

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Noxafil 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg posaconazol.

### Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 1,75 g glucose per 5 ml suspensie.

Dit geneesmiddel bevat 10 mg natriumbenzoaat (E211) per 5 ml suspensie.

Dit geneesmiddel bevat tot 1,25 mg benzylalcohol per 5 ml suspensie.

Dit geneesmiddel bevat tot 24,75 mg propyleenglycol (E1520) per 5 ml suspensie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Suspensie voor oraal gebruik

Witte suspensie

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Noxafil suspensie voor oraal gebruik is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij volwassenen (zie rubriek 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
- Orofaryngeale candidiasis: als eerstelijnsbehandeling bij patiënten die een ernstige ziekte hebben of die immuungecompromiteerd zijn, bij wie verwacht wordt dat de respons op lokale therapie zwak is.

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.

Noxafil suspensie voor oraal gebruik is ook geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende patiënten:

- 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 Noxafil-concentraat voor oplossing voor infusie en de maagsapresistente Noxafil-tabletten voor gebruik als primaire behandeling van invasieve aspergillose.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

### **Niet-uitwisselbaarheid tussen Noxafil suspensie voor oraal gebruik en Noxafil tabletten of Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik**

Noxafil suspensie voor oraal gebruik is uitsluitend geïndiceerd voor volwassenen ( $\geq 18$  jaar). Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik is beschikbaar voor patiënten vanaf 2 jaar tot 18 jaar.

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

#### Dosering

Noxafil is ook beschikbaar als een 100 mg maagsapresistente tablet, 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie en 300 mg maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik. Noxafil tabletten bieden over het algemeen een hogere blootstelling aan het geneesmiddel in het plasma dan Noxafil suspensie voor oraal gebruik, in zowel nuchtere als niet-nuchtere toestand. Daarom hebben Noxafil tabletten de voorkeur boven suspensie voor oraal gebruik om de plasmaconcentraties te optimaliseren.

De aanbevolen dosering wordt getoond in tabel 1.

**Tabel 1.** Aanbevolen dosering bij volwassenen volgens indicatie

<b>Indicatie</b>	<b>Dosis en behandelingsduur</b> (Zie rubriek 5.2)
Ongevoelige, invasieve schimmelinfecties/patiënten met invasieve schimmelinfecties intolerant voor eerstelijnsbehandeling	200 mg (5 ml) viermaal daags. Alternatief: patiënten die voedsel of een voedingssupplement verdragen, kunnen tweemaal daags 400 mg (10 ml) tijdens of onmiddellijk na een maaltijd of voedingssupplement nemen. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op de ernst van de onderliggende ziekte, het herstel van immunosuppressie en de klinische respons.
Orofaryngeale candidiasis	Oplaaddosis van 200 mg (5 ml) eenmaal daags op de eerste dag, daarna 100 mg (2,5 ml) eenmaal daags gedurende 13 dagen. Elke Noxafil dosis moet toegediend worden tijdens of direct na een maaltijd of voedingssupplement bij patiënten die geen voedsel verdragen om de orale resorptie te verhogen en om een adequate blootstelling te garanderen.

Indicatie	Dosis en behandelingsduur (Zie rubriek 5.2)
Profylaxe van invasieve schimmelinfecties	200 mg (5 ml) driemaal daags. Elke Noxafil dosis moet toegediend worden tijdens of direct na een maaltijd of voedingssupplement bij patiënten die geen voedsel verdragen om de orale resorptie te verhogen en om een adequate blootstelling te garanderen. 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 Noxafil gestart worden enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en voortgezet worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling boven 500 cellen per mm <sup>3</sup> stijgt.

### Bijzondere populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

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

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van posaconazol suspensie voor oraal gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. Er zijn twee andere orale formuleringen beschikbaar voor pediatrische patiënten. Dit zijn Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik en Noxafil tabletten.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

De suspensie voor oraal gebruik moet goed geschud worden voor gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Gelijktijdige toediening met ergotalkaloiden (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. lichte tot matige verhoging van ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, totaal bilirubine en/of klinische hepatitis) zijn gemeld tijdens de behandeling met posaconazol. Verhoogde waarden bij leverfunctietesten waren meestal reversibel bij stopzetting van de behandeling en in sommige gevallen normaliseerden deze waarden zonder onderbreking van de behandeling. Zelden zijn 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 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 (andere dan die vermeld in rubriek 4.3).

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

##### Geneesmiddelinteracties

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

##### Midazolam en andere benzodiazepines

In verband met het risico op een verlengde sedatie en mogelijke respiratoire depressie dient gelijktijdige toediening van posaconazol met een benzodiazepine die door CYP3A4 gemetaboliseerd wordt (bijv. midazolam, triazolam, alprazolam) alleen te worden overwogen wanneer dit strikt noodzakelijk is. Aanpassing van de dosis benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden moet worden overwogen (zie rubriek 4.5).

#### Vincristinetoxiciteit

Gelijktijdige toediening van azool antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, met vincristine is in verband gebracht met neurotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen, waaronder convulsies, perifere neuropathie, antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntiesyndroom en paralytische ileus. Reserveer azool antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, voor patiënten die een vinca-alkaloïd ontvangen, waaronder vincristine, die geen andere mogelijkheden hebben voor behandeling met antischimmelmiddelen (zie rubriek 4.5).

#### Venetoclaxtoxiciteit

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

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

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).

#### Gastro-intestinale stoornis

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

#### Glucose

Dit middel bevat ongeveer 1,75 g glucose per 5 ml suspensie. Patiënten met de zeldzame aandoening glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natrium

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

#### Natriumbenzoaat

Dit middel bevat 10 mg natriumbenzoaat (E211) per 5 ml suspensie.

#### Benzylalcohol

Dit middel bevat tot 1,25 mg benzylalcohol per 5 ml suspensie. Benzylalcohol kan anafylactoïde reacties veroorzaken.

#### Propyleenglycol

Dit middel bevat tot 24,75 mg propyleenglycol (E1520) per 5 ml suspensie.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effecten van andere geneesmiddelen op posaconazol

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

#### *Rifabutine*

Rifabutine (300 mg eenmaal daags) deed de C<sub>max</sub> (maximale plasmaconcentratie) en AUC (gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve) van posaconazol dalen tot respectievelijk 57 % en 51 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en rifabutine en gelijkaardige inductoren (bijv. rifampicine) dient

te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico. Zie ook hieronder betreffende het effect van posaconazol op de plasmaspiegels van rifabutine.

#### *Efavirenz*

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

#### *Fosamprenavir*

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

#### *Fenytoïne*

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

#### *H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers*

De plasmaconcentraties van posaconazol ( $C_{\max}$  en AUC) werden verminderd met 39 % wanneer posaconazol werd toegediend met cimetidine (400 mg tweemaal daags) wegens een verminderde absorptie die mogelijk te wijten is aan een verlaging van zuurproductie in de maag. Gelijktijdige toediening van posaconazol met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten dient, indien mogelijk, te worden vermeden. Op dezelfde manier verminderde toediening van 400 mg posaconazol met esomeprazol (40 mg dagelijks) de gemiddelde  $C_{\max}$  en AUC met respectievelijk 46 % en 32 %, in vergelijking met toediening van 400 mg posaconazol alleen. Gelijktijdige toediening van posaconazol met protonpompremmers dient, indien mogelijk, te worden vermeden.

#### *Voedsel*

De absorptie van posaconazol neemt significant toe door voedsel (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### 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 oraal worden toegediend, en waarbij een verhoging in de plasmaconcentraties gepaard kan gaan met onaanvaardbare bijwerkingen, moeten de plasmaconcentraties van het CYP3A4-substraat en/of de bijwerkingen zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de dosis worden aangepast zoveel als nodig. Verscheidene van de interactieonderzoeken werden uitgevoerd onder gezonde vrijwilligers die een hogere blootstelling aan posaconazol vertoonden in vergelijking met patiënten die dezelfde dosis kregen toegediend. Het effect van posaconazol op CYP3A4-substraten bij patiënten kan mogelijk wat kleiner zijn dan het effect dat bij gezonde vrijwilligers wordt waargenomen en varieert naar verwachting tussen patiënten onderling vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Het effect van gelijktijdige toediening van posaconazol op plasmaspiegels van CYP3A4-substraten kan ook variabel zijn bij één en dezelfde patiënt, tenzij posaconazol wordt toegediend op strikt gestandaardiseerde wijze met voedsel, gezien het aanzienlijke effect van voedsel op de blootstelling aan posaconazol (zie rubriek 5.2).

*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 rbdomyolyse (zie rubriek 4.3).

*Vinca-alkaloïden*

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

*Rifabutine*

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

*Sirolimus*

Toediening van herhaalde doses posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags gedurende 16 dagen) deed de  $C_{max}$  en AUC van sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis) gemiddeld respectievelijk 6,7-voudig en 8,9-voudig (interval tussen 3,1- en 17,5-voudig) toenemen bij gezonde personen. Het effect van posaconazol op sirolimus bij patiënten is niet bekend, maar is naar verwachting variabel vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Gelijktijdige toediening van posaconazol en sirolimus wordt niet aanbevolen en moet waar mogelijk worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening onvermijdelijk wordt geacht, wordt aanbevolen de dosis sirolimus sterk te verlagen op het moment dat de behandeling met posaconazol gestart wordt en de dalconcentraties van sirolimus in volbloed zeer vaak te controleren. De sirolimusconcentraties moeten worden gemeten bij het starten, tijdens gelijktijdige toediening en bij het stopzetten van de behandeling met posaconazol en de dosis sirolimus dient zoveel als nodig te worden aangepast. Opgemerkt dient te worden dat de verhouding tussen de sirolimusdalconcentratie en de AUC verandert bij gelijktijdige toediening van posaconazol. Als gevolg daarvan kunnen sirolimusdalconcentraties die binnen het gebruikelijke therapeutisch bereik vallen, resulteren in subtherapeutische spiegels. Dalconcentraties die vallen binnen het bovenste deel van het gebruikelijke therapeutisch bereik dienen daarom te worden nagestreefd en uitgebreide aandacht dient te worden besteed aan klinische klachten en symptomen, laboratoriumparameters en weefselbipten.



### *Ciclosporine*

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

### *Tacrolimus*

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

### *Hiv-proteaseremmers*

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

### *Midazolam en andere benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden*

Tijdens een onderzoek onder gezonde vrijwilligers deed posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen) de blootstelling (AUC) aan intraveneus midazolam (0,05 mg/kg) stijgen met 83 %. Tijdens een ander onderzoek onder gezonde vrijwilligers deed de toediening van herhaalde doses posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen) de  $C_{max}$  en AUC van intraveneus midazolam (0,4 mg enkelvoudige dosis) gemiddeld respectievelijk 1,3-voudig en 4,6-voudig (interval tussen 1,7- en 6,4-voudig) toenemen; de toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik 400 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen deed de  $C_{max}$  en AUC van intraveneus midazolam stijgen met respectievelijk een 1,6-voudig en 6,2-voudig (interval tussen 1,6- en 7,6-voudig). Beide doses posaconazol deden de  $C_{max}$  en AUC van oraal midazolam (2 mg enkelvoudige orale dosis) respectievelijk 2,2-voudig en 4,5-voudig toenemen. Bovendien verlengde posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg of 400 mg) de gemiddelde terminale halfwaardetijd van midazolam van ongeveer 3-4 uur naar 8-10 uur tijdens gelijktijdige toediening.

Vanwege het risico op verlengde sedatie wordt aanbevolen dosisaanpassingen te overwegen wanneer posaconazol gelijktijdig wordt toegediend met benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (o.a. midazolam, triazolam, alprazolam) (zie rubriek 4.4).

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

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 (1,7 maal het tweemaal daags 400 mg regime gebaseerd op *steady state*-plasmaconcentraties bij gezonde vrijwilligers) of vrouwtjesratten bij een dosering tot 45 mg/kg (2,2 keer het tweemaal daags 400 mg regime). Er is geen klinische ervaring die het effect van posaconazol op de vruchtbaarheid bij de mens vaststelt.

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

##### 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 per lichaamssysteem en frequentie gemeld in klinische onderzoeken en/of bij postmarketinggebruik\*

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b> Vaak: Soms: Zelden:	neutropenie trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopathie, miltinfarct hemolytisch-uremisch syndroom, trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, coagulopathie, hemorragie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b> Soms: Zelden:	allergische reactie overgevoeligheidsreactie
<b>Endocriene aandoeningen</b> Zelden:	bijnierinsufficiëntie, verlaagde gonadotropineconcentratie in het bloed, pseudoaldosteronisme
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> Vaak: Soms:	verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie hyperglykemie, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b> Soms: Zelden:	abnormale dromen, verwarde toestand, slaapprobleem psychotische stoornis, depressie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> Vaak: Soms: Zelden:	paresthesie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, tremor, afasie, slapeloosheid cerebrovasculair accident, encefalopathie, perifere neuropathie, syncope
<b>Oogaandoeningen</b> Soms: Zelden:	wazig zien, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte diplopie, scotoom

<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b> Zelden:	beschadigd gehoor
<b>Hartaandoeningen</b> Soms: Zelden:	lange-QT-syndroom <sup>§</sup> , abnormaal electrocardiogram <sup>§</sup> , palpataties, bradycardie, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie torsade de pointes, plotselinge dood, ventriculaire tachycardie, hart- en ademhalingsstilstand, hartfalen, myocardinfarct
<b>Bloedvataandoeningen</b> Vaak: Soms: Zelden:	hypertensie hypotensie, vasculitis longembolie, diepe veneuze trombose
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> Soms: Zelden:	hoesten, bloedneus, de hik, verstopte neus, pijnlijke pleuritis, tachypneu pulmonale hypertensie, interstitiële pneumonie, pneumonitis
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b> 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
<b>Lever- en galaandoeningen</b> 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
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> Vaak: Soms: Zelden:	huiduitslag, pruritus mondulceratie, alopecia, dermatitis, erytheem, petechiën Stevens-Johnson-syndroom, vesiculaire rash
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b> Soms:	rugpijn, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> Soms: Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, verhoogde bloedcreatinine renale tubulaire acidose, interstitiële nefritis
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b> Soms: Zelden:	menstruatiestoornis borstpijn

<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak:	pyrexie (koorts), asthenie, vermoeidheid
Soms:	oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, pijn op de borst, geneesmiddelenintolerantie, zich zenuwachtig voelen, slijmvliesontsteking
Zelden:	tongoedeem, gezichtsoedeem
<b>Onderzoeken</b>	
Soms:	veranderde geneesmiddelspiegels, bloedfosfor verlaagd, afwijkende röntgenfoto van de borst

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

§ Zie rubriek 4.4.

### Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Lever- en galaandoeningen*

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Tijdens klinische onderzoeken ondervonden patiënten die posaconazol suspensie voor oraal gebruik kregen toegediend in doses tot 1600 mg/dag, geen bijwerkingen die verschillend waren van die gemeld bij patiënten bij lagere doses. Accidentele overdosering werd waargenomen bij één patiënt die posaconazol suspensie voor oraal gebruik 1200 mg tweemaal per dag nam gedurende 3 dagen. Er werden geen bijwerkingen vastgesteld door de onderzoeker.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

Posaconazol remt het enzym lanosterol 14 $\alpha$ -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 significantie hiervan is onbekend. In een surveillanceonderzoek naar > 3000 klinische schimmelisolaten van 2010-2018, vertoonde 90 % van non-*Aspergillus*-schimmels de volgende minimale remmende concentratie (MIC) in vitro: *Mucorales* spp (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l en *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

### Resistentie

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

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

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

EUCAST ECOFF-waarden:

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

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

### Breekpunten

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

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

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

### Combinatie met andere antischimmelmiddelen

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

### Farmacokinetische / Farmacodynamische relaties

Een correlatie tussen de totale blootstelling aan het geneesmiddel gedeeld door MIC (AUC/MIC) en klinische afloop werd waargenomen. De kritische verhouding voor patiënten met *Aspergillus*-infecties was ~ 200. Het is van bijzonder belang om te proberen te verzekeren dat de maximale plasmaspiegels bereikt worden bij patiënten die geïnfecteerd zijn met *Aspergillus* (zie rubrieken 4.2 en 5.2 betreffende de dosisschema's en de effecten van voedsel op absorptie).

### Klinische ervaring

#### *Samenvatting van studies met posaconazol suspensie voor oraal gebruik*

##### *Invasieve aspergillose*

Posaconazol suspensie voor oraal gebruik 800 mg/dag in verdeelde doses werd geëvalueerd voor de behandeling van invasieve aspergillose bij patiënten met een ziekte die ongevoelig is voor

amfotericine B (inclusief liposomale formuleringen) of itraconazol, of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdroegen in een niet-vergelijkend ‘bridging study’ (Studie 0041). Klinische resultaten werden vergeleken met die van een externe controlegroep afgeleid van een retrospectieve beoordeling van medische verslagen. De externe controlegroep bestond uit 86 patiënten die behandeld werden met een beschikbare therapie (zoals hierboven) meestal op hetzelfde tijdstip en op dezelfde plaatsen als de patiënten die met posaconazol behandeld werden. De meeste gevallen van aspergillose werden beschouwd als ongevoelig voor voorafgaande therapie bij zowel de posaconazolgroep (88 %) als de externe controlegroep (79 %).

Zoals getoond in Tabel 3, 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 3.** 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 %)
<b>Succes per Species</b>		
Alle bevestigd door mycologisch onderzoek <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

#### *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.

#### *Behandeling van azole-gevoelige Orofaryngeale Candidiasis (OPC)*

Een gerandomiseerd, beoordelaar-blind, gecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij hiv-geïnfecteerde patiënten met azole-gevoelige orofaryngeale candidiasis (de meeste patiënten die geëvalueerd werden hadden *C. albicans* geïsoleerd bij aanvang). De primaire werkzaamheidsvariabele was het klinische succespercentage (gedefinieerd als genezing of verbetering) na 14 dagen behandeling. De patiënten werden behandeld met posaconazol- of fluconazol suspensie voor oraal

<sup>1</sup> Omvat andere minder voorkomende species of onbekende species

gebruik (zowel posaconazol als fluconazol werden als volgt gegeven: 100 mg tweemaal daags gedurende 1 dag gevolgd door 100 mg eenmaal daags gedurende 13 dagen).

De klinische responspercentages van het bovenvermelde onderzoek worden weergegeven in onderstaande Tabel 4.

Posaconazol bleek non-inferieur te zijn aan fluconazol voor de klinische succespercentages zowel op Dag 14 als 4 weken na het einde van de behandeling.

**Tabel 4.** Klinische succespercentages bij Orofaryngeale candidiasis

Eindpunt	Posaconazol	Fluconazol
Klinisch succespercentage op Dag 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinisch succespercentage 4 weken na einde van behandeling	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Het klinisch succespercentage werd gedefinieerd als het aantal gevallen waarvan beoordeeld werd dat ze een klinische respons hadden (genezing of verbetering) gedeeld door het totaal aantal gevallen dat in aanmerking komt voor analyse.

#### *Profylaxe van invasieve schimmelinfecties (Studies 316 en 1899)*

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

Studie 316 was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg driemaal daags) versus fluconazolcapsules (400 mg eenmaal daags) in allogene HSCT-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 geïncludeerd waren, had Acute Graad 2 of 3 of chronische uitgebreide GVHD (195/600, [32,5 %]) bij de start van het onderzoek. De gemiddelde behandelingsduur was 80 dagen voor posaconazol en 77 dagen voor fluconazol.

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

In beide profylaxe-onderzoeken was aspergillose de meest voorkomende doorbraakinfectie. Zie Tabel 5 en 6 voor de resultaten van beide onderzoeken. Er werden minder *Aspergillus*-doorbraakinfecties vastgesteld bij patiënten die posaconazolprofylaxe kregen, in vergelijking met controlepatiënten.

**Tabel 5.** Resultaten van klinische onderzoeken bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties.

Studie	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik	Controlegroep <sup>a</sup>	P-waarde
<b>Percentage (%) patiënten met bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties</b>			
<b><i>On-treatment</i> periode<sup>b</sup></b>			



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

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

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

b: 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 6.** Resultaten van klinische onderzoeken bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties.

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

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

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

b: In Studie 1899 was dit de periode van randomisatie tot de 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 sterftegevallen (P= 0,0209) in aanmerking nam.

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

#### Pediatrische patiënten

Geen enkele dosis van posaconazol suspensie voor oraal gebruik kon worden aanbevolen voor pediatriese patiënten. De veiligheid en werkzaamheid van andere formuleringen van posaconazol

(Noxafil maagsap resistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik en Noxafil concentraat voor oplossing voor infusie) zijn wel vastgesteld bij pediatrische patiënten vanaf 2 tot 18 jaar. Lees voor aanvullende informatie de betreffende Samenvatting van de Productkenmerken.

### 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**

### Absorptie

Posaconazol wordt geabsorbeerd met een mediane  $T_{max}$  van 3 uur (gevoede patiënten). De farmacokinetische eigenschappen van posaconazol zijn lineair na toediening van enkelvoudige en meervoudige doses tot 800 mg samen met een vetrijke maaltijd. Er werden geen verdere verhogingen in de blootstelling waargenomen wanneer doses boven 800 mg per dag werden toegediend aan patiënten en gezonde vrijwilligers. In nuchtere toestand verhoogde de AUC minder dan in verhouding tot de dosis boven 200 mg. In gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand, waarbij de totale dagelijkse dosis (800 mg) verdeeld werd in 200 mg viermaal per dag vergeleken met 400 mg tweemaal per dag, bleek de blootstelling aan posaconazol 2,6 keer verhoogd te zijn.

