempfehlungen für jede Formulierung sind daher unbedingt zu befolgen.

### *Übliche Dosierung*

#### *Empfohlene Dosierung für die magensaftresistenten Tabletten nach Indikation*

##### *Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen*

Tag 1: zweimal täglich 300 mg (d.h. 3 Tabletten à 100 mg)

Ab Tag 2: einmal täglich 300 mg (d.h. 3 Tabletten à 100 mg)

Die Therapiedauer richtet sich nach der Erholung von einer Neutropenie oder Immunsuppression. Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischen Syndromen (MDS) wird die Prophylaxe mit Posaconazol Devatis einige Tage vor dem erwarteten Einsetzen der Neutropenie begonnen und für 7 Tage nach Ansteigen der Neutrophilenzahl auf über 500 Zellen pro mm<sup>3</sup> fortgeführt.

##### *Behandlung invasiver Pilzinfektionen bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie*

Tag 1: zweimal täglich 300 mg (d.h. 3 Tabletten à 100 mg)

Ab Tag 2: einmal täglich 300 mg (d.h. 3 Tabletten à 100 mg)

Die Therapiedauer richtet sich nach dem Schweregrad der Grunderkrankung, der Erholung von einer Immunsuppression und dem klinischen Ansprechen.

Zur Gewährleistung möglichst optimaler Posaconazol-Konzentrationen wird bei einer Prophylaxedauer von mehr als 7 Tagen sowie bei der Behandlung invasiver Pilzinfektionen ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) empfohlen. Die Posaconazol-Konzentration im Steady State sollte dabei grundsätzlich bei mindestens 500 ng/ml liegen (siehe auch «Eigenschaften/Wirkungen»). Zu weitergehenden Angaben zu den anzustrebenden Zielkonzentrationen, insbesondere auch in Abhängigkeit von der Indikation, wird empfohlen, die jeweils aktuelle Literatur bzw. Therapie-Richtlinien entsprechender Fachgesellschaften zu berücksichtigen. Für die Therapie manifester invasiver Pilzinfektionen werden teilweise Posaconazol-Konzentrationen von mindestens 1250 ng/ml empfohlen.

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften ist eine erste Bestimmung der Posaconazol-Konzentration nach etwa 1 Woche empfehlenswert. Weitere Kontrollen sollten in etwa 14-tägigen Abständen erfolgen, ggf. (z.B. bei entsprechenden Komedikationen, schwerer Niereninsuffizienz oder Diarrhoe) auch häufiger.

Bei Unterschreiten einer Posaconazol-Konzentration von 500 ng/ml wird eine Dosiserhöhung um 100 mg/Tag empfohlen (d.h. auf 4 Tabletten à 100 mg einmal täglich). Im Falle deutlich erhöhter

Posaconazol-Spiegel bzw. intolerabler unerwünschter Wirkungen sollte die Dosis auf 200 mg/Tag reduziert werden.

### *Art der Anwendung*

Posaconazol Devatis magensaftresistente Tabletten können unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Der einzelne Patient sollte die Tabletten jedoch stets unter denselben Bedingungen einnehmen (d.h. entweder immer nüchtern oder immer zusammen mit einer Mahlzeit).

### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

#### *Kinder und Jugendliche*

Sicherheit und Wirksamkeit von Posaconazol Devatis magensaftresistenten Tabletten wurden bei Kindern unter 13 Jahren nicht untersucht. Daher wird diese Darreichungsform nicht für die Anwendung bei Patienten unter 13 Jahren empfohlen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen» und «Pharmakokinetik»).

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter ist nicht erforderlich (siehe «Pharmakokinetik»).

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Im Falle einer Nierenfunktionsstörung sind keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Posaconazol zu erwarten, und es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe «Pharmakokinetik»).

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Es liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor; daher kann keine Empfehlung hinsichtlich einer Dosisanpassung ausgesprochen werden. Bei der geringen Zahl von Studienteilnehmern mit einer Leberfunktionsstörung kam es mit abnehmender Leberfunktion zu einer erhöhten Exposition und einer Verlängerung der Halbwertszeit (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Pharmakokinetik»). Die Anwendung von Posaconazol Devatis magensaftresistenten Tabletten bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollte daher nur unter engmaschiger Kontrolle der Posaconazol-Konzentrationen erfolgen.

#### *Gastrointestinale Störungen*

Bei Patienten mit schwerer gastrointestinaler Dysfunktion (z.B. schwerer Diarrhoe) liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Patienten mit schwerer Diarrhoe oder Erbrechen sollten engmaschig überwacht werden.

#### *Körpergewicht*

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg können die Posaconazol-Spiegel erhöht sein, was mit einer erhöhten Toxizität verbunden sein könnte. Bei solchen Patienten sollte die Anwendung von Posaconazol Devatis magensaftresistenten Tabletten daher unter besonderer Vorsicht erfolgen.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 120 kg kann die Posaconazol-Exposition reduziert sein. Solche Patienten sollten daher besonders sorgfältig überwacht werden.

### **Kontraindikationen**

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten, welche das Potential einer QTc-Verlängerung (mit dem Risiko von Torsades de pointes) aufweisen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»). Beispiele für Arzneimittel, bei denen die gleichzeitige Anwendung mit Posaconazol Devatis aus diesem Grund kontraindiziert ist, sind nachstehend aufgeführt. Die Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit (siehe auch «Interaktionen»): Pimozid, Halofantrin oder Chinidin.

Gleichzeitige Anwendung von Ergotalkaloiden (siehe «Interaktionen»).

Gleichzeitige Anwendung der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin (siehe «Interaktionen»).

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

#### *Elektrolytstörungen*

Vor Einleitung einer Therapie mit Posaconazol sollten die Elektrolyte – insbesondere Kalium, Magnesium und Calcium – bestimmt und allfällige Störungen gegebenenfalls korrigiert werden. Während der Behandlung mit Posaconazol sollten die Elektrolytkonzentrationen überwacht werden, da unter der Anwendung von Posaconazol über klinisch relevante Elektrolytveränderungen (wie insbesondere Hypokaliämie) berichtet wurde. Dies gilt in verstärktem Masse für Patienten, welche gleichzeitig mit Schleifendiuretika behandelt werden.

#### *QTc-Verlängerung*

Eine Thorough QT-Studie wurde mit Posaconazol nicht durchgeführt. Es ist jedoch bekannt, dass es unter Anwendung von Azol-Antimykotika (wie Posaconazol) zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls kommen kann. Fälle von Torsades de pointes wurden auch unter Posaconazol beobachtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Während der Anwendung von Posaconazol Devatis wird daher ein kontinuierliches EKG-Monitoring empfohlen.