### Effect van voedsel op orale absorptie in gezonde vrijwilligers

De absorptie van posaconazol werd significant verhoogd wanneer posaconazol 400 mg (eenmaal daags) werd toegediend tijdens en onmiddellijk na de consumptie van een vetrijke maaltijd (~ 50 gram vet) in vergelijking met toediening vóór een maaltijd, met  $C_{max}$  en AUC toenemend met respectievelijk ongeveer 330 % en 360 %. De AUC van posaconazol is 4 keer groter wanneer toegediend met een vetrijke maaltijd (~ 50 gram vet) en ongeveer 2,6 keer groter wanneer toegediend tijdens een vetarme maaltijd of met een voedingssupplement (14 gram vet) in vergelijking met toediening op de nuchtere maag (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

### Distributie

Posaconazol wordt langzaam geabsorbeerd en geëlimineerd met een uitgebreid schijnbaar verdelingsvolume (1774 liter) en is sterk gebonden aan proteïnen (> 98 %), voornamelijk aan serum albumine.

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

Posaconazol wordt langzaam geëlimineerd met een halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van 35 uur (tussen 20 en 66 uur). Na toediening van  $^{14}C$ -posaconazol werd de radioactiviteit voornamelijk teruggevonden in de feces (77 % van de radioactief gemerkte dosis) waarvan de belangrijkste component de moederverbinding was (66 % van de radioactief gemerkte dosis). Renale klaring is een minder belangrijke eliminatieroute, met 14 % van de radioactief gemerkte dosis uitgescheiden in de urine (< 0,2 % van de radioactief gemerkte dosis is de moederverbinding). *Steady state* wordt bereikt na 7 tot 10 dagen toediening met meervoudige doses.

## Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

### *Kinderen (< 18 jaar)*

Na toediening van 800 mg posaconazol per dag als een verdeelde dosis voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties, waren de gemiddelde laagste plasmaconcentraties van 12 patiënten van 8-17 jaar (776 ng/ml) vergelijkbaar met de concentraties van 194 patiënten van 18-64 jaar (817 ng/ml). Op een vergelijkbare manier was in de profylaxe-onderzoeken de gemiddelde posaconazol concentratie ( $C_{gem}$ ) bij de doorsnee *steady state* vergelijkbaar bij tien adolescenten (13-17 jaar) met de  $C_{gem}$  die verkregen werd bij volwassenen ( $\geq 18$  jaar). Bij een studie onder 136 neutropene pediatrie patiënten van 11 maanden – 17 jaar die met posaconazol suspensie voor oraal gebruik zijn behandeld, met doses tot en met 18 mg/kg/dag driemaal daags verdeeld, bereikte ongeveer 50 % het vooraf vastgestelde doel ( $C_{gem}$  tussen 500 ng/ml – 2500 ng/ml op Dag 7). In het algemeen neigden blootstellingen hoger te zijn bij oudere patiënten (7 tot < 18 jaar) dan bij jongere patiënten (2 tot < 7 jaar).

### *Geslacht*

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

### *Ouderen*

Een verhoging in de  $C_{max}$  (26 %) en AUC (29 %) werd waargenomen bij oudere patiënten (24 patiënten van  $\geq 65$  jaar) in vergelijking met jongere patiënten (24 patiënten van 18-45 jaar). In klinische onderzoeken naar de werkzaamheid was het veiligheidsprofiel van posaconazol nochtans vergelijkbaar bij jonge en oudere patiënten.

### *Ras*

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 wijst erop dat de posaconazolklaring gerelateerd is aan het gewicht. Bij patiënten > 120 kg is de  $C_{gem}$  met 25 % verlaagd en bij patiënten < 50 kg is de  $C_{gem}$  met 19 % verhoogd. Daarom wordt nauw toezicht op schimmeldoorbraakinfecties 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 lichte en matige nierfunctiestoornis ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol; dosisaanpassing is bijgevolg niet vereist. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), had de AUC van posaconazol een hoge variabiliteit [ $> 96$  % CV (variatiecoëfficiënt)] in vergelijking met andere renale groepen [ $< 40$  % CV]. Aangezien posaconazol echter niet significant geëlimineerd wordt in de nieren, wordt een effect van ernstige nierfunctiestoornis op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol niet verwacht en wordt een dosisaanpassing niet aanbevolen. Posaconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse.

### *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.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Zoals waargenomen met andere antischimmelmiddelen uit de groep van de azolen, werden effecten met betrekking tot de remming van de synthese van steroïdhormonen waargenomen in onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van posaconazol. Bijnierschorsonderdrukkende effecten werden waargenomen bij toxiciteitsonderzoeken in ratten en honden bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met of groter zijn dan die bij de mens bereikte met therapeutische doses.

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

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

Er werden geen effecten op electrocardiogrammen waargenomen, waaronder QT- en QTc-intervallen, in een onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie bij herhaalde dosering bij apen bij systemische blootstellingen die 4,6 maal hoger waren dan de concentraties die bij de mens werden bereikt met therapeutische doses. Echocardiografie wees niet op cardiale decompensatie in een onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie bij herhaalde dosering in ratten bij een systemische blootstelling die 1,4 maal groter was dan de blootstelling die therapeutisch verkregen werd. Verhoogde systolische en arteriële bloeddruk (tot 29 mm -Hg) werden waargenomen in ratten en apen bij systemische blootstellingen die respectievelijk 1,4 en 4,6 maal groter waren dan die bereikt met therapeutische doses bij de mens.

Bij ratten is reproductieonderzoek en onderzoek naar peri- en postnatale ontwikkeling uitgevoerd. Bij blootstellingen lager dan die bij de mens bereikt 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 bereikt 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 steroidogenese.

Posaconazol was niet genotoxisch in onderzoeken in vitro en in vivo. Carcinogeniciteitsonderzoeken brachten geen speciaal risico voor de mens aan het licht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polysorbaat 80  
Simeticon  
Natriumbenzoaat (E211)  
Natriumcitraatdihydraat  
Citroenzuurmonohydraat  
Glycerol  
Xanthaangom  
Vloeibare glucose

Titaniumdioxide (E171)  
Kersensmaakstof die benzylalcohol en propyleenglycol (E1520) bevat  
Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende verpakking: 3 jaar.

Na eerste opening van de verpakking: 4 weken

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de vriezer bewaren.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

105 ml suspensie voor oraal gebruik wordt geleverd in een fles (amberkleurig glas type IV) afgedicht met een plastic dop (polypropyleen) die moeilijk te openen is door kinderen en een maatlepeltje (polystyreen) voorzien van 2 dosisaanduidingen: 2,5 ml en 5 ml.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

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

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

EU/1/05/320/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2005

Datum van laatste verlenging: 25 oktober 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noxafil 100 mg maagsapresistente tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 100 mg posaconazol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet (tablet)

Gele omhulde, capsulevormige tablet van 17,5 mm lengte met aan één zijde '100' ingeslagen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Noxafil maagsapresistente tabletten zijn geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 5.1):

- Invasieve aspergillose

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

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

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

Noxafil maagsapresistente tabletten zijn ook geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende pediatrische patiënten vanaf 2 jaar met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg en bij volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 5.1):

- Patiënten die remissie-inductiechemotherapie krijgen voor acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastische syndromen (MDS) waarvan verwacht wordt dat ze leiden tot aanhoudende neutropenie en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties
- Patiënten die hematopoëtische stamceltransplantaten (HSCT) ontvangen hebben en die een hooggedoseerde immunosuppressieve therapie ondergaan voor graft-versus-host-ziekte (GVHD) en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties.

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

### Niet-uitwisselbaarheid tussen Noxafil tabletten en Noxafil suspensie voor oraal gebruik

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

#### Dosering

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

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

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

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

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



Indicatie	Dosis en behandelingsduur (Zie rubriek 5.2)
Profylaxe van invasieve schimmelinfecties	Oplaaddosis van 300 mg (drie tabletten van 100 mg) tweemaal daags op de eerste dag, en daarna 300 mg (drie tabletten van 100 mg) eenmaal daags. Elke dosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De behandelingsduur dient gebaseerd te zijn op het herstel van neutropenie of immunosuppressie. Voor patiënten met acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen moet profylaxe met Noxafil gestart worden enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en voortgezet worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling boven 500 cellen per mm <sup>3</sup> stijgt.

### Bijzondere populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

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

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Pediatrie patiënten*

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

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Gelijktijdige toediening met ergotalkaloïden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met de CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine, aangezien dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen resulterend in verlenging van het QTc-interval en tot het in zeldzame gevallen optreden van *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. lichte tot matige verhoging van ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, totaal bilirubine en/of klinische hepatitis) zijn gemeld tijdens de behandeling met posaconazol. Verhoogde waarden bij leverfunctietesten waren meestal reversibel bij stopzetting van de behandeling en in sommige gevallen normaliseerden deze waarden zonder onderbreking van de behandeling. Zelden zijn 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 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 (andere dan die vermeld in rubriek 4.3).

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

##### Geneesmiddelinteracties

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

##### Midazolam en andere benzodiazepines

In verband met het risico op een verlengde sedatie en mogelijke respiratoire depressie dient gelijktijdige toediening van posaconazol met een benzodiazepine die door CYP3A4 gemetaboliseerd wordt (bijv. midazolam, triazolam, alprazolam) alleen te worden overwogen wanneer dit strikt noodzakelijk is. Aanpassing van de dosis benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden moet worden overwogen (zie rubriek 4.5).

#### Vincristinetoxiciteit

Gelijktijdige toediening van azool antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, met vincristine is in verband gebracht met neurotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen, waaronder convulsies, perifere neuropathie, antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntiesyndroom en paralytische ileus. Reserveer azool antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, voor patiënten die een vinca-alkaloïd ontvangen, waaronder vincristine, die geen andere mogelijkheden hebben voor behandeling met antischimmelmiddelen (zie rubriek 4.5).

#### Venetoclaxtoxiciteit

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

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

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

#### Plasmablootstelling

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

#### Gastro-intestinale stoornis

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

#### Natrium

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effecten van andere geneesmiddelen op posaconazol

Posaconazol wordt gemetaboliseerd via UDP-glucuronidering (fase 2-enzymen) en is een substraat voor p-glycoproteïne (P-gp) efflux in vitro. Remmers (bijv. verapamil, ciclosporine, kinidine, claritromycine, erytromycine, enz.) of inductoren (bijv. rifampicine, rifabutine, bepaalde anticonvulsiva, enz.) van deze 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-tijdcurve) van posaconazol dalen tot respectievelijk 57 % en 51 %. Gelijktijdig gebruik van posaconazol en rifabutine en gelijkaardige inductoren (bijv. rifampicine) dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico. Zie ook hieronder betreffende het effect van posaconazol op de plasmaspiegels van rifabutine.

#### *Efavirenz*

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

#### *Fosamprenavir*

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

#### *Fenytoïne*

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

#### *H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers*

Er werden geen klinische effecten waargenomen wanneer posaconazol-tabletten gelijktijdig gebruikt werden met antacida, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers. Er is geen dosisaanpassing van posaconazol-tabletten nodig wanneer posaconazol-tabletten gelijktijdig gebruikt worden met antacida, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers.

#### 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 oraal worden toegediend, en waarbij een verhoging in de plasmaconcentraties gepaard kan gaan met onaanvaardbare bijwerkingen, moeten de plasmaconcentraties van het CYP3A4-substraat en/of de bijwerkingen zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de dosis worden aangepast zoveel als nodig. Verscheidene van de interactieonderzoeken werden uitgevoerd onder gezonde vrijwilligers die een hogere blootstelling aan posaconazol vertoonden in vergelijking met patiënten die dezelfde dosis kregen toegediend. Het effect van posaconazol op CYP3A4-substraten bij patiënten kan mogelijk wat kleiner zijn dan het effect dat bij gezonde vrijwilligers wordt waargenomen en varieert naar verwachting tussen patiënten onderling vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Het effect van gelijktijdige toediening van posaconazol op plasmaspiegels van CYP3A4-substraten kan ook variabel zijn bij één en dezelfde patiënt.

#### *Terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine en kinidine (CYP3A4-substraten)*

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

### *Vinca-alkaloïden*

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

### *Rifabutine*

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

### *Sirolimus*

Toediening van herhaalde doses posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags gedurende 16 dagen) deed de  $C_{max}$  en AUC van sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis) gemiddeld respectievelijk 6,7-voudig en 8,9-voudig (interval tussen 3,1- en 17,5-voudig) toenemen bij gezonde personen. Het effect van posaconazol op sirolimus bij patiënten is niet bekend, maar is naar verwachting variabel vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Gelijktijdige toediening van posaconazol en sirolimus wordt niet aanbevolen en moet waar mogelijk worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening onvermijdelijk wordt geacht, wordt aanbevolen de dosis sirolimus sterk te verlagen op het moment dat de behandeling met posaconazol gestart wordt en de dalconcentraties van sirolimus in volbloed zeer vaak te controleren. De sirolimusconcentraties moeten worden gemeten bij het starten, tijdens gelijktijdige toediening en bij het stopzetten van de behandeling met posaconazol en de dosis sirolimus dient zoveel als nodig te worden aangepast. Opgemerkt dient te worden dat de verhouding tussen de sirolimusdalconcentratie en de AUC verandert bij gelijktijdige toediening van posaconazol. Als gevolg daarvan kunnen sirolimusdalconcentraties die binnen het gebruikelijke therapeutisch bereik vallen, resulteren in subtherapeutische spiegels. Dalconcentraties die vallen binnen het bovenste deel van het gebruikelijke therapeutisch bereik dienen daarom te worden nagestreefd en uitgebreide aandacht dient te worden besteed aan klinische klachten en symptomen, laboratoriumparameters en weefselbiopten.

### *Ciclosporine*

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

behandeling met posaconazol, en de dosis ciclosporine dient te worden aangepast zoveel als nodig.

#### *Tacrolimus*

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

#### *Hiv-proteaseremmers*

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

#### *Midazolam en andere benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden*

Tijdens een onderzoek onder gezonde vrijwilligers deed posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen) de blootstelling (AUC) aan intraveneus midazolam (0,05 mg/kg) stijgen met 83 %. Tijdens een ander onderzoek onder gezonde vrijwilligers deed de toediening van herhaalde doses posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen) de  $C_{max}$  en AUC van intraveneus midazolam (0,4 mg enkelvoudige dosis) gemiddeld respectievelijk 1,3-voudig en 4,6-voudig (interval tussen 1,7- en 6,4-voudig) toenemen; de toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik 400 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen deed de  $C_{max}$  en AUC van intraveneus midazolam respectievelijk 1,6-voudig en 6,2-voudig (interval tussen 1,6- en 7,6-voudig) toenemen. Beide doses posaconazol deden de  $C_{max}$  en AUC van oraal midazolam (2 mg enkelvoudige orale dosis) respectievelijk 2,2-voudig en 4,5-voudig toenemen. Bovendien verlengde posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg of 400 mg) de gemiddelde terminale halfwaardetijd van midazolam van ongeveer 3-4 uur naar 8-10 uur tijdens gelijktijdige toediening.

Vanwege het risico op verlengde sedatie wordt aanbevolen dosisaanpassingen te overwegen wanneer posaconazol gelijktijdig wordt toegediend met benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (o.a. midazolam, triazolam, alprazolam) (zie rubriek 4.4).

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

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

#### *Digoxine*

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

#### *Sulfonylureumderivaten*

Glucoseconcentraties daalden bij sommige gezonde vrijwilligers wanneer glipizide gelijktijdig werd

toegediend met posaconazol. Controle van de glucoseconcentraties wordt aanbevolen bij diabetici.

#### *All-trans-retinoïnezuur (ATRA) of tretinoïne*

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

#### *Venetoclax*

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

Zie de SmPC van venetoclax.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

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

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

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

#### Posaconazol-tabletten

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

De veiligheid van posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie en -tabletten is onderzocht bij 288 patiënten die meededen aan een klinisch onderzoek naar de behandeling van invasieve aspergillose. Hierbij kregen 161 patiënten het concentraat voor oplossing voor infusie en 127 patiënten kregen de tabletten.

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

De veiligheid van posaconazol tabletten is beoordeeld bij 230 patiënten die meededen aan het klinische kernonderzoek. De patiënten werden ingeschreven in een niet-vergelijkend farmacokinetisch en veiligheidsonderzoek naar posaconazol tabletten, toegediend als antifungale profylaxe. De patiënten waren immuungecompromitteerd met onderliggende aandoeningen zoals hematologische maligniteit, neutropenie na chemotherapie, GVHD, en na HSCT. De mediane duur van de behandeling met posaconazol was 28 dagen. Twintig patiënten kregen een dagelijkse dosis van 200 mg en 210 patiënten kregen een dagelijkse dosis van 300 mg (na toediening tweemaal daags op dag 1 in elk cohort).

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

#### Tabel met bijwerkingen

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de 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 per lichaamstelsel en frequentie gemeld in klinische onderzoeken en/of bij postmarketinggebruik\*

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



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

<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> Vaak: Soms: Zelden:	huiduitslag, pruritus mondulceratie, alopecia, dermatitis, erytheem, petechiën Stevens-Johnson-syndroom, vesiculaire rash
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b> Soms:	rugpijn, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> Soms: Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, verhoogde bloedcreatinine renale tubulaire acidose, interstitiële nefritis
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b> Soms: Zelden:	menstruatiestoornis borstpijn
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> Vaak: Soms: Zelden:	pyrexie (koorts), asthenie, vermoeidheid oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, pijn op de borst, geneesmiddelenintolerantie, zich zenuwachtig voelen, slijmvliesontsteking tongooedeem, gezichtsoedeem
<b>Onderzoeken</b> Soms:	veranderde geneesmiddelspiegels, bloedfosfor verlaagd, afwijkende röntgenfoto van de borst

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

§ Zie rubriek 4.4.

#### Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Lever- en galaandoeningen*

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

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van posaconazol tabletten.

Tijdens klinische onderzoeken ondervonden patiënten, die posaconazol suspensie voor oraal gebruik kregen toegediend in doses tot 1600 mg/dag, geen bijwerkingen die verschillend waren van die gemeld bij patiënten bij lagere doses. Accidentele overdosering werd waargenomen bij één patiënt die posaconazol suspensie voor oraal gebruik 1200 mg tweemaal per dag nam gedurende 3 dagen. Er werden geen bijwerkingen vastgesteld door de onderzoeker.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Posaconazol remt het enzym lanosterol 14 $\alpha$ -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 significantie hiervan is onbekend. In een surveillanceonderzoek naar > 3000 klinische schimmelisolaten van 2010-2018, vertoende 90 % van non-*Aspergillus*-schimmels de volgende minimale remmende concentratie (MIC) in vitro: *Mucorales* spp (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l en *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

#### Resistentie

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

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

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

EUCAST ECOFF-waarden:

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

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

#### Breekpunten

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

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

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

### Combinatie met andere antischimmelmiddelen

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

### Klinische ervaring

#### Samenvatting van het onderzoek met 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 schimmelinfecties volgens EORTC/MSG-criteria.

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

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

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

Populatie	Posaconazol		Voriconazol		Verskil* (95%-BI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Overlijden in ITT bij dag 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Overlijden in ITT bij dag 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Overlijden in FAS bij dag 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
Overlijden in FAS bij dag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)

\* Aangepast behandelingsverschil op basis van de methode van Miettinen en Nurminen, gestratificeerd naar randomisatiefactor (risico op overlijden/slechte uitkomst), met behulp van het Cochran-Mantel-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		Verskil* (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 het Cochran-Mantel-Haenszel-wegingsschema.

Samenvatting van het overbruggingsonderzoek met posaconazol-tabletten

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

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

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

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

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

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

#### Samenvatting van studies met posaconazol suspensie voor oraal gebruik

##### *Invasieve aspergillose*

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

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

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

	Posaconazol suspensie voor oraal gebruik	Externe controlegroep
Totale respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Succes per Species</b>		
Alle bevestigd door mycologisch onderzoek <i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

#### *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.

#### *Coccidioidomycose*

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

#### *Profylaxe van invasieve schimmelinfecties (Studies 316 en 1899)*

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

Studie 316 was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg driemaal daags) versus fluconazolcapsules (400 mg eenmaal daags) in allogene HSCT-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 geïncludeerd waren, had Acute Graad 2 of 3 of chronische uitgebreide GVHD (195/600, [32,5 %]) bij de start van het onderzoek. De gemiddelde behandelingsduur was 80 dagen voor posaconazol en 77 dagen voor fluconazol.

Studie 1899 was een gerandomiseerd, beordelaar-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

<sup>2</sup> Omvat andere minder voorkomende species of onbekende species

schimmelinfecties zoals bepaald door een onafhankelijk, geblindeerd extern panel van deskundigen tijdens de *on-treatment* periode. Een belangrijk secundair eindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties 100 dagen na randomisatie. Nieuw gediagnosticeerde AML was de meest voorkomende onderliggende aandoening (435/602, [72 %]). De gemiddelde behandelingsduur was 29 dagen voor posaconazol en 25 dagen voor fluconazol/itraconazol.

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

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

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

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

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

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

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

d: Alle gerandomiseerd

e: Alle behandeld

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

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

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

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

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

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

d: Alle gerandomiseerd

e: Alle behandeld

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



voor proefpersonen die posaconazol kregen; dit voordeel in overleving werd aangetoond wanneer de analyse zowel alle doodsoorzaken ( $P = 0,0354$ ) als invasieve schimmelinfectiegerelateerde sterfgevallen ( $P = 0,0209$ ) in aanmerking nam.

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

#### Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met posaconazol tabletten bij pediatrische patiënten.