Ein Risiko für eine QTc-Verlängerung besteht insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen anderer Risikofaktoren wie:

- angeborener oder erworbener QTc-Verlängerung
- Kardiomyopathie, insbesondere bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie
- bestehenden symptomatischen Arrhythmien
- Hypokaliämie

Das Risiko ist ausserdem erhöht bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermassen das QTc-Intervall verlängern. Dies gilt insbesondere für CYP3A4-Substrate mit Potential für eine QT-Verlängerung (siehe «Interaktionen»). Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel ist daher kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).

### *Hepatotoxizität*

Unter der Therapie mit Posaconazol wurden hepatische Reaktionen (beispielsweise ein leichter bis mässiger Anstieg der Werte für ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und/oder klinische Hepatitis) beschrieben. Erhöhte Leberwerte waren nach Absetzen der Therapie im Allgemeinen reversibel und normalisierten sich in einigen Fällen auch ohne Therapieunterbrechung. Selten wurde über schwere hepatische Reaktionen mit letalem Ausgang berichtet.

### *Überwachung der Leberfunktion*

Patienten, bei denen es im Verlauf der Therapie mit Posaconazol Devatis zu einer Erhöhung der Leberwerte kommt, müssen hinsichtlich des Auftretens einer schwereren Leberschädigung mittels regelmässiger Kontrollen von Leberenzymen und Bilirubin überwacht werden. Ein Absetzen von Posaconazol Devatis ist zu erwägen, wenn die klinische Symptomatik auf die Entwicklung einer Leberfunktionsstörung hindeutet.

Bei der Anwendung von Posaconazol bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten kann die verlängerte Eliminations-Halbwertszeit zu einer erhöhten Exposition führen.

### *Überempfindlichkeit*

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

### *Relevante Interaktionen*

**Enzym-Induktoren:** Bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4-Induktoren (wie Carbamazepin, Efavirenz, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Rifampicin) kann die Posaconazol-Konzentration erheblich reduziert sein; daher ist die gleichzeitige Anwendung mit Posaconazol zu vermeiden, ausser wenn der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt (siehe «Interaktionen»).

**Sirolimus:** Die gleichzeitige Anwendung mit Posaconazol wird nicht empfohlen. Sollte eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar sein, müssen, insbesondere zu Therapiebeginn sowie beim Absetzen von Posaconazol Devatis, die Sirolimus-Spiegel regelmässig überwacht werden, da es zu einem Anstieg in den toxischen Bereich kommen kann (siehe «Interaktionen»).

**CYP3A4-Substrate:** Posaconazol ist ein CYP3A4-Inhibitor. Für die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche durch CYP3A4 metabolisiert werden, gelten daher entsprechende

Einschränkungen (siehe «Kontraindikationen» und «Interaktionen»). Dies gilt insbesondere für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite wie z.B. CYP3A4-Substrate mit Potential für eine QT-Verlängerung (siehe Abschnitt «QTc-Verlängerung» oben) sowie für Vinca-Alkaloide und Venetoclax.

### *Sonstige Warnhinweise*

Über seltene Fälle von hämolytisch-urämischem Syndrom und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura wurde berichtet, hauptsächlich bei Patienten, die begleitend Ciclosporin oder Tacrolimus zur Behandlung einer Transplantatabstossung oder Graft-versus-Host Reaktion erhalten hatten.

*Orales Posaconazol steht für die Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen in zwei Darreichungsformen zur Verfügung, nämlich Posaconazol Devatis magensaftresistente Tabletten und Posaconazol Devatis Suspension zum Einnehmen. Diese beiden Darreichungsformen sind jedoch aufgrund pharmakokinetischer Unterschiede nicht austauschbar. Es müssen daher zwingend die für das jeweilige Präparat angegebenen Dosierungsempfehlungen beachtet werden, da sonst im Falle der Posaconazol Devatis Tabletten das Risiko einer Überdosierung mit entsprechenden unerwünschten Wirkungen, im Falle der Posaconazol Devatis Suspension zum Einnehmen die Gefahr einer Unterdosierung (mit der Folge einer unzureichenden Wirksamkeit) besteht. Bei der Ausstellung der Verordnung ist die gewünschte Darreichungsform jeweils explizit anzugeben, um eine versehentliche Abgabe der jeweils anderen Darreichungsform zu vermeiden. Der Patient soll bei der Erstverordnung auf diesen Sachverhalt ebenfalls hingewiesen werden.*

*Insbesondere ist zu beachten, dass mit Posaconazol Devatis magensaftresistenten Tabletten höhere Posaconazol-Konzentrationen erreicht werden als bei Applikation von Posaconazol Devatis Suspension zum Einnehmen. In Einzelfällen können dabei sehr hohe Konzentrationen erreicht werden. Für Posaconazol-Konzentrationen >4000 ng/ml liegen bisher nur unzureichende Erfahrungen vor, sodass eine potentielle Toxizität nicht ausgeschlossen werden kann.*

### *Hilfsstoffe*

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

## **Interaktionen**

Sofern nicht anders angegeben, wurden die nachfolgend beschriebenen Daten mit der Suspension zum Einnehmen gewonnen. Aufgrund der höheren Posaconazol-Konzentrationen nach Applikation der Tabletten besteht unter dieser Darreichungsform ein erhöhtes Risiko für Interaktionen, bzw. die Veränderungen der Plasmakonzentrationen der Interaktionspartner können stärker ausfallen, als dies unter der Suspension zum Einnehmen beobachtet wurde.

Nachfolgend werden die wesentlichen Befunde der Interaktionsstudien beschrieben. Zu weiteren Details dieser Studien siehe Fachinformation von Posaconazol Devatis Suspension zum Einnehmen.

### *Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Posaconazol*

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

*Rifabutin* (300 mg einmal täglich) reduzierte  $C_{max}$  und AUC von Posaconazol um 57% bzw. 51%. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Rifabutin oder ähnlichen Induktoren (z.B. Rifampicin) ist zu vermeiden, ausser wenn der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt. Zum Einfluss von Posaconazol auf den Rifabutin-Plasmaspiegel siehe unten.

*Efavirenz*: Efavirenz (400 mg einmal täglich) verringerte  $C_{max}$  und AUC von Posaconazol um 45% bzw. 50%. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Efavirenz sollte vermieden werden, ausser wenn der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt.

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

*Fosamprenavir*: Die wiederholte Verabreichung von Fosamprenavir (2x täglich 700 mg über 10 Tage) erniedrigte  $C_{max}$  und AUC von Posaconazol Suspension zum Einnehmen (1x täglich 200 mg am 1. Tag, 2x täglich 200 mg am 2. Tag und dann 2x täglich 400 mg über 8 Tage) um 21% respektive 23%. Falls eine gleichzeitige Verabreichung notwendig ist, wird eine Überwachung der Posaconazol-Konzentration empfohlen.