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

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

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Beoordeling elektrocardiogram

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

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

#### Absorptie

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

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

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

#### Distributie

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

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

#### Biotransformatie

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

#### Eliminatie

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

#### Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

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

**Tabel 9.** Voorspelde populatie-mediane (10<sup>e</sup> percentiel, 90<sup>e</sup> 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)

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

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

#### *Kinderen (< 18 jaar)*

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

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

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

#### *Geslacht*

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

#### *Ouderen*

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

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

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

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

#### *Ras*

Er zijn onvoldoende gegevens over posaconazol tabletten bij verschillende rassen.

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

#### *Gewicht*

Het populatiefarmacokinetische model van posaconazol-concentraat voor oplossing voor infusie en -tabletten geeft aan dat de klaring van posaconazol gerelateerd is aan het gewicht. Bij patiënten  $> 120$  kg daalt de  $C_{gem}$  met 25 % en bij patiënten  $< 50$  kg stijgt de  $C_{gem}$  met 19 %.

Daarom wordt zorgvuldige controle aanbevolen op schimmel-doorbraakinfecties bij patiënten zwaarder dan 120 kg.

#### *Nierfunctiestoornis*

Na toediening van een enkelvoudige dosis posaconazol suspensie voor oraal gebruik was er geen effect van een lichte en matige nierfunctiestoornis ( $n = 18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol; dosisaanpassing is bijgevolg niet vereist. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ( $n = 6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), had de AUC van posaconazol een hoge variabiliteit [ $> 96$  % CV (variatiecoëfficiënt)] in vergelijking met andere renale groepen [ $< 40$  % CV]. Aangezien posaconazol echter niet significant geëlimineerd wordt in de nieren, wordt een effect van een ernstige nierfunctiestoornis op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol niet verwacht en wordt een dosisaanpassing niet aanbevolen. Posaconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse.

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

### *Leverfunctiestoornis*

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 400 mg posaconazol suspensie voor oraal gebruik aan patiënten met een lichte (Child-Pugh klasse A), matig ernstige (Child-Pugh klasse B) of ernstige (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 gelden voor posaconazol tabletten; er werd echter geen specifiek onderzoek verricht met posaconazol tabletten.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Zoals waargenomen met andere antischimmelmiddelen uit de groep van de azolen, werden effecten met betrekking tot de remming van de synthese van steroïdhormonen waargenomen in onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van posaconazol. Bijnierschorsonderdrukkende effecten werden waargenomen bij toxiciteitsonderzoeken in ratten en honden bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met of groter zijn dan die bij de mens bereikt met therapeutische doses.

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

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

Er werden geen effecten op electrocardiogrammen waargenomen, waaronder QT- en QTc-intervallen, in een farmacologisch veiligheidsonderzoek met herhaalde doses in apen bij maximale plasmaconcentraties die 8,5 maal hoger waren dan de concentraties die bij de mens worden verkregen met therapeutische doses. Echocardiografie wees niet op cardiale decompensatie in een farmacologisch veiligheidsonderzoek met herhaalde doses in ratten bij een systemische blootstelling die 2,1 maal groter was dan de blootstelling die therapeutisch verkregen wordt. Verhoogde systolische en arteriële bloeddruk (tot 29 mm Hg) werd waargenomen in ratten en apen bij systemische blootstellingen die respectievelijk 2,1 en 8,5 maal groter waren dan die verkregen met therapeutische doses bij de mens.

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

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

In een niet-klinisch onderzoek met intraveneuze toediening van posaconazol bij zeer jonge honden (2-8 weken oud) werd een hogere incidentie van vergroting van de hersenventrikels waargenomen bij behandelde dieren in vergelijking met de overeenkomende controledieren. Er werd geen verschil waargenomen in de incidentie van vergroting van de hersenventrikels tussen de controledieren en de behandelde dieren in de erop volgende behandelingsvrije periode van 5 maanden. Er waren geen neurologische, gedrags- of ontwikkelingsafwijkingen bij de honden met deze bevinding. Er werd geen vergelijkbare bevinding waargenomen bij orale toediening van posaconazol aan jonge honden (4 dagen tot 9 maanden oud) of intraveneuze toediening van posaconazol aan jonge honden (10 weken tot 23 weken oud). De klinische significantie van deze bevinding is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Hypromelloseacetaatsuccinaat  
Microkristallijne cellulose  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Siliciumdioxide (Dental Type)  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling

Polyvinylalcohol  
Macrogol 3350  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Noxafil 100 mg maagsapresistente tabletten zijn verpakt in een PVC/polychloortrifluorethyleenlaminaat blisterverpakking met aluminium doordrukafsluiting.

Noxafil maagsapresistente tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen in doosjes van 24 (2x12) of 96 (8x12) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2005  
Datum van laatste verlenging: 25 oktober 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noxafil 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 (20 mmol) natrium.

Elke injectieflacon bevat 6680 mg cyclodextrine (als betadexsulfobutylethernatrium (SBECD)).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze tot gele vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Noxafil 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

Noxafil concentraat voor oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij volwassenen en pediatrie 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.

Noxafil concentraat voor oplossing voor infusie is ook geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende volwassenen en pediatrie 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 Noxafil 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 hoogrisicopatiënten bij wie posaconazol geïndiceerd is als profylaxe.

### Dosering

Noxafil is ook beschikbaar als orale toediening (Noxafil 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

<b>Indicatie</b>	<b>Dosis en behandelingsduur</b> (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	<b><u>Volwassenen:</u></b> Oplaaddosis van 300 mg Noxafil 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.
	<b><u>Pediatrie patiënten vanaf 2 tot 18 jaar:</u></b> 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.
Profylaxe van invasieve schimmelinfecties	<b><u>Volwassenen:</u></b> Oplaaddosis van 300 mg Noxafil 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 Noxafil gestart worden enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en voortgezet worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling boven 500 cellen per mm <sup>3</sup> stijgt.



Indicatie	Dosis en behandelingsduur (zie rubriek 5.2)
	<p><b>Pediatrische patiënten vanaf 2 tot 18 jaar:</b> 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 Noxafil gestart worden enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en voortgezet worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling boven 500 cellen per mm<sup>3</sup> stijgt.</p>

Noxafil 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. Noxafil 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 Noxafil moeten worden gebruikt bij deze patiënten, tenzij de evaluatie van de voordelen/risico's voor de patiënt het gebruik van Noxafil 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.

##### *Pediatrische patiënten*

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

Noxafil 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

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

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

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

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

### Plasmablootstelling

Na toediening van posaconazol 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).

#### Natrium

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

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

Noxafil 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie en wordt beschouwd als een ‘hoog’ natriumgehalte. Hier moet speciaal rekening mee gehouden worden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

#### Cyclodextrine

Dit middel bevat 6680 mg cyclodextrine per injectieflacon.

### **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.

#### *Efavirenz*

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

#### *Fosamprenavir*

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

### *Fenytoïne*

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

### 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 oraal worden toegediend, en waarbij een verhoging in de plasmaconcentraties gepaard kan gaan met onaanvaardbare bijwerkingen, moeten de plasmaconcentraties van het CYP3A4-substraat en/of de bijwerkingen zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de dosis worden aangepast zoveel als nodig.

### *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 oraal midazolam (2 mg enkelvoudige orale dosis) respectievelijk 2,2-voudig en 4,5-voudig toenemen. Bovendien verlengde posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg of 400 mg) de gemiddelde terminale halfwaardetijd van midazolam van ongeveer 3-4 uur naar 8-10 uur tijdens gelijktijdige toediening.

Vanwege het risico op verlengde sedatie wordt aanbevolen dosisaanpassingen te overwegen wanneer posaconazol gelijktijdig wordt toegediend met benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (o.a. midazolam, triazolam, alprazolam) (zie rubriek 4.4).

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

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 oraal gebruik en concentraat voor oplossing voor infusie*

De veiligheid van posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal 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 alanine-aminotransferase (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\*

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b> Vaak: Soms: Zelden:	neutropenie trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopathie, miltinfarct hemolytisch-uremisch syndroom, trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, coagulopathie, hemorragie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b> Soms: Zelden:	allergische reactie overgevoeligheidsreactie
<b>Endocriene aandoeningen</b> Zelden:	bijnierinsufficiëntie, verlaagde gonadotropineconcentratie in het bloed, pseudoaldosteronisme
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> Vaak: Soms:	verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie hyperglykemie, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b> Soms: Zelden:	abnormale dromen, verwarde toestand, slaapproonnis psychotische stoornis, depressie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> Vaak: Soms: Zelden:	paresthesie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, tremor, afasie, slapeloosheid cerebrovasculair accident, encefalopathie, perifere neuropathie, syncope
<b>Oogaandoeningen</b> Soms: Zelden:	wazig zien, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte diplopie, scotoom
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b> Zelden:	beschadigd gehoor
<b>Hartaandoeningen</b> Soms: Zelden:	lange-QT-syndroom <sup>§</sup> , abnormaal electrocardiogram <sup>§</sup> , palpataties, bradycardie, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie torsade de pointes, plotselinge dood, ventriculaire tachycardie, hart- en ademhalingsstilstand, hartfalen, myocardinfarct
<b>Bloedvataandoeningen</b> Vaak: Soms: Zelden:	hypertensie hypotensie, tromboflebitis, vasculitis longembolie, diepe veneuze trombose
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> Soms: Zelden:	hoesten, bloedneus, de hik, verstopte neus, pijnlijke pleuritis, tachypneu pulmonale hypertensie, interstitiële pneumonie, pneumonitis

<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b> 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
<b>Lever- en galaandoeningen</b> 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
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> Vaak: Soms: Zelden:	huiduitslag, pruritus mondulceratie, alopecia, dermatitis, erytheem, petechiën Stevens-Johnsonsyndroom, vesiculaire rash
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b> Soms:	rugpijn, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> Soms: Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, verhoogde bloedcreatinine renale tubulaire acidose, interstitiële nefritis
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b> Soms: Zelden:	menstruatiestoornis borstpijn
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> 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 tongoeedeem, gezichtsoedeem
<b>Onderzoeken</b> 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **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 $\alpha$ -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 significantie 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.

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

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

EUCAST ECOFF-waarden:

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

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

### Breekpunten

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

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

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

### Combinatie met andere antischimmelmiddelen

Het gecombineerd gebruik van antifungale behandelingen zal normaal gezien de werkzaamheid niet verminderen, noch van posaconazol noch van de andere behandelingen; er 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		Verskil* (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 pediatische proefpersonen vanaf 2 tot 18 jaar in een niet-gerandomiseerd, multicenter, open-label, sequentieel dosisescalatieonderzoek (Studie 097). Immuungecompromitteerde pediatische 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 %)
<b>Succes per Species</b>		
Alle bevestigd door mycologisch onderzoek <i>Aspergillus</i> spp. <sup>3</sup>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

#### *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.

#### *Coccidioidomycose*

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 HSCT-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 geïncludeerd waren, had Acute Graad 2 of 3 of chronische uitgebreide GVHD (195/600, [32,5 %]) bij de start van het onderzoek. De gemiddelde behandelingsduur was 80 dagen voor posaconazol en 77 dagen voor fluconazol.

Studie 1899 was een gerandomiseerd, beoordelaar-blind onderzoek naar posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg driemaal daags) versus fluconazol suspensie (400 mg eenmaal daags) of itraconazol drank (200 mg tweemaal daags) in neutropenische patiënten die cytotoxische chemotherapie kregen voor acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve

<sup>3</sup> Omvat andere minder voorkomende species of onbekende species



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

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

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

b: 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 <sup>a</sup>
<b>Percentage (%) patiënten met bewezen/waarschijnlijke aspergillose</b>		
<b><i>On-treatment</i> periode<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b><i>Fixed-time</i> periode<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: 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 POS-groep (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 (Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik en Noxafil 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 Noxafil 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 gemedeerde) 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  $^{14}\text{C}$ -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 tweemaaldaagse dosering op dag 1 voor de behandeling van invasieve aspergillose en de profylaxe van invasieve schimmelinfecties.

**Tabel 8.** Voorspelde populatie-mediane (10<sup>e</sup> percentiel, 90<sup>e</sup> 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)

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

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

### *Kinderen (< 18 jaar)*

Er is beperkte (n=3) ervaring 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 pediatrische 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 <sub>0-24 uur</sub> (ng·uur/ml)	C <sub>av</sub> * (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> † (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<sub>0-24 uur</sub> = gebied onder de plasmaconcentratietijdscurve vanaf tijdstip nul tot 24 uur; C<sub>max</sub> = maximale waargenomen concentratie; C<sub>min</sub> = minimale waargenomen plasmaconcentratie; T<sub>max</sub> = tijdstip van maximale waargenomen concentratie; CL/F = schijnbare totale lichaamsklaring  
\* C<sub>av</sub> = tijdsgemiddelde concentraties (AUC<sub>0-24 uur</sub>/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<sub>av</sub>) van posaconazol bij *steady-state*, namelijk ongeveer 1200 ng/ml en C<sub>av</sub> ≥ 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<sub>av</sub> ≥ 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<sub>gem</sub> is over het algemeen vergelijkbaar tussen jonge en oudere patiënten (≥ 65 jaar); de C<sub>gem</sub> stijgt echter met 11 %

bij zeer oude personen ( $\geq 80$  jaar). Daarom wordt voorgesteld om zeer oude patiënten ( $\geq 80$  jaar) nauwlettend te controleren op bijwerkingen.

De farmacokinetiek van posaconazol-tabletten is vergelijkbaar bij jonge en oudere ( $\geq 65$  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  $C_{\text{gem}}$  met 25 % en bij patiënten  $< 50$  kg stijgt de  $C_{\text{gem}}$  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 ( $n=18$ ,  $Cl_{\text{cr}} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol; dosisaanpassing is bijgevolg niet vereist. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ( $n=6$ ,  $Cl_{\text{cr}} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), had de AUC van posaconazol een hoge variabiliteit [ $> 96$  % CV (variatiecoëfficiënt)] in vergelijking met andere renale groepen [ $< 40$  % CV]. Aangezien posaconazol echter niet significant geëlimineerd wordt in de nieren, wordt een effect van een ernstige nierfunctiestoornis op de farmacokinetische eigenschappen van posaconazol niet verwacht en wordt een dosisaanpassing niet aanbevolen. Posaconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse. 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  $\geq 3$  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

Natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine (SBECD)  
Dinatriumedetaat  
Zoutzuur [voor pH-aanpassing]  
Natriumhydroxide [voor pH-aanpassing]  
Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Noxafil 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

3 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

Type I glazen injectieflacon, afgesloten met een broombutylrubber stop en aluminium verzegeling, met 16,7 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor toediening van Noxafil concentraat voor oplossing voor infusie

- Breng de gekoelde injectieflacon Noxafil 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. Noxafil 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).**

- Noxafil is bestemd voor eenmalig gebruik.

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

Amikacinesulfaat
Caspofungine
Ciprofloxacine
Daptomycine
Dobutaminehydrochloride
Famotidine
Filgrastim
Gentamicinesulfaat
Hydromorfonhydrochloride
Levofloxacine
Lorazepam
Meropenem
Micafungine
Morfinesulfaat
Norepinefrinebitartraat
Kaliumchloride
Vancomycinehydrochloride

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

Noxafil concentraat voor oplossing voor infusie moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes. De Noxafil 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 % glucose in water

0,9 % natriumchloride

0,45 % natriumchloride

5 % glucose en 0,45 % natriumchloride

5 % glucose en 0,9 % natriumchloride

5 % glucose en 20 mEq kaliumchloride



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

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

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

EU/1/05/320/004      1 injectieflacon

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2005  
Datum van laatste verlenging: 25 oktober 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noxafil 300 mg maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 300 milligram posaconazol. Na reconstitutie heeft de maagsapresistente suspensie voor oraal gebruik een concentratie van ongeveer 30 mg per ml.

### Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,28 mg/ml methylparahydroxybenzoaat (E218) en 0,04 mg/ml propylparahydroxybenzoaat.

Dit geneesmiddel bevat 47 mg sorbitol (E420) per ml.

Dit geneesmiddel bevat 7 mg propyleenglycol (E1520) per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik.

Gebroken witte tot gele poeder.

Het oplosmiddel is een troebele, kleurloze vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij 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.

Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik is geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende pediatrische patiënten vanaf 2 jaar:

- 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 Noxafil concentraat voor oplossing voor infusie en de maagsapresistente tabletten voor gebruik bij primaire behandeling van invasieve aspergillose.

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Niet-uitwisselbaarheid tussen Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik en Noxafil suspensie voor oraal gebruik

Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik is uitsluitend geïndiceerd voor pediatrische patiënten (< 18 jaar). Noxafil suspensie voor oraal gebruik is beschikbaar voor volwassen patiënten  $\geq$  18 jaar.

Het maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik mag niet door elkaar worden gebruikt met suspensie voor oraal gebruik wegens de verschillen in dosering van elke formulering. Daarom moeten de specifieke dosisaanbevelingen voor elke formulering opgevolgd worden.

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

#### Dosering

Noxafil is ook beschikbaar als 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik, 100 mg maagsapresistente tablet en 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

De dosering voor pediatrische patiënten van 2 jaar tot 18 jaar staat vermeld in tabel 1.

Het maximale dosisvolume dat met een doseerspuit van 10 ml kan worden toegediend is 8 ml, waarbij gebruik wordt gemaakt van één in de handel gebracht sachet Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik. Dit komt overeen met een maximumdosis van 240 mg (d.w.z. de aanbevolen dosis voor patiënten met een lichaamsgewicht van 40 kg). Bij pediatrische patiënten met een gewicht > 40 kg wordt aanbevolen posaconazol tabletten te gebruiken als de patiënt hele tabletten kan doorslikken. Raadpleeg voor aanvullende doseringsinformatie de samenvatting van de productkenmerken van de tablet.

**Tabel 1.** Aanbevolen dosering bij pediatrische patiënten (van 2 tot 18 jaar oud) met een lichaamsgewicht van 10 tot 40 kg

Gewicht (kg)	Dosis (volume)
10-<12 kg	90 mg (3 ml)
12-<17 kg	120 mg (4 ml)
17-21 kg	150 mg (5 ml)
21-<26 kg	180 mg (6 ml)
26-<36 kg	210 mg (7 ml)
36-40 kg	240 mg (8 ml)

Op dag 1 wordt de aanbevolen dosis tweemaal toegediend.

Na dag 1 wordt de aanbevolen dosis eenmaal daags toegediend.

#### *Behandelingsduur*

Bij patiënten met refractaire invasieve schimmelinfecties (IFI) of patiënten met IFI die intolerant zijn voor eerstelijnsbehandeling moet de behandelingsduur gebaseerd worden op de ernst van de onderliggende ziekte, het herstel van immunosuppressie en de klinische respons.

Voor patiënten met acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen moet profylaxe van invasieve schimmelinfecties met Noxafil gestart worden enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie en voortgezet worden gedurende 7 dagen nadat de neutrofielentelling boven

500 cellen per mm<sup>3</sup> stijgt. De behandelingsduur wordt gebaseerd op het herstel van neutropenie of immunosuppressie.

### Bijzondere populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

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

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

De dosis moet binnen 30 minuten na mengen oraal toegediend worden.

Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik moet worden toegediend met de meegeleverde spuit met ingekeepte tip.

Voor nadere informatie over het bereiden en toedienen van de maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik, zie rubriek 6.6 en Uitleg voor gebruik.

Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

## **4.3 Contra-indicaties**

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

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

### Geneesmiddelinteracties

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

### Midazolam en andere benzodiazepines

In verband met het risico op een verlengde sedatie en mogelijke respiratoire depressie dient gelijktijdige toediening van posaconazol met een benzodiazepine die door CYP3A4 gemetaboliseerd wordt (bijv. midazolam, triazolam, alprazolam) alleen te worden overwogen wanneer dit strikt noodzakelijk is. Aanpassing van de dosis benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden moet worden overwogen (zie rubriek 4.5).

### Vincristinetoxiciteit

Gelijktijdige toediening van azool antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, met vincristine is in verband gebracht met neurotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen, waaronder convulsies, perifere neuropathie, antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntiesyndroom en paralytische ileus. Reserveer azool antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, voor patiënten die een vinca-alkaloïd ontvangen, waaronder vincristine, die geen andere mogelijkheden hebben voor behandeling met antischimmelmiddelen (zie rubriek 4.5).

### Venetoclaxtoxiciteit

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

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

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

### Plasmablootstelling

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

### Gastro-intestinale stoornis

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

### Methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat. Kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

### Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 47 mg sorbitol (E420) per ml.

Bij geneesmiddelen voor oraal gebruik kan sorbitol invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

### Propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat 7 mg propyleenglycol (E1520) per ml.

### Natrium

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effecten van andere geneesmiddelen op posaconazol

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

### *Efavirenz*

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

### *Fosamprenavir*

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

### *Fenytoïne*

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

### *H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers*

Er werden geen klinische effecten waargenomen wanneer posaconazol-tabletten gelijktijdig gebruikt werden met antacida, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers. Er is geen dosisaanpassing van posaconazol-tabletten nodig wanneer posaconazol-tabletten gelijktijdig gebruikt worden met antacida, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers.

### 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 oraal worden toegediend, en waarbij een verhoging in de plasmaconcentraties gepaard kan gaan met onaanvaardbare bijwerkingen, moeten de plasmaconcentraties van het CYP3A4-substraat en/of de bijwerkingen zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de dosis worden aangepast zoveel als nodig. Verscheidene van de interactiestudies werden uitgevoerd onder gezonde vrijwilligers die een hogere blootstelling aan posaconazol vertoonden in vergelijking met patiënten die dezelfde dosis kregen toegediend. Het effect van posaconazol op CYP3A4-substraten bij patiënten kan mogelijk wat kleiner zijn dan het effect dat bij gezonde vrijwilligers wordt waargenomen en varieert naar verwachting tussen patiënten onderling vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Het effect van gelijktijdige toediening van posaconazol op plasmaspiegels van CYP3A4-substraten kan ook variabel zijn bij één en dezelfde patiënt.

### *Terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine en kinidine (CYP3A4-substraten)*

Gelijktijdige toediening van posaconazol en terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine is gecontra-indiceerd, aangezien verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot een verlenging van het QTc-interval en tot het in zeldzame gevallen optreden van *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*

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

#### *Sirolimus*

Toediening van herhaalde doses posaconazol suspensie voor oraal gebruik (400 mg tweemaal daags gedurende 16 dagen) deed de  $C_{max}$  en AUC van sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis) gemiddeld respectievelijk 6,7-voudig en 8,9-voudig (interval tussen 3,1- en 17,5-voudig) toenemen bij gezonde personen. Het effect van posaconazol op sirolimus bij patiënten is niet bekend, maar is naar verwachting variabel vanwege de variabele blootstelling van patiënten aan posaconazol. Gelijktijdige toediening van posaconazol en sirolimus wordt niet aanbevolen en moet waar mogelijk worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening onvermijdelijk wordt geacht, wordt aanbevolen de dosis sirolimus sterk te verlagen op het moment dat de behandeling met posaconazol gestart wordt en de dalconcentraties van sirolimus in volbloed zeer vaak te controleren. De sirolimusconcentraties moeten worden gemeten bij het starten, tijdens gelijktijdige toediening en bij het stopzetten van de behandeling met posaconazol en de dosis sirolimus dient zoveel als nodig te worden aangepast. Opgemerkt dient te worden dat de verhouding tussen de sirolimusdalconcentratie en de AUC verandert bij gelijktijdige toediening van posaconazol. Als gevolg daarvan kunnen sirolimusdalconcentraties die binnen het gebruikelijke therapeutisch bereik vallen, resulteren in subtherapeutische spiegels. Dalconcentraties die vallen binnen het bovenste deel van het gebruikelijke therapeutisch bereik dienen daarom te worden nagestreefd en uitgebreide aandacht dient te worden besteed aan klinische klachten en symptomen, laboratoriumparameters en weefselbiopten.

#### *Ciclosporine*

Bij harttransplantatiepatiënten die stabiele doses ciclosporine kregen, deed posaconazol suspensie voor oraal gebruik 200 mg eenmaal daags de ciclosporineconcentraties stijgen, waardoor dosisreducties vereist waren. Gevallen van verhoogde ciclosporinespiegels resulterend in ernstige bijwerkingen, waaronder nefrotoxiciteit en één fataal geval van leuko-encefalopathie, werden gemeld tijdens klinische studies 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 studies 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 studie 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 andere studie onder gezonde vrijwilligers deed de toediening van herhaalde doses posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen) de  $C_{max}$  en AUC van intraveneus midazolam (0,4 mg enkelvoudige dosis) gemiddeld respectievelijk 1,3-voudig en 4,6-voudig (interval tussen 1,7- en 6,4-voudig) toenemen; de toediening van posaconazol suspensie voor oraal gebruik 400 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen deed de  $C_{max}$  en AUC van intraveneus midazolam respectievelijk 1,6-voudig en 6,2-voudig (interval tussen 1,6- en 7,6-voudig) toenemen. Beide doses posaconazol deden de  $C_{max}$  en AUC van oraal midazolam (2 mg enkelvoudige orale dosis) respectievelijk 2,2-voudig en 4,5-voudig toenemen. Bovendien verlengde posaconazol suspensie voor oraal gebruik (200 mg of 400 mg) de gemiddelde terminale halfwaardetijd van midazolam van ongeveer 3-4 uur naar 8-10 uur tijdens gelijktijdige toediening. Vanwege het risico op verlengde sedatie wordt aanbevolen dosisaanpassingen te overwegen wanneer posaconazol gelijktijdig wordt toegediend met benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (o.a. midazolam, triazolam, alprazolam) (zie rubriek 4.4).

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

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

#### *Digoxine*

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

#### *Sulfonylureumderivaten*

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

#### *All-trans-retinoïnezuur (ATRA) of tretinoïne*

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

serumcalciumspiegels moeten worden gecontroleerd en indien nodig moeten passende dosisaanpassingen van tretinoïne worden overwogen tijdens de behandeling met posaconazol en gedurende de dagen na de behandeling.

#### *Venetoclax*

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

Zie de SmPC van venetoclax.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

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

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

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

Omdat bepaalde bijwerkingen die de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden (bijv. duizeligheid, slaperigheid, etc.) zijn gemeld na 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 nausea, braken, diarree, pyrexie en verhoogde bilirubinewaarden.

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

De veiligheid van posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik en concentraat voor oplossing voor infusie is bij 115 pediatrische patiënten vanaf 2 tot 18 jaar beoordeeld voor profylactisch gebruik.

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens behandeling waren verhoogde alanine-aminotransferase (3,5 %), verhoogde aspartaataminotransferase (2,6 %) 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 lichaamssysteem en frequentie gemeld in klinische studies en/of bij postmarketinggebruik\*

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak:	neutropenie
Soms:	trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopathie, miltinfarct
Zelden:	hemolytisch-uremisch syndroom, trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, coagulopathie, hemorragie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms:	allergische reactie
Zelden:	overgevoeligheidsreactie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Zelden:	bijnierinsufficiëntie, verlaagde gonadotropineconcentratie in het bloed, pseudoaldosteronisme
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak:	verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie
Soms:	hyperglykemie, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms:	abnormale dromen, verwarde toestand, slaapstoornis
Zelden:	psychotische stoornis, depressie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	paresthesie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie
Soms:	convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, tremor, afasie, insomnia
Zelden:	cerebrovasculair accident, encefalopathie, perifere neuropathie, syncope
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms:	wazig zien, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte
Zelden:	diplopie, scotoom
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Zelden:	hardhorendheid

<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms:	lange-QT-syndroom <sup>§</sup> , abnormaal elektrocardiogram <sup>§</sup> , palpitaties, bradycardie, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie
Zelden:	torsade de pointes, plotselinge dood, ventriculaire tachycardie, hart- en ademhalingsstilstand, hartfalen, myocardinfarct
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak:	hypertensie
Soms:	hypotensie, vasculitis
Zelden:	longembolie, diepe veneuze trombose
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms:	hoesten, bloedneus, de hik, verstopte neus, pijnlijke pleuritis, tachypneu
Zelden:	pulmonale hypertensie, interstitiële pneumonie, pneumonitis
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	nausea
Vaak:	braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, droge mond, flatulentie, constipatie, anorectaal ongemak
Soms:	pancreatitis, abdominale distensie, enteritis, epigastrisch ongemak, oprisping, gastro-oesofageale refluxziekte, mondoedeem
Zelden:	gastro-intestinale bloeding, ileus
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak:	verhoogde leverfunctietestwaarden (verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, verhoogde bilirubine, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde GGT)
Soms:	hepatocellulaire schade, hepatitis, geelzucht, hepatomegalie, cholestase, levertoxiciteit, abnormale leverfunctie
Zelden:	leverfalen, cholestatistische hepatitis, hepatosplenomegalie, levergevoeligheid, asterixis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak:	huiduitslag, pruritus
Soms:	mondulceratie, alopecia, dermatitis, erytheem, petechiën
Zelden:	Stevens-Johnson-syndroom, vesiculaire rash
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Soms:	rugpijn, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Soms:	acuut nierfalen, nierfalen, verhoogde bloedcreatinine
Zelden:	renale tubulaire acidose, interstitiële nefritis
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Soms:	menstruatiestoornis
Zelden:	borstpijn
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak:	pyrexie (koorts), asthenie, vermoeidheid
Soms:	oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, borstongemak, geneesmiddelenintolerantie, zich zenuwachtig voelen, slijmvliesontsteking
Zelden:	tongoeedeem, gezichtsoedeem

<b>Onderzoeken</b>	
Soms:	veranderde geneesmiddelspiegels, bloedfosfor verlaagd, afwijkende röntgenfoto van de borst

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

§ Zie rubriek 4.4.

#### Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Lever- en galaandoeningen*

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik.

Tijdens klinische studies ondervonden patiënten die posaconazol suspensie voor oraal gebruik kregen toegediend in doses tot 1600 mg/dag, geen bijwerkingen die verschillend waren van die gemeld bij patiënten bij lagere doses. Accidentele overdosering werd waargenomen bij één patiënt die posaconazol suspensie voor oraal gebruik 1200 mg tweemaal per dag nam gedurende 3 dagen. Er werden geen bijwerkingen vastgesteld door de onderzoeker.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Microbiologie

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

De volgende *in-vitro*gegevens zijn beschikbaar, maar de klinische significantie hiervan is onbekend. In een surveillanceonderzoek naar > 3000 klinische schimmelisolaten van 2010-2018, vertoonde 90% van non-*Aspergillus*-schimmels de volgende minimale remmende concentratie (MIC) *in vitro*:

*Mucorales* spp (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l en *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

### Resistentie

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

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

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

EUCAST ECOFF-waarden:

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

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

### Breekpunten

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

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

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

### Combinatie met andere antischimmelmiddelen

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

### Klinische ervaring

#### Samenvatting van 'bridging study' naar 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 onderzoek met sequentiële dosisescalatie (Studie 097). Immungecompromitteerde pediatrische proefpersonen met bekende of verwachte neutropenie werden aan posaconazol blootgesteld 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 posaconazol concentraat voor oplossing voor infusie gedurende ten minste 7 dagen, en 63 proefpersonen werden overgeschakeld naar 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).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van posaconazol zijn vastgesteld bij pediatrische patiënten van 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 en door

populatiefarmacokinetische modellering (zie rubriek 5.2). In de pediatrie werden geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld die geassocieerd werden met het gebruik van posaconazol bij pediatrie patiënten (zie rubriek 4.8).

De veiligheid en werkzaamheid van Noxafil bij pediatrie patiënten jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Beoordeling elektrocardiogram

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van de maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik is ongeveer 83%. Toediening van posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik na een vetrijke maaltijd bij volwassenen had geen significant effect op de AUC en resulteerde in een matige daling (23% tot 41%) van de  $C_{max}$ . Op basis van een populatiefarmacokinetisch model werd geen significant effect van een maaltijd op de biologische beschikbaarheid van posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik vastgesteld bij pediatrie patiënten van 2 tot 18 jaar. Daarom kan de maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik worden toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

Gelijktijdige toediening van posaconazol maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik met geneesmiddelen die invloed hebben op de pH of motiliteit van de maag resulteert naar verwachting niet in significante effecten op de farmacokinetische blootstelling aan posaconazol, op basis van overeenkomst met de maagsapresistente tabletten.

De invloed van alcohol (5, 10, 20 en 40 %) op de oplossing van Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor orale suspensie werd onderzocht in een in-vitro-oplossingsonderzoek. Posaconazol bleek *in vitro* sneller vrij te komen uit Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor orale suspensie in aanwezigheid van alcohol. Dit kan de eigenschappen van vertraagde afgifte verstoren.

### Distributie

Posaconazol heeft een centraal distributievolume van 112 l (5,2% RSE), op basis van populatiefarmacokinetische modellen bij pediatrie proefpersonen die IV- of PVS-formuleringen kregen. Posaconazol wordt in hoge mate aan eiwitten gebonden (> 98%), voornamelijk aan serumalbumine.

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

Posaconazol wordt langzaam geëlimineerd, met een gemiddelde klaring van 4,7 l/uur (3,9% RSE) en een daarmee overeenstemmende halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van 24 uur, op basis van populatiefarmacokinetische modellen bij pediatrie proefpersonen die IV of PVS kregen. Na toediening van  $^{14}C$ -posaconazol werd de radioactiviteit voornamelijk teruggevonden in de feces (77%

van de radioactief gemerkte dosis) waarvan de belangrijkste component de moederverbinding was (66% van de radioactief gemerkte dosis). Renale klaring is een minder belangrijke eliminatieroute, met 14% van de radioactief gemerkte dosis uitgescheiden in de urine (< 0,2% van de radioactief gemerkte dosis is de moederverbinding). *Steady-state* plasmaconcentraties worden op Dag 7 bereikt na eenmaal daagse toediening (tweemaal daags op Dag 1) bij pediatrie patiënten die PVS kregen.

#### Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

##### *Kindereen (< 18 jaar)*

Op basis van een populatiefarmacokinetisch model waarin de farmacokinetiek van posaconazol werd geëvalueerd en de blootstellingswaarden bij pediatrie patiënten werden voorspeld, wordt de blootstellingsstreefwaarde van de gemiddelde concentratie ( $C_{av}$ ) van posaconazol bij *steady-state*, namelijk ongeveer 1200 ng/ml en  $C_{av} \geq 500$  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  $C_{av} \geq 500$  ng/ml bij 90% van de pediatrie 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 pediatrie patiënten duidt erop dat leeftijd, geslacht, nierfunctiestoornis en etnische afkomst geen klinisch relevant effect hebben op de farmacokinetiek van posaconazol.

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen in geval van een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

### **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 toxiciteitsstudies bij 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  $\geq 3$  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 neurotoxiciteitsstudies van 12 maanden bij 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 de 2-jaar durende studie bij ratten. Deze bevindingen wijzen niet noodzakelijk op een potentieel voor functionele veranderingen bij de mens.

In een niet-klinisch onderzoek met intraveneuze toediening van posaconazol bij zeer jonge honden (2-8 weken oud) werd een hogere incidentie van vergroting van de hersenventrikels waargenomen bij behandelde dieren in vergelijking met de overeenkomende controledieren. Er werd geen verschil waargenomen in de incidentie van vergroting van de hersenventrikels tussen de controledieren en de behandelde dieren in de erop volgende behandelingsvrije periode van 5 maanden. Er waren geen neurologische, gedrags- of ontwikkelingsafwijkingen bij de honden met deze bevinding. Er werd geen vergelijkbare bevinding waargenomen met orale toediening van posaconazol aan jonge honden (4 dagen tot 9 maanden oud) of intraveneuze toediening van posaconazol aan jonge honden (10 weken tot 23 weken oud). De klinische significantie van deze bevinding is niet bekend.

Er werden geen effecten op electrocardiogrammen waargenomen, waaronder QT- en QTc-intervallen, in een onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie bij herhaalde dosering bij apen bij maximale plasmaconcentraties die 8,5 maal hoger waren dan de concentraties die bij de mens worden bereikt met therapeutische doses. Echocardiografie wees niet op cardiale decompensatie in een



onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie bij herhaalde dosering bij ratten bij een systemische blootstelling die 2,1 maal groter was dan de blootstelling die therapeutisch bereikt wordt. Verhoogde systolische en arteriële bloeddruk (tot 29 mm-Hg) werd waargenomen bij ratten en apen bij systemische blootstellingen die respectievelijk 2,1 en 8,5 maal groter waren dan die bereikt met therapeutische doses bij de mens.

Bij ratten is reproductieonderzoek en onderzoek naar peri- en postnatale ontwikkeling uitgevoerd. Bij blootstellingen lager dan die bij de mens bereikt 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 bereikt met therapeutische doses. Zoals waargenomen met andere antifungale middelen uit de groep van de azolen werden deze effecten op de voortplanting beschouwd als het gevolg van een behandelingsgerelateerd effect op de steroïdgenese.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Poeder*

Hypromelloseacetaatsuccinaat

*Oplosmiddel*

gezuiverd water

glycerol (E422)

methylparahydroxybenzoaat (E218)

propylparahydroxybenzoaat

natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat

watervrij citroenzuur (E330)

xanthaangom (E415)

natriumcitraat (E331)

sacharinenatrium (E954)

microkristallijne cellulose

carmellosenatrium

carrageen calciumsulfaatnatriumfosfaat (E407)

sorbitoloplossing (E420)

kaliumsorbaat (E202)

smaakstof 'berry citrus sweet' met propyleenglycol (E1520), water, natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen

antischuim Af-emulsie met polyethyleenglycol (E1521), octamethylcyclotetrasiloxaan,

decamethylcyclopentasiloxaan en poly(oxy-1,2-ethaandiyl), .alfa.-(1-oxooctadecyl)-.omega.-hydroxy

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na reconstitutie: 30 minuten.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik wordt geleverd in een verpakking met:

Verpakking 1: de kit bevat 8 sachets voor eenmalig gebruik (PET/aluminium/LLDPE) die moeilijk te openen zijn door kinderen, twee (groene) spuitn van 3 ml met ingekeepte tip, twee (blauwe) spuitn van 10 ml met ingekeepte tip, twee mengbekertjes, één fles (HDPE) met 473 ml oplosmiddel met een dop van polypropyleen (PP) met een door inductie geactiveerde liner van aluminiumfolie, en één flesopzetstuk voor de fles met oplosmiddel.

Verpakking 2: een doos met zes spuitn van 3 ml (groen) en zes spuitn van 10 ml (blauw), alle met ingekeepte tip.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Volledige informatie over het bereiden en toedienen van de maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik staat in het boekje Uitleg voor gebruik dat is bijgesloten in de kit. Ouders en/of verzorgers moet worden verteld het boekje Uitleg voor gebruik door te lezen voordat ze Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik gaan bereiden en toedienen.

Elk sachet voor eenmalig gebruik bevat 300 mg posaconazol dat wordt gesuspendeerd in 9 ml oplosmiddel voor het verkrijgen van in totaal 10 ml suspensie met een eindconcentratie van ongeveer 30 mg per ml.

Opmerking: UITSLUITEND het oplosmiddel in de kit mag worden gebruikt voor het bereiden van Noxafil.

Opmerking: om toediening van de juiste dosis te waarborgen, mogen UITSLUITEND de meegeleverde spuitn met ingekeepte tip worden gebruikt voor de bereiding en toediening. Het ontwerp van de spuit met de ingekeepte tip voorkomt aggregatie van de suspensie tijdens de bereiding en toediening.

De spuit met ingekeepte tip in de kit moet worden gebruikt om Noxafil met een enterale voedingssonde toe te dienen. De afmeting van de enterale voedingssonde moet worden geselecteerd op basis van de eigenschappen van de patiënt. Gebruik een enterale voedingssonde gemaakt van het juiste materiaal zoals in onderstaande tabel staat.

Type	Sondemateriaal	Afmeting sonde
Maagsonde	Polyurethaan	Minimaal 16 Fr
	Silicone	Minimaal 14 Fr
Nasogastrische sonde	PVC*	Minimaal 12 Fr
	Polyurethaan	Minimaal 12 Fr

\*PVC – polyvinylchloride

De sonde moet opnieuw worden gespoeld met minstens 10 ml water om te garanderen dat Noxafil wordt toegediend en om de sonde schoon te maken.

Na toediening van het vereiste volume kan de overgebleven suspensie in het mengbekertje niet opnieuw worden gebruikt en moet deze suspensie worden weggegooid.

De dosis moet binnen 30 minuten na menging oraal toegediend worden.

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

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

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

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

EU/1/05/320/005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2005  
Datum van laatste verlenging: 25 oktober 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

<{MM/YYYY}>

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Noxafil 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik  
posaconazol

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg posaconazol.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook vloeibare glucose, natriumbenzoaat (E211), benzylalcohol en propyleenglycol (E1520).  
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Eén fles van 105 ml suspensie voor oraal gebruik.  
Maatlepeltje

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Goed schudden voor gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Noxafil suspensie voor oraal gebruik en tabletten zijn onderling **NIET** uitwisselbaar.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Als er vier weken na opening van de fles suspensie overblijft, moet deze worden weggegooid. Datum van opening: \_\_\_\_\_



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/05/320/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

noxafil suspensie voor oraal gebruik

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Noxafil 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik  
posaconazol

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml suspensie bevat 40 mg posaconazol.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook vloeibare glucose, natriumbenzoaat (E211), benzylalcohol en propyleenglycol (E1520).  
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

105 ml  
suspensie voor oraal gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

**Goed schudden voor gebruik.**  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Na 4 weken weggooien  
Datum van opening: \_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

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

EU/1/05/320/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Noxafil 100 mg maagsapresistente tabletten  
posaconazol

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk maagsapresistente tablet bevat 100 mg posaconazol.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

24 maagsapresistente tabletten  
96 maagsapresistente tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Noxafil suspensie voor oraal gebruik en tabletten zijn onderling NIET uitwisselbaar.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

noxafil tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Noxafil 100 mg maagsapresistente tabletten  
posaconazol

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MSD

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Noxafil 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
posaconazol

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 300 mg posaconazol.  
Elke ml bevat 18 mg posaconazol.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine (SBECD), dinatriumedetaat, zoutzuur en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injecties.  
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na verdunnen.  
Injectieflacon voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/05/320/004      1 injectieflacon

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Noxafil 300 mg steriel concentraat  
posaconazol  
Voor intraveneus gebruik na verdunnen.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Noxafil 300 mg maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik  
posaconazol

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk sachet bevat 300 milligram posaconazol. Na reconstitutie heeft de maagsapresistente suspensie voor oraal gebruik een concentratie van ongeveer 30 mg per ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Het gereconstitueerde product bevat methylparahydroxybenzoaat (E 218), propylparahydroxybenzoaat, propyleenglycol (E1520) en sorbitoloplossing (E 420). Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik

Deze doos bevat een verpakking (verpakking 1) met: 8 sachets, twee spuitjes van 3 ml en twee van 10 ml met ingekeepte tip, twee mengbekertjes, één fles met oplosmiddel en één flesopzetstuk; en een verpakking (verpakking 2) met: extra zes spuitjes van 3 ml en zes van 10 ml met ingekeepte tip.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter en het boekje.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik is **NIET** uitwisselbaar met Noxafil suspensie voor oraal gebruik.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Na reconstitutie: de maagsapresistente suspensie voor oraal gebruik moet binnen 30 minuten worden gebruikt.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/05/320/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

noxafil 300 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENDOOS – Verpakking 1 (van 2) (ZONDER BLUE BOX)**

**NOXAFIL 300 mg maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Noxafil 300 mg maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik  
posaconazol

**Verpakking 1 (van 2)**

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk sachet bevat 300 milligram posaconazol. Na reconstitutie heeft de maagsapresistente suspensie voor oraal gebruik een concentratie van ongeveer 30 mg per ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Het gereconstitueerde product bevat methylparahydroxybenzoaat (E 218), propylparahydroxybenzoaat, propyleenglycol (E1520) en sorbitoloplossing (E 420). Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik

Deze verpakking bevat: 8 sachets, twee spuitjes van 3 ml en twee van 10 ml met ingekeepte tip, twee mengbekertjes, één fles met oplosmiddel en één flesopzetstuk.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter en het boekje.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik is NIET uitwisselbaar met Noxafil suspensie voor oraal gebruik.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Na reconstitutie: de maagsapresistente suspensie voor oraal gebruik moet binnen 30 minuten worden gebruikt.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/05/320/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

noxafil 300 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET SACHET voor NOXAFIL 300 mg maagsapresistente poeder voor suspensie voor oraal gebruik**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Noxafil 300 mg maagsapresistente poeder voor suspensie voor oraal gebruik

posaconazol

oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter en het boekje.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

MSD

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET voor de fles met OPLOSMIDDEL te gebruiken met Noxafil 300 mg maagsapresistente poeder voor suspensie voor oraal gebruik**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

**Oplosmiddel voor Noxafil**

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat, propyleenglycol (E1520) en sorbitoloplossing (E420). Lees de bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

473 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

**Goed schudden voor gebruik**

Lees voor het gebruik de bijsluiters en het boekje.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/05/320/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENDOOS (ZONDER BLUE BOX) – Verpakking 2 (van 2) – EXTRA SPUITEN te gebruiken met Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Uitsluitend voor gebruik met de kit **Noxafil 300 mg** maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik

**Verpakking 2 (van 2)**

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Deze doos bevat afzonderlijk verpakte spuitjes voor orale toediening, met een ingekeepte tip, waarvan zes spuitjes van 3 ml en zes spuitjes van 10 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/05/320/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

Lees het instructieboekje dat is meegeleverd met de Noxafil 300 mg maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik.