### *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpeninhibitoren (PPI)*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol Tabletten mit Antazida, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und PPI wurden keine klinisch relevanten Effekte beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Posaconazol Devatis magensaftresistenten Tabletten mit Antazida, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten oder PPI ist daher keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Präparate mit Einfluss auf die gastrointestinale Motilität*

Die gleichzeitige Gabe von Metoclopramid zusammen mit Posaconazol-Tabletten führte zu einer Reduktion der Posaconazol-Exposition um nur 7%, was als klinisch nicht relevant erachtet werden kann.

Loperamid beeinflusst die Posaconazol-Plasmakonzentrationen nicht. Wenn Loperamid und Posaconazol gleichzeitig gegeben werden, ist keine Dosisanpassung von Posaconazol notwendig.

### *Einfluss von Posaconazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

Posaconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Vorsicht ist daher geboten bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit CYP3A4-Substraten. Wird Posaconazol Devatis zeitgleich mit CYP3A4-Substraten mit engem therapeutischem Fenster angewendet, so sind die Plasmakonzentrationen des CYP3A4-Substrats und/oder dessen unerwünschte Wirkungen engmaschig zu überwachen und die Dosis nach Bedarf anzupassen.

*Arzneimittel, welche zusammen mit Posaconazol kontraindiziert sind*

*Chinidin, Halofantrin und Pimozid:* Eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann zu einer Erhöhung von deren Plasmakonzentrationen und dadurch zu einer QTc-Verlängerung sowie in seltenen Fällen zum Auftreten von Torsades de pointes führen. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Astemizol, Chinidin, Cisaprid, Halofantrin, Pimozid oder Terfenadin ist daher kontraindiziert.

*Ergotalkaloide:* Posaconazol kann die Plasmakonzentration von Mutterkornalkaloiden (Ergotamin und Dihydroergotamin) erhöhen, wodurch es zu Ergotismus kommen kann. Eine gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Ergotalkaloiden ist kontraindiziert.

*HMG-CoA-Reduktasehemmer, die über CYP3A4 metabolisiert werden* (z.B. Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin): Posaconazol kann die Plasmaspiegel von HMG-CoA-Reduktasehemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erheblich erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung ist wegen des Risikos einer Rhabdomyolyse kontraindiziert.

*Arzneimittel, bei welchen die gleichzeitige Gabe mit Posaconazol vermieden werden sollte*

*Vinca-Alkaloide:* Die meisten Vinca-Alkaloide (z.B. Vincristin und Vinblastin) sind CYP3A4-Substrate. Durch gleichzeitige Anwendung von Antimykotika vom Azol-Typ (wie Posaconazol) kann es daher zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen kommen, was zum vermehrten Auftreten unerwünschter Wirkungen führen kann. Unter einer solchen Komedikation wurde über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wie Neurotoxizität (insbesondere Krampfanfälle und periphere Neuropathie), inadäquate ADH-Sekretion und paralytischen Ileus berichtet. Die Anwendung von Azol-Antimykotika wie Posaconazol zusammen mit Vinca-Alkaloiden ist daher zu vermeiden, sofern nicht der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt.

Falls unter der gleichzeitigen Anwendung eine gesteigerte Toxizität beobachtet wird, sollte eine Dosisreduktion des Vinca-Alkaloids in Betracht gezogen werden.

*Rifabutin:* Posaconazol Suspension zum Einnehmen erhöhte  $C_{max}$  und AUC von Rifabutin um 31% bzw. 72%. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Rifabutin ist zu vermeiden, sofern nicht der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt. Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel wird eine sorgfältige Überwachung des grossen Blutbilds und unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit erhöhten Rifabutinspiegeln (z.B. Uveitis) empfohlen. Unter Anwendung von



Posaconazol Devatis magensaftresistenten Tabletten ist aufgrund der höheren Exposition mit einer stärkeren Veränderung der Pharmakokinetik von Rifabutin zu rechnen.

*Arzneimittel, die nur unter besonderer Vorsicht zusammen mit Posaconazol angewendet werden sollten und bei welchen ggf. eine Dosisanpassung erforderlich ist*

*Ciclosporin:* Bei herztransplantierten Patienten, die Ciclosporin in konstanter Dosierung erhielten, erhöhte Posaconazol die Ciclosporin-Konzentrationen und machte eine Dosisreduktion erforderlich. In klinischen Wirksamkeits-Studien wurde über Fälle erhöhter Ciclosporin-Konzentrationen berichtet, die zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie Nephrotoxizität sowie einem letal verlaufenden Fall einer Leukoenzephalopathie führten. Bei Beginn einer Posaconazol-Therapie bei Patienten, die bereits Ciclosporin erhalten, sollte die Ciclosporin-Dosis reduziert werden (z.B. auf etwa drei Viertel der aktuellen Dosis). Anschliessend sollten die Ciclosporin-Blutspiegel über den Zeitraum der gemeinsamen Verabreichung sowie bei Beendigung der Posaconazol-Therapie sorgfältig überwacht und die Ciclosporin-Dosis falls erforderlich angepasst werden.

*Tacrolimus:* Posaconazol Suspension zum Einnehmen erhöhte  $C_{max}$  und AUC von Tacrolimus (0,05 mg/kg Körpergewicht Einzeldosis) um 121% bzw. 358%. In klinischen Wirksamkeits-Studien wurden klinisch relevante Interaktionen, die zu einer Hospitalisierung und/oder zum Absetzen von Posaconazol führten, beobachtet. Unter Anwendung von Posaconazol Tabletten ist aufgrund der höheren Exposition mit einer noch stärkeren Veränderung der Pharmakokinetik von Tacrolimus zu rechnen.

Im Falle der Einleitung einer Therapie mit Posaconazol bei bereits bestehender Tacrolimus-Therapie sollte die Tacrolimus-Dosis reduziert werden (z.B. auf ein Drittel der derzeitigen Dosis). Danach sollte der Tacrolimus-Spiegel im Blut während der gleichzeitigen Anwendung sowie beim Absetzen von Posaconazol sorgfältig kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

*Sirolimus:* Die wiederholte Gabe von Posaconazol Suspension zum Einnehmen an gesunde Probanden erhöhte  $C_{max}$  und AUC von Sirolimus durchschnittlich um den Faktor 6,7 bzw. 8,9. Unter Anwendung von Posaconazol Tabletten ist aufgrund der höheren Exposition mit einer noch stärkeren Veränderung der Pharmakokinetik von Sirolimus zu rechnen.

Die Kombination mit Posaconazol wird nicht empfohlen. Wenn aber der erwartete Nutzen für den Patienten das Risiko übersteigt, sollte zu Beginn einer Therapie mit Posaconazol bei Patienten, die bereits Sirolimus einnehmen, die Sirolimusdosis reduziert (z.B. auf 1/10 der bisherigen Dosis) und die Sirolimus-Talspiegel häufig kontrolliert werden. Auch während der gleichzeitigen Anwendung sowie beim Absetzen von Posaconazol sollten die Sirolimus-Konzentrationen kontrolliert und die Sirolimus-Dosis entsprechend angepasst werden.

*Antiretrovirale Arzneimittel:* Da HIV-Proteasehemmer und nicht-nukleoside Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs) Substrate von CYP3A4 sind, ist zu erwarten, dass Posaconazol die Plasmaspiegel dieser anti-retroviralen Arzneimittel erhöht. Die wiederholte Gabe von Posaconazol

Suspension zum Einnehmen erhöhte  $C_{max}$  und AUC von Atazanavir (durchschnittlich um den Faktor 2,6 bzw. 3,7). Der Anstieg von  $C_{max}$  und AUC war weniger stark (um den Faktor 1,5 bzw. 2,5), wenn Atazanavir zusammen mit Ritonavir als Booster gegeben wurde. Unter Anwendung von Posaconazol Tabletten ist aufgrund der höheren Exposition mit stärkeren Veränderungen der Pharmakokinetik antiretroviraler Arzneimittel zu rechnen.

Eine sorgfältige Überwachung bezüglich unerwünschter Ereignisse und der durch diese Arzneimittel bedingten toxischen Wirkungen wird während der gleichzeitigen Anwendung antiretroviraler Arzneimittel mit Posaconazol empfohlen.

*Midazolam und andere durch CYP3A4 metabolisierte Benzodiazepine:* Die wiederholte Gabe von Posaconazol Suspension zum Einnehmen 200 mg zweimal täglich während 7 Tagen erhöhte  $C_{max}$  und AUC von Midazolam i.v. durchschnittlich um den Faktor 1,3 bzw. 4,6. Posaconazol Suspension zum Einnehmen 400 mg zweimal täglich während 7 Tagen erhöhte  $C_{max}$  und AUC von Midazolam i.v. um den Faktor 1,6 bzw. 6,2. Beide Dosierungen von Posaconazol erhöhten  $C_{max}$  und AUC von Midazolam p.o. um den Faktor 2,2 bzw. 4,5. Zudem verlängerte die gleichzeitige Gabe von Posaconazol die durchschnittliche terminale Halbwertszeit von Midazolam von ungefähr 3-4 Stunden auf 8-10 Stunden. Unter Anwendung von Posaconazol Tabletten ist aufgrund der höheren Exposition mit stärkeren Veränderungen der Pharmakokinetik zu rechnen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Posaconazol wird für Benzodiazepine, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Midazolam, Triazolam, Alprazolam), eine Dosisanpassung empfohlen.

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

*Makrolid-Antibiotika:* Da Erythromycin und Clarithromycin Substrate von CYP3A4 sind, ist zu erwarten, dass Posaconazol auch die Plasmaspiegel dieser Medikamente erhöht.

*pGp-Substrate:* Einige Azol-Antimykotika können die pGp-vermittelte Exkretion anderer Arzneimittel hemmen. Die Anwendung anderer Azole war z.B. mit einer Erhöhung der Digoxinspiegel assoziiert. Wahrscheinlich kann auch Posaconazol die Plasmakonzentration von pGp-Substraten wie Digoxin oder Dabigatran erhöhen, und die Digoxin-Spiegel müssen bei Einleitung oder Absetzen einer Therapie mit Posaconazol überwacht werden.

*Paracetamol und andere UGT1A1-Substrate:* Posaconazol hemmt *in vitro* UGT1A1. Entsprechende *in vivo*-Daten liegen nicht vor. Aufgrund der Hepatotoxizität von Paracetamol sollte diese potentielle Interaktion im Falle einer gleichzeitigen Gabe berücksichtigt werden und eine allfällige Komedikation unter besonderer Vorsicht erfolgen (ggf. mit Reduktion der Paracetamol-Dosis).

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

*Venetoclax:* Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax (einem CYP3A4-Substrat) mit Posaconazol erhöht  $C_{max}$  und  $AUC_{0-INF}$  von Venetoclax, wodurch dessen Toxizität verstärkt werden kann (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukaemie (CLL) ist die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol zu Beginn der Therapie mit Venetoclax und während der Aufdosierung kontraindiziert. In den übrigen Fällen ist eine Anpassung der Venetoclax-Dosis erforderlich.

### **Schwangerschaft, Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Es liegen keine ausreichenden Informationen über die Anwendung von Posaconazol während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien an Ratten und Kaninchen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe «Präklinische Daten»). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Posaconazol Devatis sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist klar notwendig. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode anwenden.

#### *Stillzeit*

Bei Ratten wird Posaconazol in die Milch ausgeschieden (siehe «Präklinische Daten»). Der Übertritt von Posaconazol in die menschliche Muttermilch wurde nicht untersucht. Vor Beginn der Therapie mit Posaconazol muss abgestillt werden.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Posaconazol auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Unter der Anwendung von Posaconazol wurde jedoch über unerwünschte Wirkungen wie Benommenheit und Schwindel berichtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»), welche die Fahrtüchtigkeit sowie die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Die Sicherheit von Posaconazol Tabletten wurde in einer Studie zur Prophylaxe von Pilzinfektionen an 230 Patienten untersucht. Alle Patienten waren immunsupprimiert; rund 60% der Patienten wiesen maligne hämatologische Grunderkrankungen (AML oder myelodysplastisches Syndrom) auf, rund 40% einen Status nach hämatopoietischer Stammzelltransplantation (HSZT) mit oder ohne Graft versus Host-Reaktion (GvHD). Die mediane Dauer der Therapie mit Posaconazol betrug 28 Tage.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Posaconazol Tabletten (300 mg einmal täglich) waren Übelkeit und Diarrhoe. Die häufigste unerwünschte Wirkung, die zum Therapieabbruch mit Posaconazol Tabletten führte, war Übelkeit.