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Niet van toepassing.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Noxafil 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik** posaconazol

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Noxafil en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Noxafil en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Noxafil bevat het geneesmiddel posaconazol. Dit geneesmiddel behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘antischimmelmiddelen’ worden genoemd. Noxafil wordt gebruikt om een groot aantal verschillende schimmelinfecties te voorkómen en te behandelen.

Noxafil werkt door sommige soorten schimmels die infecties kunnen veroorzaken te doden of de groei ervan te stoppen.

Noxafil kan worden gebruikt bij volwassenen om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen wanneer andere antischimmelmiddelen niet hebben gewerkt of wanneer u met het gebruik ervan moest stoppen:

- infecties veroorzaakt door schimmels van de *Aspergillus*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met de antischimmelgeneesmiddelen amfotericine B of itraconazol of wanneer de behandeling met deze geneesmiddelen moest worden stopgezet
- infecties veroorzaakt door schimmels van de *Fusarium*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met amfotericine B of wanneer de behandeling met amfotericine B moest worden stopgezet
- infecties veroorzaakt door schimmels die de aandoeningen bekend als chromoblastomycose en mycetoom veroorzaken, die niet verbeterden tijdens de behandeling met itraconazol of wanneer de behandeling met itraconazol moest worden stopgezet
- infecties veroorzaakt door een schimmel die *Coccidioides* wordt genoemd, die niet verbeterden tijdens de behandeling met een of meerdere van de geneesmiddelen amfotericine B, itraconazol of fluconazol, of wanneer de behandeling met deze geneesmiddelen moest worden stopgezet
- infecties in de mond- of keelstreek (bekend als ‘spruw’) veroorzaakt door schimmels die *Candida* worden genoemd, die niet eerder behandeld zijn.

Noxafil kan ook worden gebruikt om schimmelinfecties te voorkomen bij volwassenen die een hoog risico lopen op een schimmelinfectie zoals:

- patiënten met een zwakke afweer door chemotherapie die zij krijgen voor ‘acute myeloïde leukemie’ (AML) of ‘myelodysplastische syndromen’ (MDS)

- patiënten die hoge doses afweerderdrukkende middelen krijgen na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt: terfenadine, astemizol, cisapride, pimozone, halofantrine, kinidine, of geneesmiddelen die ‘ergotalkaloïden’ bevatten zoals ergotamine of dihydro-ergotamine, of een ‘statine’ zoals simvastatine, atorvastatine of lovastatine.
- U bent net begonnen met venetoclax of uw dosis venetoclax wordt langzaam verhoogd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL).

Gebruik Noxafil niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Noxafil gebruikt.

Zie de rubriek ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’ voor informatie over andere geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op de werking van Noxafil.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als u:

- een allergische reactie heeft gehad op een ander antischimmeligeneesmiddel zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol of voriconazol
- leverproblemen heeft of ooit heeft gehad. U zult mogelijk bloedonderzoeken moeten ondergaan terwijl u Noxafil gebruikt.
- ernstige diarree krijgt of veel moet braken; hierdoor kan de werkzaamheid van dit middel verminderen
- een abnormaal hartritme (ecg) heeft dat wijst op een probleem dat lang QTc-interval wordt genoemd
  - een verzwakking van de hartspier of hartfalen heeft
  - een zeer trage hartslag heeft
  - een hartritmestoornis heeft
  - een probleem heeft met de hoeveelheden kalium, magnesium of calcium in uw bloed
- vincristine, vinblastine en andere ‘vinca-alkaloïden’ gebruikt (geneesmiddelen die bij de behandeling van kanker worden gebruikt)
- venetoclax gebruikt (een geneesmiddel dat bij de behandeling van kanker wordt gebruikt).

Als een of meer van de bovengenoemde punten op u van toepassing zijn (of als u daar niet zeker over bent), bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Als u last heeft van hevige diarree of braken tijdens het gebruik van Noxafil, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige, want dit kan verhinderen dat het middel op de juiste manier werkt. Zie rubriek 4 voor meer informatie.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Noxafil suspensie voor oraal gebruik mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren (17 jaar en jonger).

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Noxafil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

**Neem Noxafil niet in als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:**

- terfenadine (gebruikt om allergieën te behandelen)
- astemizol (gebruikt om allergieën te behandelen)
- cisapride (gebruikt om maagklachten te behandelen)
- pimozide (gebruikt om verschijnselen van tourettesyndroom en psychische aandoeningen te behandelen)
- halofantrine (gebruikt om malaria te behandelen)
- kinidine (gebruikt om abnormale hartritmes te behandelen).

Noxafil kan de concentratie van deze geneesmiddelen in het bloed verhogen, wat tot zeer ernstige veranderingen in uw hartritme kan leiden.

- alle geneesmiddelen die ‘ergotalkaloïden’ bevatten zoals ergotamine of dihydro-ergotamine die worden gebruikt voor de behandeling van migraine. Noxafil kan de concentratie van deze geneesmiddelen in het bloed verhogen, wat tot een ernstige daling van de bloedstroom naar uw vingers of tenen kan leiden en deze kan beschadigen.
- een ‘statine’ zoals simvastatine, atorvastatine of lovastatine die worden gebruikt voor de behandeling van verhoogd cholesterol
- venetoclax, als dit aan het begin van de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL), een vorm van kanker, wordt gebruikt.

Gebruik Noxafil niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Andere geneesmiddelen

Zie de lijst van geneesmiddelen hierboven die niet gebruikt mogen worden terwijl u Noxafil gebruikt. Behalve de geneesmiddelen die hierboven worden genoemd, zijn er nog andere geneesmiddelen die een risico op hartritme problemen geven dat hoger kan worden wanneer ze gelijktijdig met Noxafil worden gebruikt. Zorg ervoor dat u uw arts op de hoogte stelt van alle geneesmiddelen die u gebruikt (al dan niet op recept).

Bepaalde geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen van Noxafil verhogen doordat ze de hoeveelheid Noxafil in het bloed verhogen.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Noxafil verlagen doordat ze de hoeveelheid Noxafil in het bloed verlagen:

- rifabutine en rifampicine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen). Als u al rifabutine gebruikt, moet u een bloedonderzoek ondergaan en op eventuele bijwerkingen van rifabutine letten.
- fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of primidon (gebruikt om stuipen te behandelen of te voorkomen)
- efavirenz en fosamprenavir, gebruikt om een hiv-infectie te behandelen
- geneesmiddelen gebruikt om maagzuur te doen afnemen zoals cimetidine en ranitidine of omeprazol en soortgelijke geneesmiddelen die protonpomp remmers worden genoemd.

Noxafil kan mogelijk het risico op bijwerkingen van sommige andere geneesmiddelen verhogen door het verhogen van de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed. Deze geneesmiddelen zijn onder meer:

- vincristine, vinblastine en andere ‘vinca-alkaloïden’ (gebruikt om kanker te behandelen)
- venetoclax (gebruikt om kanker te behandelen)
- ciclosporine (gebruikt tijdens of na transplantaties)
- tacrolimus en sirolimus (gebruikt tijdens of na transplantaties)
- rifabutine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen)
- geneesmiddelen gebruikt om hiv te behandelen, die proteaseremmers worden genoemd (waaronder lopinavir en atazanavir, die worden gegeven met ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam of andere ‘benzodiazepines’ (gebruikt als kalmerend middel of spierontspannend middel)

- diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine of andere ‘calciumantagonisten’ (gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen)
- digoxine (gebruikt om hartfalen te behandelen)
- glipizide of andere ‘sulfonylureumderivaten’ (gebruikt om een hoge bloedsuikerspiegel te behandelen)
- all-trans-retinoïnezuur (ATRA). Dit heet ook wel tretinoïne. Het wordt gebruikt om bepaalde bloedkankers te behandelen.

Als u een van de bovenstaande middelen gebruikt (of als u daar niet zeker van bent), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Noxafil inneemt.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Om de opname van posaconazol te verbeteren, moet dit geneesmiddel indien mogelijk tijdens of onmiddellijk na voedsel of drinkvoeding worden ingenomen (zie rubriek 3 ‘Hoe neemt u dit middel in?’). Er is geen informatie over het effect van alcohol op posaconazol.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Noxafil niet tijdens de zwangerschap tenzij op advies van uw arts. U dient doeltreffende anticonceptie te gebruiken wanneer u Noxafil gebruikt als u zwanger kunt worden. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent geworden terwijl u Noxafil gebruikt.

Geef geen borstvoeding wanneer u Noxafil gebruikt, omdat kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht kunnen komen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt zich duizelig of slaperig voelen of last hebben van wazig zien als u Noxafil gebruikt, wat mogelijk het besturen van een voertuig of het gebruik van gereedschap of machines kan beïnvloeden. In dit geval mag u geen voertuig besturen of geen gereedschap of machines gebruiken en moet u contact opnemen met uw arts.

### **Noxafil bevat glucose**

Noxafil bevat ongeveer 1,75 g glucose per 5 ml suspensie. Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **Noxafil bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml suspensie, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### **Noxafil bevat natriumbenzoaat**

Dit middel bevat 10 mg natriumbenzoaat (E211) per 5 ml suspensie.

### **Noxafil bevat benzylalcohol**

Dit middel bevat tot 1,25 mg benzylalcohol per 5 ml suspensie. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

### **Noxafil bevat propyleenglycol**

Dit middel bevat tot 24,75 mg propyleenglycol (E1520) per 5 ml suspensie.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Wissel niet tussen het gebruik van Noxafil suspensie voor oraal gebruik en Noxafil tabletten of Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik zonder overleg

met uw arts of apotheker omdat hierdoor de werkzaamheid kan verminderen of het risico op bijwerkingen hoger kan zijn.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal uw respons en conditie controleren om te bepalen hoe lang Noxafil gegeven moet worden en of een verandering van uw dagelijkse dosis nodig is.

Onderstaande tabel geeft de aanbevolen dosis en duur van de behandeling weer. Deze hangen af van het type infectie dat u heeft en kunnen per persoon door de arts worden aangepast. Pas uw dosering en toedieningsschema niet zelf aan zonder overleg met uw arts.

Waar mogelijk moet posaconazol tijdens of onmiddellijk na voedsel of drinkvoeding worden ingenomen.

<b>Indicatie</b>	<b>Aanbevolen dosis en duur van de behandeling</b>
Behandeling van moeilijk te genezen schimmelinfecties ( <i>invasieve aspergillose, fusariosis, chromoblasto-mycose/mycetoom, coccidioïdomycose</i> )	De aanbevolen dosis is 200 mg (één lepel van 5 ml) viermaal daags. Ook kunt u, indien aanbevolen door uw arts, 400 mg (twee lepels van 5 ml) tweemaal daags nemen als u deze dosering tijdens of onmiddellijk na een maaltijd of drinkvoeding kunt nemen.
Eerste behandeling van spruw	Neem 200 mg (één lepel van 5 ml) op de eerste dag van de behandeling. Neem 100 mg (2,5 ml) na de eerste dag eenmaal daags.
Voorkomen van ernstige schimmelinfecties	Neem 200 mg (één lepel van 5 ml) driemaal daags.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u bezorgd bent dat u mogelijk te veel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verplegend personeel.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis heeft overgeslagen, neem die dan in zodra u eraan denkt en ga door met uw normale schema. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan uw dosis op het normale tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen**

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – het kan zijn dat u spoedeisende medische hulp nodig heeft:**

- misselijkheid of braken, diarree
- verschijnselen van leverproblemen waaronder geel worden van de huid of het wit van de ogen, ongewoon donkere urine of lichtgekleurde ontlasting, misselijkheid zonder reden, maagklachten, verminderde eetlust of ongewone vermoeidheid of zwakte, stijging van de leverenzymen bij bloedonderzoeken
- allergische reactie



## Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

### Vaak: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- een verandering in het zoutgehalte van uw bloed die blijkt uit bloedonderzoeken – verschijnselen hiervan zijn onder andere een verward of zwak gevoel
- abnormale gewaarwordingen op de huid, zoals een dof, tintelend, jeukend, kriebelend, stekend of brandend gevoel
- hoofdpijn
- lage kaliumspiegels – te zien in de resultaten van bloedonderzoeken
- lage magnesiumspiegels – te zien in de resultaten van bloedonderzoeken
- hoge bloeddruk
- verminderde eetlust, maagpijn of maagklachten, winderigheid, droge mond, smaakverandering
- brandend maagzuur (een brandend gevoel in de borst dat opstijgt tot in de keel)
- lage aantallen ‘neutrofielen’, een type witte bloedcel (neutropenie) – dit kan u vatbaarder maken voor infecties en wordt aangetoond met bloedonderzoeken
- koorts
- zwak, duizelig, vermoeid of slaperig gevoel
- huiduitslag
- jeuk
- verstopping
- rectaal ongemak

### Soms: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- bloedarmoede – verschijnselen zijn onder meer hoofdpijn, zich vermoeid of duizelig voelen, kortademig zijn of bleek zien, en een lage hemoglobinespiegel zoals blijkt uit de resultaten van bloedonderzoeken
- laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) aangetoond met bloedonderzoeken – dit kan tot bloedingen leiden
- laag aantal ‘leukocyten’, een type witte bloedcel (leukopenie) aangetoond met bloedonderzoeken – dit kan u vatbaarder maken voor infecties
- hoog aantal ‘eosinofielen’, een type witte bloedcel (eosinofilie) – dit kan gebeuren als u een ontsteking heeft
- ontsteking van de bloedvaten
- hartritme problemen
- stuipen (convulsies)
- zenuwschade (neuropathie)
- abnormaal hartritme – aangetoond met een hartfilmpje (ecg), hartkloppingen, trage of snelle hartslag, hoge of lage bloeddruk
- lage bloeddruk
- ontsteking van de alveesklier (pancreatitis) – dit kan hevige maagpijn veroorzaken
- de zuurstoftoevoer naar de milt is onderbroken (miltinfarct) – dit kan hevige maagpijn veroorzaken
- ernstige nierproblemen – verschijnselen zijn onder meer minder of meer plassen, met urine dat een andere kleur heeft dan normaal
- hoge creatininegehalten in het bloed – aangetoond met bloedonderzoeken
- hoest, de hik
- bloedneuzen
- ernstige scherpe pijn op de borst bij het inademen (pijnlijke pleuritis)
- zwelling van lymfeklieren (lymfadenopathie)
- minder gevoel of gevoeligheid, in het bijzonder op de huid
- beven / trillen
- hoge of lage bloedsuikerspiegels

- wazig zien, gevoeligheid voor licht
- haaruitval (alopecia)
- mondzweertjes
- rillen, een algemeen gevoel van onwel zijn
- pijn, rugpijn of nekpijn, pijn in de armen of benen
- vochtophoping (oedeem)
- menstruatieproblemen (abnormale vaginale bloeding)
- niet kunnen slapen (slapeloosheid)
- geheel of gedeeltelijk niet in staat om te praten
- zwelling van de mond
- abnormale dromen of slaapproblemen
- problemen met de coördinatie of het evenwicht
- slijmvliesontsteking
- verstopte neus
- ademhalingsproblemen
- pijn op de borst
- opgeblazen gevoel
- lichte tot ernstige misselijkheid, braken, krampen en diarree, doorgaans veroorzaakt door een virus, maagpijn
- oprispingen (boeren)
- opgejaagd gevoel

Zelden: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- longontsteking – verschijnselen zijn onder meer kortademigheid en opbrengen van gekleurd slijm
- hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen (pulmonale hypertensie) waardoor uw hart en longen ernstig beschadigd kunnen worden
- bloedproblemen zoals ongewone bloedstolling of langdurig bloeden
- ernstige allergische reacties, waaronder wijdverspreide huiduitslag met blaren en huidschilfering
- mentale problemen zoals stemmen horen of dingen zien die er niet zijn
- flauwvallen
- problemen met denken of praten, schokkerige bewegingen maken, vooral met de handen, die u niet onder controle kunt houden
- beroerte – verschijnselen zijn onder meer pijn, zwakte, doof of tintelend gevoel in de ledematen
- een blinde of donkere vlek in het gezichtsveld
- hartfalen of hartaanval, wat kan leiden tot het stoppen van de hartslag en de dood, hartritmeproblemen, met plotselinge dood
- bloedstolsels in de benen (diepe veneuze trombose) – verschijnselen zijn onder meer erge pijn of zwelling in de benen
- bloedstolsels in de longen (longembolie) – verschijnselen zijn onder meer kortademigheid of pijn bij het ademen
- bloeding in uw maag of darmen – verschijnselen zijn onder meer bloed opspugen of bloed in uw ontlasting
- darmblokkade (intestinale obstructie) met name in de kronkeldarm ('ileum', het laatste deel van de dunne darm). Door de blokkade kan de darminhoud niet naar het onderste deel van de darm opschuiven – verschijnselen zijn onder meer een opgeblazen gevoel, braken, ernstige verstopping, verminderde eetlust en krampen
- 'hemolytisch-uremisch syndroom', wanneer rode bloedcellen worden afgebroken (hemolyse) wat al dan niet gepaard kan gaan met nierfalen
- 'pancytopenie', een laag gehalte aan alle soorten bloedcellen (rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes), aangetoond met bloedonderzoeken
- grote paarse verkleuringen op de huid (trombotische trombocytopenische purpura)
- zwelling van het gezicht of de tong
- depressie
- dubbel zien

- pijnlijke borsten
- bijniere werken niet goed – dit kan zwakte, vermoeidheid, verminderde eetlust of huidverkleuring veroorzaken
- hypofyse werkt niet goed – dit kan lage bloedspiegels van bepaalde hormonen veroorzaken die het functioneren van de mannelijke of vrouwelijke geslachtsorganen beïnvloeden
- gehoorproblemen
- pseudoaldosteronisme. U krijgt een hoge bloeddruk met een lage hoeveelheid kalium in uw bloed (bloedonderzoek laat dit zien)

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- sommige patiënten hebben ook een verward gevoel gemeld na gebruik van Noxafil.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige bij het optreden van een van de hierboven vermelde bijwerkingen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de vriezer bewaren.

Als u nog wat van de suspensie overhoudt in een fles na meer dan vier weken na de eerste opening, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken. Breng de fles met de resterende suspensie naar uw apotheker.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is posaconazol. Elke milliliter suspensie voor oraal gebruik bevat 40 milligram posaconazol.
- De andere stoffen in dit middel zijn polysorbaat 80, simeticon, natriumbenzoaat (E211), natriumcitraatdihydraat, citroenzuurmonohydraat, glycerol, xanthaangom, vloeibare glucose, titaandioxide (E171), kersensmaakstof die benzylalcohol en propyleenglycol (E1520) bevat, en gezuiverd water.

### **Hoe ziet Noxafil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Noxafil is een witte, 105 ml suspensie voor oraal gebruik met kersensmaak, verpakt in amberkleurige glazen flessen. Bij elke fles zit een maatlepeltje waarmee men een dosis van 2,5 en 5 ml van de suspensie voor oraal gebruik kan afmeten.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Noxafil 100 mg maagsapresistente tabletten** posaconazol

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Noxafil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Noxafil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Noxafil bevat het geneesmiddel posaconazol. Dit geneesmiddel behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘antischimmelmiddelen’ worden genoemd. Noxafil wordt gebruikt om een groot aantal verschillende schimmelinfecties te voorkómen en te behandelen.

Noxafil werkt door sommige soorten schimmels die infecties kunnen veroorzaken, te doden of de groei ervan te stoppen.