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen nach Organsystem und Häufigkeit angegeben, welche in den klinischen Studien sowie nach der Markteinführung unter der Anwendung von oralem Posaconazol beobachtet wurden. Die Häufigkeiten sind dabei wie folgt definiert:

*Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ), *häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *gelegentlich* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *selten* ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ); *sehr selten* ( $< 1/10'000$ ); *nicht bekannt* (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

*Häufig:* Neutropenie

*Gelegentlich:* Anämie, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Leukopenie, Lymphadenopathie

*Selten:* hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, Gerinnungsstörungen, (nicht näher spezifizierte) Blutungen

### *Erkrankungen des Immunsystems*

*Gelegentlich:* allergische Reaktionen

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen

### *Endokrine Erkrankungen*

*Selten:* Nebennierenrindeninsuffizienz, Gonadotropin-Abfall

*Nicht bekannt:* Pseudoaldosteronismus

### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

*Häufig:* Anorexie, Hypokaliämie, andere Elektrolytstörungen (z.B. Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie)

*Gelegentlich:* Hyperglykämie

### *Psychiatrische Erkrankungen*

*Selten:* Depression, Psychose

### *Erkrankungen des Nervensystems*

*Häufig:* Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien

*Gelegentlich:* Tremor, Konvulsionen, Hypästhesie, Schlaflosigkeit, Aphasie, Neuropathie, Somnolenz

*Selten:* periphere Neuropathie, Enzephalopathie, Synkope

### *Augenerkrankungen*

*Gelegentlich:* Verschwommensehen

*Selten:* Diplopie, Gesichtsfeldausfall

### *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*

*Selten:* vermindertes Hörvermögen

### *Herzerkrankungen*

*Gelegentlich:* Tachykardie, Bradykardie, abnormes EKG, supraventrikuläre Extrasystolen, Arrhythmien, Palpitationen, QTc/QT-Verlängerung

*Selten:* Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Tachykardie, Torsade de pointes, Herz- und Atemstillstand, plötzlicher Herztod

### *Gefässerkrankungen*

*Gelegentlich:* Hypertonie, Hypotonie, Vaskulitis

*Selten:* tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, zerebrovaskulärer Insult

### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

*Gelegentlich:* Husten, Epistaxis, Pleuraschmerz, Singultus

*Selten:* Pneumonie, interstitielle Pneumonie, pulmonale Hypertonie

### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

*Sehr häufig:* Übelkeit (10.4%)

*Häufig:* Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Flatulenz, Obstipation, Mundtrockenheit

*Gelegentlich:* gastroösophagealer Reflux, Mundulzera, Pankreatitis, Mundödem

*Selten:* Magen-Darm-Blutung, Ileus

### *Leber- und Gallenerkrankungen*

*Häufig:* erhöhte Leberwerte (wie ALT, AST, Bilirubin, alkalische Phosphatase, GGT)

*Gelegentlich:* Ikterus, Leberzellschädigung, Hepatomegalie, Hepatitis

*Selten:* Cholestase, Leberinsuffizienz, Hepatosplenomegalie, Druckschmerzhaftigkeit der Leber, cholestatische Hepatitis

*Nicht bekannt:* schwere Leberfunktionsstörungen mit letalem Ausgang

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

*Häufig:* Ausschlag (einschliesslich makulösem und makulopapulösem Exanthem), Pruritus

*Gelegentlich:* Alopezie

*Selten:* vesikuläres Exanthem, Stevens-Johnson-Syndrom

### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

*Gelegentlich:* Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, erhöhter Muskeltonus

### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

*Gelegentlich:* erhöhte Serumkreatininwerte, akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz

*Selten:* renal-tubuläre Azidose, interstitielle Nephritis

### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

*Gelegentlich:* Menstruationsstörungen

*Selten:* Schmerzen in den Brüsten

### *Allgemeine Erkrankungen*

*Häufig:* Müdigkeit, Asthenie, Fieber

*Gelegentlich:* Mucositis, Ödeme, Schwächegefühl, Schmerzen, Schüttelfrost

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### Überdosierung

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die Posaconazol Suspension zum Einnehmen in Dosierungen von bis zu 1600 mg/Tag erhielten, keine anderen unerwünschten Wirkungen beobachtet als bei Patienten, die niedrigere Dosen erhielten. Eine unbeabsichtigte Überdosierung wurde bei einem Patienten beschrieben, der 3 Tage lang zweimal täglich 1200 mg Posaconazol Suspension zum Einnehmen einnahm. Seitens des Prüfarztes wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Ggf. können supportive Massnahmen in Erwägung gezogen werden. Posaconazol ist nicht dialysierbar.

### Eigenschaften/Wirkungen

#### ATC-Code

J02AC04

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung – Triazol-Derivate

#### Wirkungsmechanismus

Posaconazol hemmt das Enzym Lanosterol-14 $\alpha$ -Demethylase (CYP51), das als Katalysator eines wesentlichen Schritts bei der Ergosterolbiosynthese wirkt.

#### Pharmakodynamik

#### Mikrobiologie

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen MHK-Werten und klinischer Wirksamkeit ist für Posaconazol bisher nicht belegt. Entsprechend liegen derzeit auch keine etablierten Breakpoints nach der European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST-) Methode vor. Zur *in vitro*-Aktivität von Posaconazol sind die in Tab. 1 aufgeführten Daten verfügbar, die auf zwei Surveillance-Studien basieren, in welchen je >3000 weltweit gewonnene klinische Pilz-Isolate analysiert wurden (Isolate von Hefen und Schimmelpilzen von 2014 und 2015 bzw. Isolate von Schimmelpilzen von 2010-2018). Die klinische Bedeutung dieser *in vitro*-Daten ist jedoch nicht bekannt.

Tabelle 1: *In-vitro*-Aktivität von Posaconazol gegenüber Pilz-Spezies

Organismen	Anzahl der getesteten Isolate	MHK <sub>50</sub> mg/l	MHK <sub>90</sub> mg/l
------------	-------------------------------	------------------------	------------------------

<i>Hefen</i>			
<i>Candida albicans</i>	1310	0,03	0,06
<i>Candida glabrata</i>	514	0,5	1
<i>Candida parapsilosis</i>	417	0,06	0,12
<i>Candida tropicalis</i>	264	0,03	0,12
<i>Candida krusei</i>	93	0,25	0,5
<i>Candida dubliniensis</i>	58	0,03	0,06
<i>Candida lusitanae</i>	39	0,06	0,12
<i>Candida orthopsilosis</i>	34	0,12	0,12
<i>Candida kefyr</i>	22	0,06	0,25
<i>Candida guilliermondii</i>	14	0,5	>8
<i>Cryptococcus neoformans var grubii</i>	78	0,12	0,25
<i>Exophiala dermatitidis</i>	15	0,25	0,5
<i>Schimmelpilze</i>			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	391	0,25	0,5
<i>Aspergillus niger</i>	15	0,25	0,5
<i>Aspergillus terreus</i>	12	0,25	0,5
<i>Aspergillus nidulans</i>	8	0,25	
<i>Scedosporium apiospermum / S. boydii</i>	65	1	2
<i>Andere Pilze</i>			
<i>Fusarium solani SC</i>	15	>8	>8
<i>Mucorales spp</i>	81	1	2
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	21	0,5	1

Die mikrobiologischen Daten deuten darauf hin, dass Posaconazol ausserdem wirksam ist gegen *Rhizomucor*, *Mucor* und *Rhizopus*, jedoch sind die klinischen Daten zu begrenzt, um die Wirksamkeit von Posaconazol gegen diese Erreger abschliessend bewerten zu können.