Noxafil kan worden gebruikt bij volwassenen om schimmelinfecties te behandelen die veroorzaakt worden door schimmels van de *Aspergillus*-familie.

Noxafil kan worden gebruikt bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar die meer dan 40 kg wegen om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen:

- infecties veroorzaakt door schimmels van de *Aspergillus*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met de antischimmelmiddelen amfotericine B of itraconazol of wanneer deze behandeling moest worden stopgezet
- infecties veroorzaakt door schimmels van de *Fusarium*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met amfotericine B of wanneer de behandeling met amfotericine B moest worden stopgezet
- infecties veroorzaakt door schimmels die de aandoeningen bekend als chromoblastomycose en mycetoom veroorzaken, die niet verbeterden tijdens de behandeling met itraconazol of wanneer de behandeling met itraconazol moest worden stopgezet
- infecties veroorzaakt door een schimmel die *Coccidioides* wordt genoemd, die niet verbeterden tijdens de behandeling met een of meerdere van de geneesmiddelen amfotericine B, itraconazol of fluconazol, of wanneer de behandeling met deze geneesmiddelen moest worden stopgezet.

Noxafil kan ook worden gebruikt om schimmelinfecties te voorkomen bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar die meer dan 40 kg wegen die een hoog risico lopen op een schimmelinfectie, zoals:

- patiënten met een zwakke afweer door chemotherapie die zij krijgen voor ‘acute myeloïde leukemie’ (AML) of ‘myelodysplastische syndromen’ (MDS)

- patiënten die hoge doses afweerderdrukkende middelen krijgen na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt: terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine, kinidine of geneesmiddelen die ‘ergotalkaloïden’ bevatten zoals ergotamine of dihydro-ergotamine, of een ‘statine’ zoals simvastatine, atorvastatine of lovastatine.
- U bent net begonnen met venetoclax of uw dosis venetoclax wordt langzaam verhoogd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL).

Gebruik Noxafil niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Noxafil gebruikt.

Zie de rubriek ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’ voor informatie over andere geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op de werking van Noxafil.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als u:

- een allergische reactie heeft gehad op een ander antischimmelveesmiddel zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol of voriconazol
- leverproblemen heeft of ooit heeft gehad. U zult mogelijk bloedonderzoeken moeten ondergaan terwijl u Noxafil gebruikt.
- ernstige diarree krijgt of veel moet braken; hierdoor kan de werkzaamheid van dit middel verminderen
- een abnormaal hartritme (ecg) heeft dat wijst op een probleem dat lang QTc-interval wordt genoemd
- een verzwakking van de hartspier of hartfalen heeft
- een zeer trage hartslag heeft
- een hartritmestoornis heeft
- een probleem heeft met de hoeveelheden kalium, magnesium of calcium in uw bloed
- vincristine, vinblastine en andere ‘vinca-alkaloïden’ gebruikt (geneesmiddelen die bij de behandeling van kanker worden gebruikt)
- venetoclax gebruikt (een geneesmiddel dat bij de behandeling van kanker wordt gebruikt).

Als een of meer van de bovengenoemde punten op u van toepassing zijn (of als u daar niet zeker over bent), bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Als u last heeft van hevige diarree of braken tijdens het gebruik van Noxafil, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige, want dit kan verhinderen dat het middel op de juiste manier werkt. Zie rubriek 4 voor meer informatie.

### **Kinderen**

Noxafil mag niet worden gegeven aan kinderen jonger dan 2 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Noxafil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Neem Noxafil niet in als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:**

- terfenadine (gebruikt om allergieën te behandelen)

- astemizol (gebruikt om allergieën te behandelen)
- cisapride (gebruikt om maagklachten te behandelen)
- pimozide (gebruikt om verschijnselen van tourettesyndroom en psychische aandoeningen te behandelen)
- halofantrine (gebruikt om malaria te behandelen)
- kinidine (gebruikt om abnormale hartritmes te behandelen).

Noxafil kan de concentratie van deze geneesmiddelen in het bloed verhogen, wat tot zeer ernstige veranderingen in uw hartritme kan leiden.

- alle geneesmiddelen die ‘ergotalkaloïden’ bevatten zoals ergotamine of dihydro-ergotamine die worden gebruikt voor de behandeling van migraine. Noxafil kan de concentratie van deze geneesmiddelen in het bloed verhogen, wat tot een ernstige daling van de bloedstroom naar uw vingers of tenen kan leiden en deze kan beschadigen.
- een ‘statine’ zoals simvastatine, atorvastatine of lovastatine die worden gebruikt voor de behandeling van verhoogd cholesterol
- venetoclax, als dit aan het begin van de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL), een vorm van kanker, wordt gebruikt.

Gebruik Noxafil niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

#### Andere geneesmiddelen

Zie de lijst van geneesmiddelen hierboven die niet gebruikt mogen worden terwijl u Noxafil gebruikt. Behalve de geneesmiddelen die hierboven worden genoemd, zijn er nog andere geneesmiddelen die een risico op hartritme problemen geven dat hoger kan worden wanneer ze gelijktijdig met Noxafil worden gebruikt. Zorg ervoor dat u uw arts op de hoogte stelt van alle geneesmiddelen die u gebruikt (al dan niet op recept).

Bepaalde geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen van Noxafil verhogen doordat ze de hoeveelheid Noxafil in het bloed verhogen.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Noxafil verlagen doordat ze de hoeveelheid Noxafil in het bloed verlagen:

- rifabutine en rifampicine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen). Als u al rifabutine gebruikt, moet u een bloedonderzoek ondergaan en op eventuele bijwerkingen van rifabutine letten.
- fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of primidon (gebruikt om stuipen te behandelen of te voorkomen)
- efavirenz en fosamprenavir, gebruikt om hiv-infectie te behandelen.

Noxafil kan mogelijk het risico op bijwerkingen van sommige andere geneesmiddelen verhogen door het verhogen van de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed. Deze geneesmiddelen zijn onder meer:

- vincristine, vinblastine en andere ‘vinca-alkaloïden’ (gebruikt om kanker te behandelen)
- venetoclax (gebruikt om kanker te behandelen)
- ciclosporine (gebruikt tijdens of na transplantaties)
- tacrolimus en sirolimus (gebruikt tijdens of na transplantaties)
- rifabutine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen)
- geneesmiddelen gebruikt om hiv te behandelen, die proteaseremmers worden genoemd (waaronder lopinavir en atazanavir, die worden gegeven met ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam of andere ‘benzodiazepines’ (gebruikt als kalmerend middel of spierontspannend middel)
- diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine of andere ‘calciumantagonisten’ (gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen)
- digoxine (gebruikt om hartfalen te behandelen)
- glipizide of andere ‘sulfonylureumderivaten’ (gebruikt om een hoge bloedsuikerspiegel te behandelen)



- all-trans-retinoïnezuur (ATRA). Dit heet ook wel tretinoïne. Het wordt gebruikt om bepaalde bloedkankers te behandelen.

Als u een van de bovenstaande middelen gebruikt (of als u daar niet zeker van bent), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Noxafil inneemt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Noxafil niet tijdens de zwangerschap tenzij op advies van uw arts. U dient doeltreffende anticonceptie te gebruiken wanneer u Noxafil gebruikt als u zwanger kunt worden. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent geworden terwijl u Noxafil gebruikt.

Geef geen borstvoeding wanneer u Noxafil gebruikt, omdat kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht kunnen komen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt zich duizelig of slaperig voelen of last hebben van wazig zien als u Noxafil gebruikt, wat mogelijk het besturen van een voertuig of het gebruik van gereedschap of machines kan beïnvloeden. In dit geval mag u geen voertuig besturen of geen gereedschap of machines gebruiken en moet u contact opnemen met uw arts.

### **Noxafil bevat natrium**

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

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Wissel niet tussen Noxafil tabletten en Noxafil suspensie voor oraal gebruik zonder overleg met uw arts of apotheker omdat hierdoor de werkzaamheid kan verminderen of het risico op bijwerkingen hoger kan zijn.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel moet u innemen?**

De aanbevolen dosering is 300 mg (drie tabletten van 100 mg) tweemaal daags op de eerste dag, daarna 300 mg (drie tabletten van 100 mg) eenmaal daags.

De duur van de behandeling kan afhangen van het type infectie dat u heeft en kan per persoon door de arts worden aangepast. Pas uw dosering en behandelingschema niet zelf aan zonder overleg met uw arts.

### **Hoe neemt u dit middel in?**

- Slik de tablet in zijn geheel in met wat water.
- De tablet niet fijnmalen, kauwen, breken of oplossen.
- De tabletten mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u denkt dat u mogelijk te veel Noxafil heeft ingenomen, neem dan direct contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar het ziekenhuis.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als u een dosis bent vergeten, neem die dan in zodra u eraan denkt.
- Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over en ga verder met uw normale schema.

- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### Ernstige bijwerkingen

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – het kan zijn dat u spoedeisende medische hulp nodig heeft:**

- misselijkheid of braken, diarree
- verschijnselen van leverproblemen waaronder geel worden van de huid of het wit van de ogen, ongewoon donkere urine of lichtgekleurde ontlasting, misselijkheid zonder reden, maagklachten, verminderde eetlust of ongewone vermoeidheid of zwakte, stijging van de leverenzymen bij bloedonderzoeken
- allergische reactie

##### Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

##### Vaak: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- een verandering in het zoutgehalte van uw bloed die blijkt uit bloedonderzoeken – verschijnselen hiervan zijn onder andere een verward of zwak gevoel
- abnormale gewaarwordingen op de huid, zoals een dof, tintelend, jeukend, kriebelend, stekend of brandend gevoel
- hoofdpijn
- lage kaliumspiegels – te zien in de resultaten van bloedonderzoeken
- lage magnesiumspiegels – te zien in de resultaten van bloedonderzoeken
- hoge bloeddruk
- verminderde eetlust, maagpijn of maagklachten, winderigheid, droge mond, smaakverandering
- brandend maagzuur (een brandend gevoel in de borst dat opstijgt tot in de keel)
- lage aantallen ‘neutrofielen’, een type witte bloedcel (neutropenie) – dit kan u vatbaarder maken voor infecties en wordt aangetoond met bloedonderzoeken
- koorts
- zwak, duizelig, vermoeid of slaperig gevoel
- huiduitslag
- jeuk
- verstopping
- rectaal ongemak

##### Soms: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- bloedarmoede – verschijnselen zijn onder meer hoofdpijn, zich vermoeid of duizelig voelen, kortademig zijn of bleek zien, en een lage hemoglobinespiegel zoals blijkt uit de resultaten van bloedonderzoeken
- laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) aangetoond met bloedonderzoeken – dit kan tot bloedingen leiden
- laag aantal ‘leukocyten’, een type witte bloedcel (leukopenie) aangetoond met bloedonderzoeken – dit kan u vatbaarder maken voor infecties
- hoog aantal ‘eosinofielen’, een type witte bloedcel (eosinofilie) – dit kan gebeuren als u een ontsteking heeft

- ontsteking van de bloedvaten
- hartritme problemen
- stuipen (convulsies)
- zenuwschade (neuropathie)
- abnormaal hartritme – aangetoond met een hartfilmpje (ecg), hartkloppingen, trage of snelle hartslag, hoge of lage bloeddruk
- lage bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) – dit kan hevige maagpijn veroorzaken
- de zuurstoftoevoer naar de milt is onderbroken (miltinfarct) – dit kan hevige maagpijn veroorzaken
- ernstige nierproblemen – verschijnselen zijn onder meer minder of meer plassen, met urine dat een andere kleur heeft dan normaal
- hoge creatininegehalten in het bloed – aangetoond met bloedonderzoeken
- hoest, de hik
- bloedneuzen
- ernstige scherpe pijn op de borst bij het inademen (pijnlijke pleuritis)
- zwelling van de lymfeklieren (lymfadenopathie)
- minder gevoel of gevoeligheid, in het bijzonder op de huid
- beven / trillen
- hoge of lage bloedsuikerspiegels
- wazig zien, gevoeligheid voor licht
- haaruitval (alopecia)
- mondzweertjes
- rillen, een algemeen gevoel van onwel zijn
- pijn, rugpijn of nekpijn, pijn in de armen of benen
- vochtophoping (oedeem)
- menstruatieproblemen (abnormale vaginale bloeding)
- niet kunnen slapen (slapeloosheid)
- geheel of gedeeltelijk niet in staat om te praten
- zwelling van de mond
- abnormale dromen of slaapproblemen
- problemen met de coördinatie of het evenwicht
- slijmvliesontsteking
- verstopte neus
- ademhalingsproblemen
- pijn op de borst
- opgeblazen gevoel
- lichte tot ernstige misselijkheid, braken, krampen en diarree, doorgaans veroorzaakt door een virus, maagpijn
- oprispingen (boeren)
- opgejaagd gevoel

Zelden: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- longontsteking – verschijnselen zijn onder meer kortademigheid en opbrengen van gekleurd slijm
- hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen (pulmonale hypertensie) waardoor uw hart en longen ernstig beschadigd kunnen worden
- bloedproblemen zoals ongewone bloedstolling of langdurig bloeden
- ernstige allergische reacties, waaronder wijdverspreide huiduitslag met blaren en huidschilfering
- mentale problemen zoals stemmen horen of dingen zien die er niet zijn
- flauwvallen
- problemen met denken of praten, schokkerige bewegingen maken, vooral met de handen, die u niet onder controle kunt houden
- beroerte – verschijnselen zijn onder meer pijn, zwakte, doof of tintelend gevoel in de ledematen

- een blinde of donkere vlek in het gezichtsveld
- hartfalen of hartaanval, wat kan leiden tot het stoppen van de hartslag en de dood, hartritme problemen, met plotselinge dood
- bloedstolsels in de benen (diepe veneuze trombose) – verschijnselen zijn onder meer erge pijn of zwelling in de benen
- bloedstolsels in de longen (longembolie) – verschijnselen zijn onder meer kortademigheid of pijn bij het ademen
- bloeding in uw maag of darmen – verschijnselen zijn onder meer bloed opspugen of bloed in uw ontlasting
- darmblokkade (intestinale obstructie) met name in de kronkeldarm ('ileum', het laatste deel van de dunne darm). Door de blokkade kan de darminhoud niet naar het onderste deel van de darm opschuiven – verschijnselen zijn onder meer een opgeblazen gevoel, braken, ernstige verstopping, verminderde eetlust en krampen
- 'hemolytisch-uremisch syndroom', wanneer rode bloedcellen worden afgebroken (hemolyse) wat al dan niet gepaard kan gaan met nierfalen
- 'pancytopenie', een laag gehalte aan alle soorten bloedcellen (rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes), aangetoond met bloedonderzoeken
- grote paarse verkleuringen op de huid (trombotische trombocytopenische purpura)
- zwelling van het gezicht of de tong
- depressie
- dubbel zien
- pijnlijke borsten
- nieren werken niet goed – dit kan zwakte, vermoeidheid, verminderde eetlust of huidverkleuring veroorzaken
- hypofyse werkt niet goed – dit kan lage bloedspiegels van bepaalde hormonen veroorzaken die het functioneren van de mannelijke of vrouwelijke geslachtsorganen beïnvloeden
- gehoorproblemen
- pseudoaldosteronisme. U krijgt een hoge bloeddruk met een lage hoeveelheid kalium in uw bloed (bloedonderzoek laat dit zien)

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- sommige patiënten hebben ook een verward gevoel gemeld na gebruik van Noxafil.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige bij het optreden van een van de hierboven vermelde bijwerkingen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is posaconazol. Elke tablet bevat 100 milligram posaconazol.

De andere stoffen in dit middel zijn: hypromelloseacetaatsuccinaat, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), siliciumdioxide (Dental Type), natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, polyvinylalcohol, macrogol 3350, titaandioxide (E171), talk, geel ijzeroxide (E172).

### **Hoe ziet Noxafil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Maagsapresistente Noxafil tabletten zijn geel omhuld en capsulevorming, met aan één zijde '100' ingeslagen, verpakt in een blisterverpakking in doosjes van 24 (2 x12) of 96 (8 x12) tabletten.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371-67364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Noxafil 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie** posaconazol

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Noxafil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Noxafil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Noxafil bevat het geneesmiddel posaconazol. Dit geneesmiddel behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘antischimmelmiddelen’ worden genoemd. Noxafil wordt gebruikt om een groot aantal verschillende schimmelinfecties te voorkómen en te behandelen.

Noxafil werkt door sommige soorten schimmels die infecties kunnen veroorzaken te doden of de groei ervan te stoppen.

Noxafil kan worden gebruikt bij volwassenen om schimmelinfecties veroorzaakt door schimmels van de *Aspergillus*-familie te behandelen.

Noxafil kan worden gebruikt bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen:

- infecties veroorzaakt door schimmels van de *Aspergillus*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met de antischimmelmiddelen amfotericine B of itraconazol of wanneer deze behandeling moest worden stopgezet
- infecties veroorzaakt door schimmels van de *Fusarium*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met amfotericine B of wanneer de behandeling met amfotericine B moest worden stopgezet
- infecties veroorzaakt door schimmels die de aandoeningen bekend als chromoblastomycose en mycetoom veroorzaken, die niet verbeterden tijdens de behandeling met itraconazol of wanneer de behandeling met itraconazol moest worden stopgezet
- infecties veroorzaakt door een schimmel die *Coccidioides* wordt genoemd, die niet verbeterden tijdens de behandeling met een of meerdere van de geneesmiddelen amfotericine B, itraconazol of fluconazol, of wanneer de behandeling met deze geneesmiddelen moest worden stopgezet.

Noxafil kan ook worden gebruikt om schimmelinfecties te voorkomen bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar die een hoog risico lopen op een schimmelinfectie zoals:

- patiënten met een zwakke afweer door chemotherapie die zij krijgen voor ‘acute myeloïde leukemie’ (AML) of ‘myelodysplastische syndromen’ (MDS)



- patiënten die hoge doses afweeronderdrukkende middelen krijgen na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt: terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine, kinidine, of geneesmiddelen die ‘ergotalkaloïden’ bevatten zoals ergotamine of dihydro-ergotamine, of een ‘statine’ zoals simvastatine, atorvastatine of lovastatine.
- U bent net begonnen met venetoclax of uw dosis venetoclax wordt langzaam verhoogd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL).

Gebruik Noxafil niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Noxafil gebruikt.

Zie de rubriek ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’ voor informatie over andere geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op de werking van Noxafil.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u:

- een allergische reactie heeft gehad op een ander antischimmeligeneesmiddel zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol of voriconazol
- leverproblemen heeft of ooit heeft gehad. U zult mogelijk bloedonderzoeken moeten ondergaan terwijl u Noxafil gebruikt.
- een abnormaal hartritme (ecg) heeft dat wijst op een probleem dat lang QTc-interval wordt genoemd
- een verzwakking van de hartspier of hartfalen heeft
- een zeer trage hartslag heeft
- een hartritmestoornis heeft
- een probleem heeft met de hoeveelheden kalium, magnesium of calcium in uw bloed
- vincristine, vinblastine en andere ‘vinca-alkaloïden’ gebruikt (geneesmiddelen die bij de behandeling van kanker worden gebruikt)
- venetoclax gebruikt (een geneesmiddel dat bij de behandeling van kanker wordt gebruikt).

Als een of meer van de bovengenoemde punten op u van toepassing zijn (of als u daar niet zeker over bent), bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

### **Kinderen**

Noxafil mag niet worden gegeven aan kinderen jonger dan 2 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Noxafil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Gebruik Noxafil niet als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:**

- terfenadine (gebruikt om allergieën te behandelen)
- astemizol (gebruikt om allergieën te behandelen)
- cisapride (gebruikt om maagklachten te behandelen)
- pimozide (gebruikt om verschijnselen van tourettesyndroom en psychische aandoeningen te behandelen)
- halofantrine (gebruikt om malaria te behandelen)

- kinidine (gebruikt om abnormale hartritmes te behandelen).  
Noxafil kan de concentratie van deze geneesmiddelen in het bloed verhogen, wat tot zeer ernstige veranderingen in uw hartritme kan leiden.
- alle geneesmiddelen die ‘ergotalkaloïden’ bevatten zoals ergotamine of dihydro-ergotamine die worden gebruikt voor de behandeling van migraine. Noxafil kan de concentratie van deze geneesmiddelen in het bloed verhogen, wat tot een ernstige daling van de bloedstroom naar uw vingers of tenen kan leiden en deze kan beschadigen.
- een ‘statine’ zoals simvastatine, atorvastatine of lovastatine die worden gebruikt voor de behandeling van verhoogd cholesterol
- venetoclax, als dit aan het begin van de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL), een vorm van kanker, wordt gebruikt.

Gebruik Noxafil niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

#### Andere geneesmiddelen

Zie de lijst van geneesmiddelen hierboven die niet gebruikt mogen worden terwijl u Noxafil gebruikt. Behalve de geneesmiddelen die hierboven worden genoemd, zijn er nog andere geneesmiddelen die een risico op hartritme problemen geven dat hoger kan worden wanneer ze gelijktijdig met posaconazol worden gebruikt. Zorg ervoor dat u uw arts op de hoogte stelt van alle geneesmiddelen die u gebruikt (al dan niet op recept).

Bepaalde geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen van Noxafil verhogen doordat ze de hoeveelheid Noxafil in het bloed verhogen.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Noxafil verlagen doordat ze de hoeveelheid Noxafil in het bloed verlagen:

- rifabutine en rifampicine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen). Als u al rifabutine gebruikt, moet u een bloedonderzoek ondergaan en op eventuele bijwerkingen van rifabutine letten.
- fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of primidon (gebruikt om stuipen te behandelen of te voorkomen)
- efavirenz en fosamprenavir, gebruikt om een hiv-infectie te behandelen.