#### Resistenzen

Klinische Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Posaconazol sind bekannt. Der Grundmechanismus der Resistenz besteht im Erwerb von Substitutionen im Zielprotein, CYP51.

### *PK/PD-Relation*

Die antimykotische Wirksamkeit von Posaconazol zeigt eine deutliche Abhängigkeit von den erreichten Plasmaspiegeln. Zur Erreichung adäquater Plasmakonzentrationen sind die empfohlenen Dosierungsschemata unbedingt einzuhalten.

### *Kombinationen mit anderen Antimykotika*

Die kombinierte Anwendung von Antimykotika dürfte die Wirksamkeit von Posaconazol oder jene der anderen Therapien nicht beeinträchtigen; es liegen jedoch derzeit keine klinischen Daten vor, die einen zusätzlichen Nutzen einer Kombinationstherapie belegen.

### *Klinische Wirksamkeit*

Die Wirksamkeitsstudien, deren Befunde nachfolgend beschrieben sind, wurden mit der Suspension zum Einnehmen durchgeführt. Für die Tabletten erfolgte ein pharmakokinetisches Bridging (siehe unten).

### *Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen*

In zwei grossen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Posaconazol zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit hohem Risiko untersucht. In einer doppelblinden Studie an n=600 Empfängern allogener HSZT mit Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) wurde Posaconazol als Suspension zum Einnehmen (200 mg dreimal täglich) mit Fluconazol (400 mg einmal täglich) verglichen. In der zweiten randomisierten, Beurteiler-verblindeten Studie an n=602 neutropenischen Patienten, die aufgrund einer akuten myeloischen Leukämie (AML) oder eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) eine zytotoxische Chemotherapie erhielten, wurde Posaconazol als Suspension zum Einnehmen (200 mg dreimal täglich) mit Fluconazol (400 mg einmal täglich) oder Itraconazol (200 mg zweimal täglich) verglichen.

In der Studie an HSZT-Empfängern lag die durchschnittliche Behandlungsdauer in beiden Behandlungsgruppen bei etwa 80 Tagen. Die Gesamtmortalität war zwischen Posaconazol (25%) und Fluconazol (28%) vergleichbar; hingegen war der Anteil der durch invasive Pilzinfektionen bedingten Todesfälle in der Posaconazol-Gruppe (4/301) signifikant niedriger als in der Fluconazol-Gruppe (12/299; p=0,0413).

In der Studie an neutropenischen Patienten mit AML oder MDS lag die durchschnittliche Behandlungsdauer bei 25-29 Tagen. Die Gesamtmortalität war unter Posaconazol signifikant niedriger als unter den Komparatoren (Posaconazol 49/304 [16%] vs. Fluconazol/Itraconazol 67/298 [22%]; p=0,048). Ein Überlebensvorteil fand sich sowohl bei Berücksichtigung sämtlicher Todesursachen (p=0,0354) als auch dann, wenn nur die durch invasive Pilzinfektionen bedingten Todesfälle in die Analyse eingeschlossen wurden (p=0,0209).



Wesentliche Wirksamkeitsendpunkte waren in beiden Studien die Inzidenz nachgewiesener/wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen, einerseits während der On-Treatment-Phase (d.h. zwischen Randomisierung bzw. Therapiebeginn und dem Zeitpunkt 7 Tage nach Applikation der letzten Dosis), andererseits zum Zeitpunkt 16 Wochen nach Randomisierung. Die Befunde der beiden Studien waren dabei konsistent. Der Anteil der Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektion (unabhängig vom Erreger) während der On-Treatment-Phase lag unter Posaconazol bei 2% und war statistisch signifikant niedriger als unter den Komparatoren mit jeweils 8% ( $p \leq 0.0038$ ).

Der Anteil der Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektion (unabhängig vom Erreger) bis 16 Wochen nach Randomisierung lag unter Posaconazol bei 5%, unter den Komparatoren bei 9-11%. Hier war der Unterschied nur in der Studie an Patienten mit AML bzw. MDS statistisch signifikant ( $p = 0,0031$ ).

In beiden Prophylaxe-Studien war die häufigste Durchbruchinfektion eine Aspergillose. Bei jenen Patienten, welche die Posaconazol-Prophylaxe erhielten, waren signifikant weniger *Aspergillus*-Durchbruchinfektionen zu verzeichnen (1%) als unter den Komparatoren (ca. 7%;  $p \leq 0,0059$ ).

### *Invasive Pilzinfektionen*

Im Rahmen einer unkontrollierten Salvage-Therapiestudie wurde Posaconazol 800 mg/Tag in geteilten Dosen an insgesamt  $n = 51$  Patienten mit gegenüber Amphotericin B (einschliesslich liposomalen Formulierungen) oder Itraconazol therapierefraktären invasiven Pilzinfektionen oder mit einer Unverträglichkeit gegenüber diesen Arzneimitteln untersucht. Die klinischen Ergebnisse wurden mit jenen einer externen Kontrollgruppe mit retrospektiver Bewertung ärztlicher Berichte verglichen. Die externe Kontrollgruppe bestand aus Patienten, von denen die meisten zeitgleich und an denselben Zentren wie die Patienten der Posaconazol-Behandlungsgruppe behandelt wurden.

*Fusariose*: 11 von 24 Patienten, die sicher bzw. wahrscheinlich eine Fusariose aufwiesen, wurden über einen medianen Zeitraum von 124 Tagen und bis zu 212 Tage erfolgreich mit Posaconazol behandelt. Von den 18 Patienten, die entweder eine Unverträglichkeit gegen Amphotericin B oder Itraconazol oder eine gegenüber Amphotericin B oder Itraconazol therapierefraktäre Infektion aufwiesen, wurden 7 Patienten als Responder eingestuft.

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

*Kokzidioidomykose*: 11 von 16 Patienten wurden über einen medianen Zeitraum von 296 Tagen und bis zu 460 Tage erfolgreich mit Posaconazol behandelt (am Ende der Behandlung komplette oder partielle Remission der bei Therapiebeginn vorliegenden Symptome bzw. klinischen Befunde).