Noxafil kan mogelijk het risico op bijwerkingen van sommige andere geneesmiddelen verhogen door het verhogen van de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed. Deze geneesmiddelen zijn onder meer:

- vincristine, vinblastine en andere ‘vinca-alkaloïden’ (gebruikt om kanker te behandelen)
- venetoclax (gebruikt om kanker te behandelen)
- ciclosporine (gebruikt tijdens of na transplantaties)
- tacrolimus en sirolimus (gebruikt tijdens of na transplantaties)
- rifabutine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen)
- geneesmiddelen gebruikt om hiv te behandelen, die proteaseremmers worden genoemd (waaronder lopinavir en atazanavir, die worden gegeven met ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam of andere ‘benzodiazepines’ (gebruikt als kalmerend middel of spierontspannend middel)
- diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine of andere ‘calciumantagonisten’ (gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen)
- digoxine (gebruikt om hartfalen te behandelen)
- glipizide of andere ‘sulfonylureumderivaten’ (gebruikt om een hoge bloedsuikerspiegel te behandelen)
- all-trans-retinoïnezuur (ATRA). Dit heet ook wel tretinoïne. Het wordt gebruikt om bepaalde bloedkankers te behandelen.

Als u een van de bovenstaande middelen gebruikt (of als u daar niet zeker van bent), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Noxafil inneemt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Noxafil niet tijdens de zwangerschap tenzij op advies van uw arts. U dient doeltreffende anticonceptie te gebruiken wanneer u Noxafil gebruikt als u zwanger kunt worden. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent geworden terwijl u Noxafil gebruikt.

Geef geen borstvoeding wanneer u Noxafil gebruikt, omdat kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht kunnen komen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt zich duizelig of slaperig voelen of last hebben van wazig zien als u Noxafil gebruikt, wat mogelijk het besturen van een voertuig of het gebruik van gereedschap of machines kan beïnvloeden. In dit geval mag u geen voertuig besturen of geen gereedschap of machines gebruiken en moet u contact opnemen met uw arts.

### **Noxafil bevat natrium**

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van dit middel bevat 924 mg natrium (bestanddeel van tafelzout). Dit komt overeen met 46 % van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Neem contact op met uw arts of apotheker als u dagelijks 300 mg of meer Noxafil-concentraat voor oplossing voor infusie nodig heeft voor een langere tijd. Vooral als u geadviseerd bent een zoutarm dieet te volgen.

### **Noxafil bevat cyclodextrine**

Dit middel bevat 6680 mg cyclodextrine per injectieflacon.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 300 mg tweemaal daags op de eerste dag, daarna 300 mg eenmaal daags.

De aanbevolen dosering voor kinderen van 2 tot 18 jaar oud is 6 mg/kg (met een maximum van 300 mg) tweemaal daags op de eerste dag, daarna 6 mg/kg (met een maximum van 300 mg) eenmaal daags.

Noxafil concentraat voor oplossing voor infusie wordt door uw apotheker of verpleegkundige verdund tot de juiste concentratie.

Noxafil concentraat voor oplossing voor infusie wordt altijd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bereid en aan u toegediend.

U krijgt Noxafil:

- door een plastic buisje die in uw ader wordt geplaatst (intraveneuze infusie)
- gewoonlijk gedurende 90 minuten

De duur van de behandeling kan afhangen van het type infectie dat u heeft of van de periode dat uw afweer niet goed werkt en kan per persoon door uw arts worden aangepast. Pas uw dosering en toedieningsschema niet zelf aan zonder overleg met uw arts.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Omdat u dit geneesmiddel onder nauwlettend medisch toezicht krijgt, is het onwaarschijnlijk dat er een dosis wordt overgeslagen. Breng uw arts of apotheker echter op de hoogte als u denkt dat een dosis vergeten is.

**Wanneer Noxafil door uw arts wordt stopgezet, ondervindt u hiervan normaal gezien geen effecten.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen**

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – het kan zijn dat u spoedeisende medische hulp nodig heeft:**

- misselijkheid of braken, diarree
- verschijnselen van leverproblemen waaronder geel worden van de huid of het wit van de ogen, ongewoon donkere urine of lichtgekleurde ontlasting, misselijkheid zonder reden, maagklachten, verminderde eetlust of ongewone vermoeidheid of zwakte, stijging in de leverenzymen bij bloedonderzoeken
- allergische reactie

### **Andere bijwerkingen**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- een verandering in het zoutgehalte van uw bloed die blijkt uit bloedonderzoeken – verschijnselen hiervan zijn onder andere een verward of zwak gevoel
- abnormale gewaarwordingen op de huid, zoals een doof, tintelend, jeukend, kriebelend, stekend of brandend gevoel
- zwelling, roodheid en gevoeligheid langs de ader waarin Noxafil werd toegediend
- hoofdpijn
- lage kaliumspiegels – te zien in de resultaten van bloedonderzoeken
- lage magnesiumspiegels – te zien in de resultaten van bloedonderzoeken
- hoge bloeddruk
- verminderde eetlust, maagpijn of maagklachten, winderigheid, droge mond, smaakverandering
- brandend maagzuur (een brandend gevoel in de borst dat opstijgt tot in de keel)
- lage aantallen ‘neutrofielen’, een type witte bloedcel (neutropenie) – dit kan u vatbaarder maken voor infecties en wordt aangetoond met bloedonderzoeken
- koorts
- zwak, duizelig, vermoeid of slaperig gevoel
- huiduitslag
- jeuk
- verstopping
- rectaal ongemak

Soms: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- bloedarmoede – verschijnselen zijn onder meer hoofdpijn, zich vermoeid of duizelig voelen, kortademig zijn of bleek zien, en een lage hemoglobinespiegel zoals blijkt uit de resultaten van bloedonderzoeken
- laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) aangetoond met bloedonderzoeken – dit kan tot bloedingen leiden
- laag aantal ‘leukocyten’, een type witte bloedcel (leukopenie) aangetoond met bloedonderzoeken – dit kan u vatbaarder maken voor infecties
- hoog aantal ‘eosinofielen’, een type witte bloedcel (eosinofilie) – dit kan gebeuren als u een ontsteking heeft
- ontsteking van de bloedvaten
- hartritme problemen
- stuipen (convulsies)
- zenuw schade (neuropathie)
- abnormaal hartritme – aangetoond met een hartfilmpje (ecg), hartkloppingen, trage of snelle hartslag, hoge of lage bloeddruk
- lage bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) – dit kan hevige maagpijn veroorzaken
- de zuurstoftoevoer naar de milt is onderbroken (miltinfarct) – dit kan hevige maagpijn veroorzaken
- ernstige nierproblemen – verschijnselen zijn onder meer minder of meer plassen met urine dat een andere kleur heeft dan normaal
- hoge creatininegehalten in het bloed – aangetoond met bloedonderzoeken
- hoest, de hik
- bloedneuzen
- ernstige scherpe pijn op de borst bij het inademen (pijnlijke pleuritis)
- zwelling van lymfeklieren (lymfadenopathie)
- minder gevoel of gevoeligheid, in het bijzonder op de huid
- beven/trillen
- hoge of lage bloedsuikerspiegels
- wazig zien, gevoeligheid voor licht
- haaruitval (alopecia)
- mondzweertjes
- rillen, een algemeen gevoel van onwel zijn
- pijn, rugpijn of nekpijn, pijn in de armen of benen
- vochtophoping (oedeem)
- menstratieproblemen (abnormale vaginale bloeding)
- niet kunnen slapen (slapeloosheid)
- geheel of gedeeltelijk niet in staat om te praten
- zwelling van de mond
- abnormale dromen of slaapproblemen
- problemen met de coördinatie of het evenwicht
- slijmvliesontsteking
- verstopte neus
- ademhalingsproblemen
- pijn op de borst
- opgeblazen gevoel
- lichte tot ernstige misselijkheid, braken, krampen en diarree, doorgaans veroorzaakt door een virus, maagpijn
- oprispingen (boeren)
- opgejaagd gevoel
- ontsteking of pijn op de injectieplaats

### Zelden: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- longontsteking – verschijnselen zijn onder meer kortademigheid en opbrengen van gekleurd slijm
- hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen (pulmonale hypertensie) waardoor uw hart en longen ernstig beschadigd kunnen worden
- bloedproblemen zoals ongewone bloedstolling of langdurig bloeden
- ernstige allergische reacties, waaronder wijdverspreide huiduitslag met blaren en huidschilfering
- mentale problemen zoals stemmen horen of dingen zien die er niet zijn
- flauwvallen
- problemen met denken of praten, schokkerige bewegingen maken, vooral met de handen, die u niet onder controle kunt houden
- beroerte – verschijnselen zijn onder meer pijn, zwakte, doof of tintelend gevoel in de ledematen
- een blinde of donkere vlek in het gezichtsveld
- hartfalen of hartaanval, wat kan leiden tot het stoppen van de hartslag en de dood, hartritme problemen, met plotselinge dood
- bloedstolsels in de benen (diepe veneuze trombose) – verschijnselen zijn onder meer erge pijn of zwelling in de benen
- bloedstolsels in de longen (longembolie) – verschijnselen zijn onder meer kortademigheid of pijn bij het ademen
- bloeding in uw maag of darmen – verschijnselen zijn onder meer bloed opspugen of bloed in uw ontlasting
- darmblokkade (intestinale obstructie) met name in de kronkeldarm ('ileum', het laatste deel van de dunne darm). Door de blokkade kan de darminhoud niet naar het onderste deel van de darm opschuiven – verschijnselen zijn onder meer een opgeblazen gevoel, braken, ernstige verstopping, verminderde eetlust en krampen
- 'hemolytisch-uremisch syndroom', wanneer rode bloedcellen worden afgebroken (hemolyse) wat al dan niet gepaard kan gaan met nierfalen
- 'pancytopenie', een laag gehalte aan alle soorten bloedcellen (rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes), aangetoond met bloedonderzoeken
- grote paarse verkleuringen op de huid (trombotische trombocytopenische purpura)
- zwelling van het gezicht of de tong
- depressie
- dubbel zien
- pijnlijke borsten
- bijniere werken niet goed – dit kan zwakte, vermoeidheid, verminderde eetlust of huidverkleuring veroorzaken
- hypofyse werkt niet goed – dit kan lage bloedspiegels van bepaalde hormonen veroorzaken die het functioneren van de mannelijke of vrouwelijke geslachtsorganen beïnvloeden
- gehoorproblemen
- pseudoaldosteronisme. U krijgt een hoge bloeddruk met een lage hoeveelheid kalium in uw bloed (bloedonderzoek laat dit zien)

### Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- sommige patiënten hebben ook een verward gevoel gemeld na gebruik van Noxafil.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige bij het optreden van een van de hierboven vermelde bijwerkingen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

In de koelkast bewaren (2 °C – 8 °C).

Na bereiding moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, kan de oplossing tot 24 uur worden bewaard bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast). Dit geneesmiddel is alleen voor eenmalig gebruik bestemd en de ongebruikte hoeveelheid van de oplossing moet worden afgevoerd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof is posaconazol. Elke injectieflacon bevat 300 mg posaconazol.

De andere stoffen in dit middel zijn: natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine (SBECD), dinatriumedetaat, zoutzuur (geconcentreerd), natriumhydroxide en water voor injecties.

### Hoe ziet Noxafil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Noxafil concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze tot gele vloeistof. Variaties in kleur binnen dit bereik hebben geen invloed op de kwaliteit van het product.

Dit geneesmiddel is beschikbaar in een gesloten glazen injectieflacon voor eenmalig gebruik met een broombutylrubber stop en aluminium verzegeling.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

### Fabrikant

Organon Heist bv

Industriepark 30

2220 Heist-op-den-Berg

België

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Instructies voor toediening van Noxafil concentraat voor oplossing voor infusie

- Breng de gekoelde injectieflacon Noxafil op kamertemperatuur.
- Breng 16,7 ml posaconazol aseptisch over naar een intraveneuze zak (of fles) die een verenigbaar oplosmiddelmengsel bevat (zie hieronder voor 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. Noxafil 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 over ongeveer 30 minuten worden toegediend.  
**Opmerking: In klinische onderzoeken leidden meervoudige perifere infusies toegediend via dezelfde ader, tot infusieplaatsreacties (zie rubriek 4.8 van de SmPC).**
- Noxafil is bestemd voor eenmalig gebruik.

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

Amikacinesulfaat
Caspofungine
Ciprofloxacine
Daptomycine
Dobutaminehydrochloride
Famotidine
Filgrastim
Gentamicinesulfaat
Hydromorfonhydrochloride
Levofloxacine
Lorazepam
Meropenem
Micafungine
Morfinesulfaat
Norepinefrinebitartraat
Kaliumchloride
Vancomycinehydrochloride

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

Noxafil concentraat voor oplossing voor infusie moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes. De Noxafil 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.

Noxafil mag niet worden verdund met:

Ringerlactaatoplossing
5 % glucose met Ringerlactaatoplossing
4,2 % natriumbicarbonaat

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

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

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Noxafil 300 mg maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik posaconazol**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken of aan uw kind gaat geven want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Noxafil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Noxafil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Noxafil bevat het geneesmiddel posaconazol. Dit geneesmiddel behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘antischimmelmiddelen’ worden genoemd. Noxafil wordt gebruikt om een groot aantal verschillende schimmelinfecties te voorkómen en te behandelen.

Noxafil werkt door sommige soorten schimmels die infecties kunnen veroorzaken te doden of de groei ervan te stoppen.

Noxafil kan worden gebruikt bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen wanneer andere antischimmelmiddelen niet hebben gewerkt of wanneer u met het gebruik ervan moest stoppen:

- infecties veroorzaakt door schimmels van de *Aspergillus*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met de antischimmelgeneesmiddelen amfotericine B of itraconazol of wanneer de behandeling met deze geneesmiddelen moest worden stopgezet;
- infecties veroorzaakt door schimmels van de *Fusarium*-familie, die niet verbeterden tijdens de behandeling met amfotericine B of wanneer de behandeling met amfotericine B moest worden stopgezet;
- infecties veroorzaakt door schimmels die de aandoeningen bekend als chromoblastomycose en mycetoom veroorzaken, die niet verbeterden tijdens de behandeling met itraconazol of wanneer de behandeling met itraconazol moest worden stopgezet;
- infecties veroorzaakt door een schimmel die *Coccidioides* wordt genoemd, die niet verbeterden tijdens de behandeling met een of meerdere van de geneesmiddelen amfotericine B, itraconazol of fluconazol, of wanneer de behandeling met deze geneesmiddelen moest worden stopgezet.

Noxafil kan ook worden gebruikt om schimmelinfecties te voorkomen bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar oud die een hoog risico lopen op een schimmelinfectie, zoals:

- patiënten met een zwakke afweer door chemotherapie die zij krijgen voor ‘acute myeloïde leukemie’ (AML) of ‘myelodysplastische syndromen’ (MDS);
- patiënten die hoge doses afweeeronderdrukkende middelen krijgen na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

## **2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw kind gebruikt: terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine, kinidine of geneesmiddelen die ‘ergotalkaloïden’ bevatten zoals ergotamine of dihydro-ergotamine, of een ‘statine’ zoals simvastatine, atorvastatine of lovastatine.
- U bent net begonnen met venetoclax of uw dosis venetoclax wordt langzaam verhoogd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL).

Gebruik Noxafil niet als een van de bovenstaande punten op u of uw kind van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Zie de rubriek ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’ voor informatie over andere geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op de werking van Noxafil.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u of uw kind dit middel gebruikt als u of uw kind:

- een allergische reactie heeft gehad op een ander antischimmeligeneesmiddel zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol of voriconazol;
- leverproblemen heeft of ooit heeft gehad. U zult mogelijk bloedonderzoeken moeten ondergaan terwijl u Noxafil gebruikt;
- ernstige diarree krijgt of veel moet braken; hierdoor kan de werkzaamheid van dit middel verminderen;
- een abnormaal hartritme (ecg) heeft dat wijst op een probleem dat lang QTc-interval wordt genoemd;
- een verzwakking van de hartspier of hartfalen heeft;
- een zeer trage hartslag heeft;
- een hartritmestoornis heeft;
- een probleem heeft met de hoeveelheden kalium, magnesium of calcium in het bloed;
- vincristine, vinblastine en andere ‘vinca-alkaloïden’ gebruikt (geneesmiddelen die bij de behandeling van kanker worden gebruikt)
- venetoclax gebruikt (een geneesmiddel dat bij de behandeling van kanker wordt gebruikt).

Als een of meer van de bovengenoemde punten op u of uw kind van toepassing zijn (of als u daar niet zeker over bent), bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Als u last heeft van hevige diarree of braken tijdens het gebruik van Noxafil, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige, want dit kan verhinderen dat het middel op de juiste manier werkt. Zie rubriek 4 voor meer informatie.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Dit geneesmiddel kan met of zonder eten worden ingenomen.

Alcohol kan de opname van dit geneesmiddel beïnvloeden.

### **Kinderen**

Noxafil mag niet worden gegeven aan kinderen die jonger zijn dan 2 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u of uw kind naast Noxafil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u/uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Neem Noxafil niet in als u of uw kind een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:**

- terfenadine (gebruikt om allergieën te behandelen)
- astemizol (gebruikt om allergieën te behandelen)
- cisapride (gebruikt om maagklachten te behandelen)
- pimozide (gebruikt om verschijnselen van tourettesyndroom en psychische aandoeningen te behandelen)
- halofantrine (gebruikt om malaria te behandelen)
- kinidine (gebruikt om abnormale hartritmes te behandelen)

Noxafil kan de concentratie van deze geneesmiddelen in het bloed verhogen, wat tot zeer ernstige veranderingen in uw hartritme kan leiden;

- alle geneesmiddelen die ‘ergotalkaloïden’ bevatten zoals ergotamine of dihydro-ergotamine die worden gebruikt voor de behandeling van migraine. Noxafil kan de concentratie van deze geneesmiddelen in het bloed verhogen, wat tot een ernstige daling van de bloedstroom naar uw vingers of tenen kan leiden en deze kan beschadigen
- een ‘statine’ zoals simvastatine, atorvastatine of lovastatine die worden gebruikt voor de behandeling van verhoogd cholesterol
- venetoclax, als dit aan het begin van de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL), een vorm van kanker, wordt gebruikt.

Gebruik Noxafil niet als een van de bovenstaande punten op u of uw kind van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

### Andere geneesmiddelen

Zie de lijst van geneesmiddelen hierboven die niet gebruikt mogen worden terwijl u of uw kind Noxafil gebruikt. Behalve de geneesmiddelen die hierboven worden genoemd, zijn er nog andere geneesmiddelen die een risico op hartritme problemen geven dat hoger kan worden wanneer ze gelijktijdig met Noxafil worden gebruikt. Zorg ervoor dat u uw arts op de hoogte stelt van alle geneesmiddelen die u of uw kind gebruikt (al dan niet op recept).

Bepaalde geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen van Noxafil verhogen doordat ze de hoeveelheid Noxafil in het bloed verhogen.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Noxafil verlagen doordat ze de hoeveelheid Noxafil in het bloed verlagen:

- rifabutine en rifampicine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen). Als u al rifabutine gebruikt, moet u een bloedonderzoek ondergaan en op eventuele bijwerkingen van rifabutine letten;
- fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of primidon (gebruikt om stuipen te behandelen of te voorkómen);
- efavirenz en fosamprenavir, gebruikt om een hiv-infectie te behandelen.

Noxafil kan mogelijk het risico op bijwerkingen van sommige andere geneesmiddelen verhogen door het verhogen van de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed. Deze geneesmiddelen zijn onder meer:

- vincristine, vinblastine en andere ‘vinca-alkaloïden’ (gebruikt om kanker te behandelen)
- venetoclax (gebruikt om kanker te behandelen)
- ciclosporine (gebruikt tijdens of na transplantaties)
- tacrolimus en sirolimus (gebruikt tijdens of na transplantaties)
- rifabutine (gebruikt om bepaalde infecties te behandelen)
- geneesmiddelen gebruikt om hiv te behandelen, die proteaseremmers worden genoemd (waaronder lopinavir en atazanavir, die worden gegeven met ritonavir)

- midazolam, triazolam, alprazolam of andere ‘benzodiazepines’ (gebruikt als kalmerend middel of spierontspannend middel)
- diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine of andere ‘calciumantagonisten’ (gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen)
- digoxine (gebruikt om hartfalen te behandelen)
- glipizide of andere ‘sulfonylureumderivaten’ (gebruikt om een hoge bloedsuikerspiegel te behandelen)
- all-trans-retinoïnezuur (ATRA). Dit heet ook wel tretinoïne. Het wordt gebruikt om bepaalde bloedkankers te behandelen.

Als u of uw kind een van de bovenstaande middelen gebruikt (of als u daar niet zeker van bent), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Noxafil inneemt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Noxafil niet tijdens de zwangerschap tenzij op advies van uw arts.

U dient doeltreffende anticonceptie te gebruiken wanneer u Noxafil gebruikt als u zwanger kunt worden. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent geworden terwijl u Noxafil gebruikt.

Geef geen borstvoeding wanneer u Noxafil gebruikt, omdat kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht kunnen komen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt zich duizelig of slaperig voelen of last hebben van wazig zien als u Noxafil gebruikt, wat mogelijk het besturen van een voertuig of het gebruik van gereedschap of machines kan beïnvloeden. In dit geval mag u geen voertuig besturen of geen gereedschap of machines gebruiken en moet u contact opnemen met uw arts.

### **Noxafil bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat**

Dit middel bevat methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat. Kunnen allergische reacties veroorzaken (misschien vertraagd).