### *Mit den Tabletten gewonnene Daten*

Es wurden insgesamt 230 Patienten in eine offene, nicht-vergleichende Multizenter-Studie zur Untersuchung von pharmakokinetischen Eigenschaften, Sicherheit und Verträglichkeit von Posaconazol Tabletten aufgenommen. Eingeschlossen wurden 1) Patienten mit AML oder myelodysplastischem Syndrom (MDS), die kürzlich eine zytotoxische Chemotherapie erhalten und eine klinisch relevante Neutropenie entwickelt hatten oder wo dies erwartet wurde (ca. 60% der Studienpopulation), oder 2) Patienten nach einer HSZT unter immunsuppressiver Therapie zur Prävention oder Behandlung einer Graft-versus-Host-Reaktion (ca. 40% der Studienpopulation). Die Studienpopulation entsprach damit der Population in den Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen mit der Suspension zum Einnehmen. Die Behandlung erfolgte mit 300 mg Posaconazol zweimal täglich an Tag 1 gefolgt von 300 mg einmal täglich. Posaconazol Tabletten wurden unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 51 Jahren (Bereich 19-78 Jahre), 62% der Patienten waren Männer.

Unter der Dosierung von 300 mg/Tag erreichten 90% der Patienten im Steady-State eine  $C_{avg}$  zwischen 500 und 2500 ng/ml [ $C_{avg}$  = durchschnittliche Konzentration von Posaconazol im Steady-State berechnet als AUC/Dosierungsintervall (24 Stunden)]. Die durchschnittliche  $C_{avg}$  im Steady State lag bei 1580 ng/ml, 96% der Patienten erreichten eine  $C_{avg} \geq 700$  ng/ml. Es wurden maximale  $C_{avg}$ -Werte bis ca. 9500 ng/ml beobachtet.

### *Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten*

Für Kinder und Jugendliche stehen nur beschränkt Daten aus Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen zur Verfügung. Erfahrungen in der pädiatrischen Population liegen dabei ausschliesslich mit der Suspension zum Einnehmen vor. Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten unter 13 Jahren wurden nicht untersucht.

In einer Studie wurden 16 Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit invasiven Pilzinfektionen mit Posaconazol 800 mg/Tag behandelt. Dabei ergaben sich keine Befunde, welche über das bei Erwachsenen bekannte Sicherheitsprofil hinausgingen.

Darüber hinaus erhielten in den o.g. Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen zwölf Patienten im Alter von 13-17 Jahren Posaconazol 600 mg/Tag. Das bei diesen Patienten beobachtete Sicherheitsprofil erscheint jenem bei Erwachsenen vergleichbar.

Posaconazol wird nicht für die Anwendung bei Patienten <13 Jahre empfohlen.

## **Pharmakokinetik**

### *Absorption*

Posaconazol wird mit einer medianen  $t_{max}$  von 4 bis 5 Stunden aus den Tabletten resorbiert und zeigt im Dosisbereich von 200-300 mg eine dosisproportionale Pharmakokinetik nach Einfach- und Mehrfachgabe. Im Dosisbereich zwischen 300-400 mg nimmt die Exposition unterproportional mit der Dosis zu.

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Posaconazol bei nüchterner Einnahme der Tabletten (300 mg) lag bei 54%.

Unter dem empfohlenen Dosierungsschema (2x300 mg an Tag 1 gefolgt von 300 mg einmal täglich) wurden Steady State Plasmakonzentrationen an Tag 6 erreicht.

### *Einfluss einer gleichzeitigen Nahrungszufuhr auf die Resorption*

Im Vergleich zur nüchternen Einnahme steigt die AUC von Posaconazol bei Einnahme der Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt um ~50%,  $C_{max}$  um 16%.  $t_{max}$  zeigte bei Einnahme mit einer Mahlzeit eine höhere Variabilität (Range: 5–24 h) als bei nüchterner Einnahme (Range: 3–8 h).

### *Distribution*

Posaconazol ist in hohem Mass an Proteine gebunden (>98%), vorwiegend an Serumalbumin. Posaconazol hat ein mittleres Verteilungsvolumen von 295 l.

### *Metabolismus*

Es gibt keine zirkulierenden Hauptmetaboliten von Posaconazol. Die Posaconazol-Konzentrationen werden wahrscheinlich nicht durch Inhibitoren von CYP450-Enzymen verändert. Die meisten der zirkulierenden Metaboliten bestehen aus Glukuronidkonjugaten von Posaconazol, es wurden nur geringe Mengen an oxidativen (CYP450-vermittelten) Metaboliten beobachtet.

### *Elimination*

Nach Applikation von  $^{14}C$ -markiertem Posaconazol wurden 77% der radioaktiv markierten Dosis im Stuhl nachgewiesen. Der Grossteil davon war unverändertes Posaconazol (66% der radioaktiv markierten Dosis). 14% der radioaktiv markierten Dosis wurden im Urin ausgeschieden, wobei <0,2% der radioaktiv markierten Dosis in Form von unverändertem Posaconazol im Urin ausgeschieden wurden.

Nach Verabreichung der Tabletten wird Posaconazol mit einer mittleren Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 29 Stunden (zwischen 26 und 31 Stunden) und einer mittleren apparenten Clearance zwischen 7,5 und 11 l/Std. langsam eliminiert.

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Posaconazol magensaftresistenten Tabletten wurde in der pädiatrischen Population nicht untersucht.

*Daten für Posaconazol Suspension zum Einnehmen:* Nach Applikation von 800 mg/Tag Posaconazol Suspension zum Einnehmen (aufgeteilt in zwei Einzeldosen) zur Behandlung invasiver Pilzkrankungen waren die mittleren Plasma-Talspiegel (776 ng/ml) bei 12 Patienten im Alter von 8-17 Jahren in etwa jenen bei 194 erwachsenen Patienten (817 ng/ml) vergleichbar. Auch in den

Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen waren die durchschnittlichen Posaconazol-Konzentrationen bei Jugendlichen im Alter von 13-17 Jahren (n=10) ähnlich jenen bei Erwachsenen. In einer Studie an 136 neutropenischen pädiatrischen Patienten im Alter von 11 Monaten bis 17 Jahren, die mit Posaconazol Suspension zum Einnehmen in einer Dosierung von bis zu 18 mg/kg pro Tag verteilt auf drei Einzeldosen behandelt wurden, erreichten, bei hoher inter-individueller Variabilität, ca. 50% der Patienten bis Tag 7 die vordefinierte Zielkonzentration ( $C_{avg}$ ) von 500-2500 ng/ml.

Tendenziell war die Exposition bei Jugendlichen und älteren Kindern (7 bis <18 Jahre) höher als bei jüngeren Kindern (2 bis <7 Jahre).

### *Ältere Patienten*

Die Pharmakokinetik von Posaconazol Tabletten ist bei jüngeren und älteren Patienten vergleichbar. Unter der Suspension zum Einnehmen war bei 24 älteren Probanden die  $C_{max}$  um 26% und die AUC um 29% höher im Vergleich zu 24 Probanden zwischen 18 und 45 Jahren. Das Sicherheitsprofil von Posaconazol in den klinischen Wirksamkeitsstudien war bei jungen und älteren Patienten vergleichbar.

### *Nierenfunktionsstörungen*

Nach Einzeldosisgabe von Posaconazol Suspension zum Einnehmen wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (n=18,  $Cl_{Cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kein Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Posaconazol festgestellt. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (n=6,  $Cl_{Cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) variierte die AUC von Posaconazol stark (>96% VK [Variationskoeffizient]) im Vergleich zu Patienten mit leichteren Nierenfunktionsstörungen (<40% VK). Aufgrund der hohen Variabilität in der Exposition sollten die Posaconazol-Konzentrationen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz engmaschiger kontrolliert werden.

Posaconazol ist nicht dialysierbar.

### *Leberfunktionsstörungen*

In einer Studie mit Posaconazol Suspension zum Einnehmen an n=12 Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde ein Anstieg der Exposition beobachtet, der mit einer Verlängerung der Halbwertszeit assoziiert war (26,6 bei leichter, 35,3 bei mittelschwerer und 46,1 Stunden bei schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu 22,1 Stunden bei Patienten mit normaler Leberfunktion). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wird von einem Anstieg der AUC im Steady State um den Faktor 2 ausgegangen. Aufgrund der begrenzten pharmakokinetischen Daten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist bei der Anwendung von Posaconazol bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

### *Gewicht*

Pharmakokinetische Modelle deuten darauf hin, dass Patienten mit einem Körpergewicht >120 kg eine niedrigere Posaconazol-Exposition aufweisen können.

Bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht (<60 kg), insbesondere solchen nach HSZT, besteht unter der Anwendung von Posaconazol Devatis magensaftresistenten Tabletten das Risiko erhöhter Posaconazol-Konzentrationen (siehe «Dosierung/Anwendung»).

### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik von Posaconazol ist bei Männern und Frauen vergleichbar. Es ist keine Anpassung der Posaconazol Devatis-Dosis aufgrund des Geschlechts erforderlich.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Im Vergleich zu Patienten mit weisser Hautfarbe lagen AUC und  $C_{max}$  von Posaconazol bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe leicht niedriger (16%). Das Sicherheitsprofil von Posaconazol war bei Patienten mit schwarzer und weisser Hautfarbe jedoch ähnlich.

### **Präklinische Daten**

#### *Langzeittoxizität (bzw. Toxizität bei wiederholter Gabe)*

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

Bei Hunden, die über einen Zeitraum von  $\geq 3$  Monaten behandelt wurden und bei denen die systemische Exposition niedriger war als die Exposition nach Gabe therapeutischer Dosen beim Menschen, wurde eine neuronale Phospholipidose beobachtet. Bei chronischer Gabe am Affen konnte diese Beobachtung nicht gemacht werden. In Studien über 12 Monate zur Bestimmung der Neurotoxizität bei Hunden und Affen wurde bei einer systemischen Exposition, die höher war als die mit therapeutischen Dosen erzielte Exposition, kein Einfluss auf die Funktionen von zentralem oder peripherem Nervensystem beschrieben.

In der 2-jährigen Studie mit Ratten kam es zu einer pulmonalen Phospholipidose, die zu einer Dilatation und einer Obstruktion der Alveolen führte. Eine erhöhte Zahl alveolärer Makrophagen wurde bei Affen bei einer systemischen Exposition beobachtet, die 2,2-fach höher war als die therapeutische Exposition beim Menschen.

In einer Studie zur Beurteilung des pharmakologischen Sicherheitsprofils bei wiederholter Applikation bei Affen wurden bei maximalen Plasmakonzentrationen, die die Konzentrationen unter therapeutischen Dosen beim Menschen um das 8,5-Fache überschritten, keine EKG-Veränderungen, wie eine Veränderung der QT- und QTc-Intervalle, festgestellt. In einer Studie zur Beurteilung des pharmakologischen Sicherheitsprofils bei wiederholter Applikation bei Ratten wurden bei einer

systemischen Exposition, die die Exposition unter therapeutischen Dosen beim Menschen um das 2,1-Fache überschritt, echokardiographisch keine Hinweise auf eine dekompensierte Herzinsuffizienz festgestellt. Bei Ratten und Affen wurde bei einer systemischen Exposition, die die Exposition unter therapeutischen Dosen beim Menschen überschritt (bei Ratten 2,1-fach, bei Affen 8,5-fach), ein erhöhter systolischer und arterieller Blutdruck (bis zu 29 mmHg) festgestellt. Ein erhöhtes Herzgewicht wurde bei Affen bei einer systemischen Exposition beobachtet, die 2,2-fach höher war als die therapeutische Exposition beim Menschen.

### *Genotoxizität*

In *in vitro* und *in vivo* Studien zeigte Posaconazol keine Genotoxizität.

### *Kanzerogenität*

Studien zur Kanzerogenität liessen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

### *Reproduktionstoxizität*

Bei Ratten wurden Studien zur Reproduktion sowie zur perinatalen und postnatalen Entwicklung durchgeführt. Bei einer Exposition, die geringer war als die unter therapeutischen Dosen beim Menschen erzielte Exposition, führte die Behandlung mit Posaconazol zu foetalen Resorptionen und kleineren Würfen, Veränderungen am Skelettsystem und skelettalen Missbildungen, Dystokie, Verlängerung der Gestationszeit, einer verminderten mittleren Grösse der Nachkommen und reduzierter postnataler Lebensfähigkeit. Bei Kaninchen zeigte Posaconazol bei einer Exposition, die höher war als die unter therapeutischen Dosen erzielte Exposition, eine embryotoxische Wirkung. Wie bei anderen Antimykotika vom Azoltyp wurden diese Effekte auf die Reproduktionsfähigkeit auf die therapiebedingte Wirkung auf die Steroidgenese zurückgeführt.

### **Sonstige Hinweise**

#### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### *Besondere Lagerungshinweise*

Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern, nicht einfrieren.  
Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

### **Zulassungsnummer**

69323 (Swissmedic).

### **Packungen**

Magensaftresistente Tabletten zu 100 mg: 24, 96 [B].

**Zulassungsinhaberin**

Devatis AG, 6330 Cham.

**Stand der Information**

Januar 2023.