### **Noxafil bevat sorbitol**

Dit middel bevat 47 mg sorbitol (E420) per ml.

Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u (of uw kind) bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij iemand fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u (of uw kind) dit middel krijgt.

### **Noxafil bevat propyleenglycol**

Dit middel bevat 7 mg propyleenglycol (E1520) per ml.

### **Noxafil bevat natrium**

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

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Wissel niet tussen Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik en Noxafil suspensie voor oraal gebruik.

Geef uw kind dit geneesmiddel altijd precies zoals zijn of haar arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

- Zie de uitleg in het boekje voor informatie over hoe u een dosis Noxafil moet klaarmaken en toedienen. Bewaar het boekje en volg de instructies telkens wanneer u het geneesmiddel klaarmaakt. Neem dit boekje mee naar de afspraken van uw kind.
- Zorg dat de arts of apotheker aan u uitlegt hoe u de poeder en het oplosmiddel moet mengen en de juiste dosis aan uw kind geeft.
- Vóór gebruik moet de poeder voor suspensie voor oraal gebruik worden gemengd met het meegeleverde oplosmiddel. Binnen 30 minuten na het mengen moet u het geneesmiddel aan uw kind geven.
- ALLEEN het oplosmiddel in de kit mag worden gebruikt voor het bereiden van Noxafil.
- Om toediening van de juiste dosis te waarborgen, mogen ALLEEN de meegeleverde spuitjes met ingekeepte tip worden gebruikt voor de bereiding en toediening.
- Volg altijd de aanwijzingen van uw arts. De arts zal het u vertellen als u moet stoppen met de toediening van Noxafil aan uw kind, en wanneer u moet stoppen.

### Hoeveel moet u innemen?

De aanbevolen dosis voor kinderen van 2 tot 18 jaar met een lichaamsgewicht van 10 tot 40 kg staat in de tabel hieronder.

Gewicht (kg)	Dosis (volume)
10-< 12 kg	90 mg (3 ml)
12-< 17 kg	120 mg (4 ml)
17-< 21 kg	150 mg (5 ml)
21-< 26 kg	180 mg (6 ml)
26-< 36 kg	210 mg (7 ml)
36-40 kg	240 mg (8 ml)

Op Dag 1 wordt de aanbevolen dosis tweemaal toegediend.

Na Dag 1 wordt de aanbevolen dosis eenmaal daags toegediend.

Bij kinderen die meer dan 40 kg wegen wordt aanbevolen de Noxafil tabletten te gebruiken als ze de tabletten in hun geheel kunnen doorslikken.

De duur van de behandeling kan afhangen van het type infectie of van de periode dat de afweer niet goed werkt en kan per persoon door de arts worden aangepast. Verander de dosis of het toedieningsschema niet zonder overleg met de arts die het geneesmiddel heeft voorgeschreven.

### Heeft u of uw kind te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u of uw kind mogelijk te veel Noxafil heeft ingenomen, neem dan direct contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar het ziekenhuis.

### Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u een dosis bent vergeten, neem die dan in of geef deze aan uw kind zodra u eraan denkt.
- Als het echter bijna tijd is voor de volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over en ga verder met het normale schema.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.



### **Ernstige bijwerkingen**

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u of uw kind een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – het kan zijn dat u of uw kind spoedeisende medische hulp nodig heeft:**

- misselijkheid of braken, diarree
- verschijnselen van leverproblemen waaronder geel worden van de huid of het wit van de ogen, ongewoon donkere urine of lichtgekleurde ontlasting, misselijkheid zonder reden, maagklachten, verminderde eetlust of ongewone vermoeidheid of zwakte, stijging in de leverenzymen bij bloedonderzoeken
- allergische reactie

### **Andere bijwerkingen**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- een verandering in het zoutgehalte van uw bloed die blijkt uit bloedonderzoeken – verschijnselen hiervan zijn onder andere een verward of zwak gevoel
- abnormale gewaarwordingen op de huid, zoals een dof, tintelend, jeukend, kriebelend, stekend of brandend gevoel
- hoofdpijn
- lage kaliumspiegels – te zien in de resultaten van bloedonderzoeken
- lage magnesiumspiegels – te zien in de resultaten van bloedonderzoeken
- hoge bloeddruk
- verminderde eetlust, maagpijn of maagklachten, winderigheid, droge mond, smaakverandering
- brandend maagzuur (een brandend gevoel in de borst dat opstijgt tot in de keel)
- lage aantallen ‘neutrofielen’, een type witte bloedcel (neutropenie) – dit kan u vatbaarder maken voor infecties en wordt aangetoond met bloedonderzoeken
- koorts
- zwak, duizelig, vermoeid of slaperig gevoel
- huiduitslag
- jeuk
- verstopping
- rectaal ongemak

Soms: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- bloedarmoede – verschijnselen zijn onder meer hoofdpijn, zich vermoeid of duizelig voelen, kortademig zijn of bleek zien, en een lage hemoglobinespiegel zoals blijkt uit de resultaten van bloedonderzoeken
- laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) aangetoond met bloedonderzoeken – dit kan tot bloedingen leiden
- laag aantal ‘leukocyten’, een type witte bloedcel (leukopenie) aangetoond met bloedonderzoeken – dit kan u vatbaarder maken voor infecties
- hoog aantal ‘eosinofielen’, een type witte bloedcel (eosinofilie) – dit kan gebeuren als u een ontsteking heeft
- ontsteking van de bloedvaten
- hartritmeproblemen
- stuipen (convulsies)
- zenuwschade (neuropathie)
- abnormaal hartritme – aangetoond met een hartfilmpje (ecg), hartkloppingen, trage of snelle hartslag, hoge of lage bloeddruk
- lage bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) – dit kan hevige maagpijn veroorzaken
- de zuurstoftoevoer naar de milt is onderbroken (miltinfarct) – dit kan hevige maagpijn veroorzaken

- ernstige nierproblemen – verschijnselen zijn onder meer minder of meer plassen, met urine die een andere kleur heeft dan normaal
- hoge creatininegehalten in het bloed – aangetoond met bloedonderzoeken
- hoest, de hik
- bloedneuzen
- ernstige scherpe pijn op de borst bij het inademen (pijnlijke pleuritis)
- zwelling van lymfeklieren (lymfadenopathie)
- minder gevoel of gevoeligheid, in het bijzonder op de huid
- beven/trillen
- hoge of lage bloedsuikerspiegels
- wazig zien, gevoeligheid voor licht
- haaruitval (alopecia)
- mondzweertjes
- rillen, een algemeen gevoel van onwel zijn
- pijn, rugpijn of nekpijn, pijn in de armen of benen
- vochtophoping (oedeem)
- menstruatieproblemen (abnormale vaginale bloeding)
- niet kunnen slapen (slapeloosheid)
- geheel of gedeeltelijk niet in staat om te praten
- zwelling van de mond
- abnormale dromen of slaapproblemen
- problemen met de coördinatie of het evenwicht
- slijmvliesontsteking
- verstopte neus
- ademhalingsproblemen
- pijn op de borst
- opgeblazen gevoel
- lichte tot ernstige misselijkheid, braken, krampen en diarree, doorgaans veroorzaakt door een virus, maagpijn
- oprispingen (boeren)
- opgejaagd gevoel

Zelden: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- longontsteking – verschijnselen zijn onder meer kortademigheid en opbrengen van gekleurd slijm
- hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen (pulmonale hypertensie) waardoor uw hart en longen ernstig beschadigd kunnen worden
- bloedproblemen zoals ongewone bloedstolling of langdurig bloeden
- ernstige allergische reacties, waaronder wijdverspreide huiduitslag met blaren en huidschilfering
- mentale problemen zoals stemmen horen of dingen zien die er niet zijn
- flauwvallen
- problemen met denken of praten, schokkerige bewegingen maken, vooral met de handen, die u niet onder controle kunt houden
- beroerte – verschijnselen zijn onder meer pijn, zwakte, doof of tintelend gevoel in de ledematen
- een blinde of donkere vlek in het gezichtsveld
- hartfalen of hartaanval, wat kan leiden tot het stoppen van de hartslag en de dood, hartritme problemen, met plotselinge dood
- bloedstolsels in de benen (diepe veneuze trombose) – verschijnselen zijn onder meer erge pijn of zwelling in de benen
- bloedstolsels in de longen (longembolie) – verschijnselen zijn onder meer kortademigheid of pijn bij het ademen
- bloeding in uw maag of darmen – verschijnselen zijn onder meer bloed opspugen of bloed in uw ontlasting

- darmblokkade (intestinale obstructie) met name in de kronkeldarm ('ileum', het laatste deel van de dunne darm). Door de blokkade kan de darminhoud niet naar het onderste deel van de darm opschuiven – verschijnselen zijn onder meer een opgeblazen gevoel, braken, ernstige verstopping, verminderde eetlust en krampen.
- 'hemolytisch-uremisch syndroom', wanneer rode bloedcellen worden afgebroken (hemolyse) wat al dan niet gepaard kan gaan met nierfalen
- 'pancytopenie', een laag gehalte aan alle soorten bloedcellen (rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes), aangetoond met bloedonderzoeken
- grote paarse verkleuringen op de huid (trombotische trombocytopenische purpura)
- zwelling van het gezicht of de tong
- depressie
- dubbel zien
- borstpijn
- bijniere werken niet goed – dit kan zwakte, vermoeidheid, verminderde eetlust of huidverkleuring veroorzaken
- hypofyse werkt niet goed – dit kan lage bloedspiegels van bepaalde hormonen veroorzaken die het functioneren van de mannelijke of vrouwelijke geslachtsorganen beïnvloeden
- gehoorproblemen
- pseudoaldosteronisme. U krijgt een hoge bloeddruk met een lage hoeveelheid kalium in uw bloed (bloedonderzoek laat dit zien)

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- sommige patiënten hebben ook een verward gevoel gemeld na gebruik van Noxafil.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige bij het optreden van een van de hierboven vermelde bijwerkingen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen of oplosmiddel niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

Zie het boekje met uitleg voor hoe u overgebleven geneesmiddel op de juiste manier weggooit.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof is posaconazol. Elk sachet voor eenmalig gebruik met maagsapresistente poeder voor suspensie voor oraal gebruik is een gebroken witte tot gele poeder waar 300 mg posaconazol in zit.

De andere stof in dit middel is hypromelloseacetaatsuccinaat.

Het oplosmiddel bevat de volgende bestanddelen: gezuiverd water, glycerol (E422), methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij citroenzuur (E330), xanthaangom (E415), natriumcitraat (E331), sacharinenatrium (E954), microkristallijne cellulose en carmellosenatrium, carrageen calciumsulfaatnatriumfosfaat (E407), sorbitoloplossing (E420), kaliumsorbaat (E202), smaakstof 'berry-citrus sweet' (met propyleenglycol (E1520), water, natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen), antischuim Af-emulsie (met dimethylsiloxaan (E900), glyceride (E471), polyethyleenglycolstearaat, polyethyleenglycol (E1521), octamethylcyclotetrasiloxaan, decamethylcyclotetrasiloxaan en poly(oxy-1,2-ethanediyl), alfa-(1-oxooctadecyl)-omega-hydroxy).

### Hoe ziet Noxafil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Noxafil maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik wordt geleverd als een verpakking en bevat:

Verpakking 1: de kit bevat 8 sachets voor eenmalig gebruik (PET/aluminium/LLDPE) die moeilijk te openen zijn door kinderen, twee (groene) spuitjes van 3 ml met ingekeepte tip, twee (blauwe) spuitjes van 10 ml met ingekeepte tip, twee mengbekertjes, één fles (van HDPE) met dop (van PP) met 473 ml oplosmiddel (de fles is afgesloten met een gesealde folie) en één flesopzetstuk voor de fles met oplosmiddel.

Verpakking 2: een doos met zes spuitjes van 3 ml (groen) en zes spuitjes van 10 ml (blauw), alle met ingekeepte tip.

Elk sachet voor eenmalig gebruik bevat 300 mg posaconazol dat wordt gesuspenseerd in 9 ml oplosmiddel om in totaal 10 ml suspensie te krijgen met een eindconcentratie van ongeveer 30 mg per ml.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

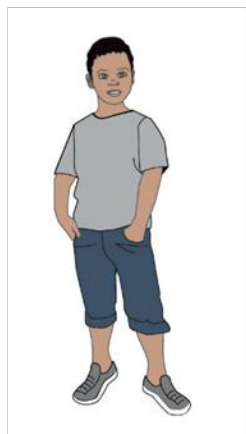
**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uitleg voor gebruik

### Noxafil 300 mg maagsapresistente poeder en oplosmiddel voor suspensie voor oraal gebruik posaconazol

#### Uitleg voor gebruik voor verzorgers van peuters en kinderen



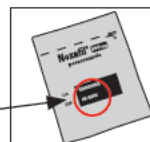
- **Zorg dat u deze uitleg leest en begrijpt.**
- **Neem dit boekje mee naar de afspraken van uw kind.**

#### Voordat u begint

- Voordat u begint, moet u al deze uitleg doorlezen en begrijpen. Ze kunnen anders zijn dan de uitleg voor de medicijnen die u eerder heeft gebruikt.
- Het is belangrijk dat u alle doses heel precies afmeet.
- Voordat u Noxafil gaat geven, moet u eerst alle 3 uiterste houdbaarheidsdata controleren. De uiterste houdbaarheidsdatum staat op de doos (afbeelding 1), de Noxafil-sachets (afbeelding 2) en de met oplosmiddel (afbeelding 3).
- Maak een sachet met Noxafil pas open als u klaar bent om de dosis te mengen.



Afbeelding 1



Afbeelding 2  
fles



Afbeelding 3

**Opmerking:** Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.


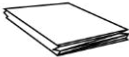
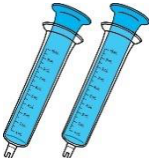
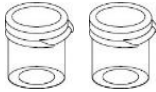



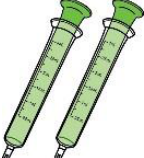
## Voordat u begint

- De hoeveelheid Noxafil die u geeft, hangt af van het lichaamsgewicht van uw kind. De arts zal u vertellen wat de juiste dosis is om aan uw kind te geven. Kom steeds naar de afspraken met de arts. U krijgt dan nieuwe informatie over de hoeveelheid als uw kind zwaarder wordt.
- In dit boekje staat:
  - Hoe u de Noxafil vloeibaar maakt
  - Hoe u de juiste dosis afmeet met een spuit voor toediening in de mond
  - Hoe u de Noxafil aan uw kind geeft
  - Hoe u alles schoonmaakt en opruimt

**Opmerking:** zet uw kind neer op een veilige plek. U heeft namelijk beide handen nodig om Noxafil klaar te maken. Was uw handen met water en zeep voordat u Noxafil gaat klaarmaken.

**Opmerking voordat u Noxafil toevoegt:** zorg ervoor dat u en uw kind er klaar voor zijn. Als u Noxafil niet binnen **30 minuten** gebruikt, moet u het weggooien en opnieuw beginnen.

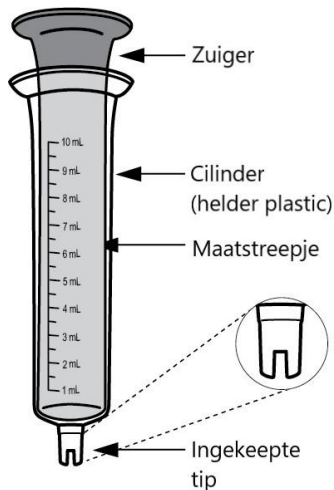
## Inhoud van de kit

- Doos 
- Uitleg voor gebruik (dit boekje)
- Bijsluiter 
- 4 spuiten (hieronder afgebeeld)  
  
**2 blauwe spuiten (van 10 ml)**
- 2 mengbekertjes 
- 8 sachets met Noxafil-poeder 
- Fles-opzetstuk 
- Fles met oplosmiddel voor gebruik met Noxafil   
  
**2 groene spuiten (van 3 ml)**

**De kit bevat een extra bekertje en set spuiten voor het geval dat er eentje kwijt is of beschadigd raakt. Gebruik geen beschadigde bekertjes of spuiten.**



## Leer de spuiten voor toediening in de mond beter kennen



- Bekijk, voordat u een dosis gaat klaarmaken, de onderdelen van de spuit en hoe u ze moet gebruiken.
- vragen over het afmeten met behulp van een spuit? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Zorg dat de zuiger helemaal in de cilinder is gedruwd voordat u de dosis gaat afmeten.

Heeft u nog

- Zoek het maatstreepje dat overeenkomt met de hoeveelheid oplosmiddel of Noxafil die u moet hebben.
- Volg de aanwijzingen in dit boekje voor het verwijderen van luchtballen uit de spuit. **Luchtballen kunnen invloed hebben op de hoeveelheid geneesmiddel die het kind krijgt.**

### Stap 1. Zorg dat het oplosmiddel klaarstaat

**Opmerking:** Noxafil moet worden klaargemaakt met het oplosmiddel.

Meng Noxafil **niet** met melk, sap of water.



Wanneer u het oplosmiddel voor de eerste keer gebruikt:

- Maak de fles open en verwijder de veiligheidsverzegeling. Gebruik een schaar als dit nodig is.
- Plaats het opzetstuk voor de fles boven op de fles, met de kleine opening naar boven.
- **Duw het opzetstuk voor de fles helemaal naar beneden.**
- Wanneer het opzetstuk voor de fles op zijn plaats is, blijft hij in de fles zitten.
- Doe de dop weer op de fles.

## Stap 2. Verzamel alle benodigdheden en leg ze op een schone ondergrond

**Opmerking:** Zet uw kind neer op een veilige plek. U heeft namelijk beide handen nodig om Noxafil klaar te maken. Was uw handen met water en zeep voordat u Noxafil gaat klaarmaken.



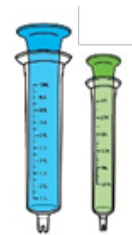
**1 mengbekertje**  
(Trek aan het lipje om het deksel van het mengbekertje te trekken.)



**1 sachet met Noxafil-poeder**



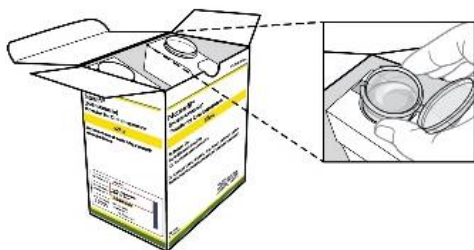
**Oplosmiddel**



**1 blauwe spuit en  
1 groene spuit**  
(Houd van elke spuit eentje bij de hand, maar misschien heeft u er maar 1 nodig, afhankelijk van de dosis.)



**Schaar**  
(niet inbegrepen in de kit: gebruik een scherpe huishoud- of keukenschaar)

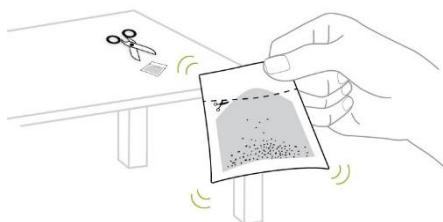


In de Noxafil-does zit een mengbekerhouder waarmee u het bekertje kunt kantelen wanneer u de dosis aan het afmeten bent.

## Stap 3. Voeg Noxafil toe aan het mengbekertje

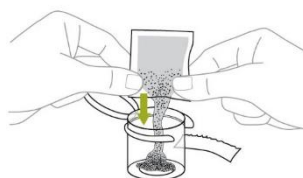
### **Opmerking voordat u Noxafil toevoegt:**

Zorg ervoor dat u en uw kind er klaar voor zijn. Als u Noxafil niet binnen **30 minuten** gebruikt, moet u het weggooien en opnieuw beginnen.



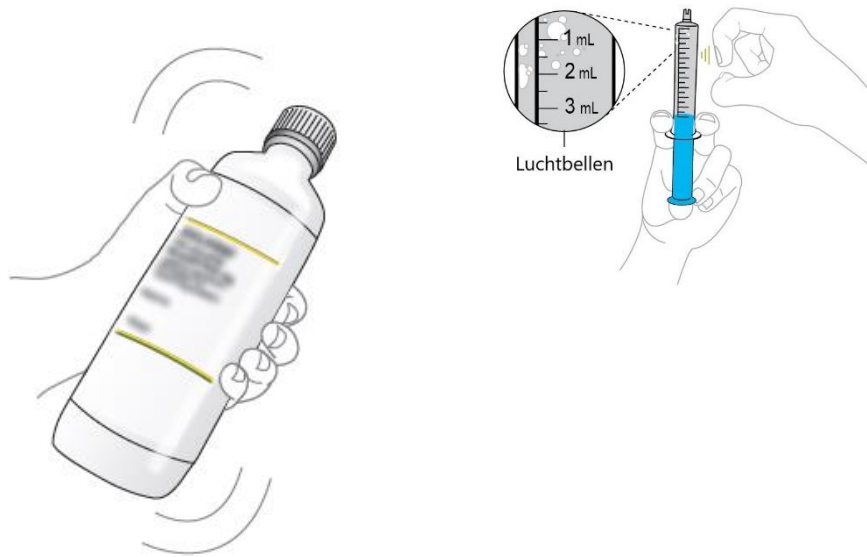
Afbeelding 1

- Knip het sachet open langs de stippellijn en voeg alle poeder toe aan het mengbekertje. Zorg dat het sachet helemaal leeg is (afbeelding 2).



Afbeelding 2

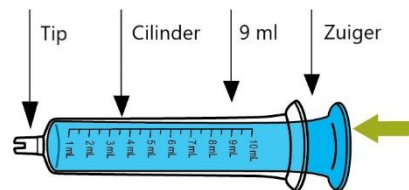
#### Stap 4. Schud de fles met oplosmiddel



- Schud het oplosmiddel altijd goed voordat u Noxafil klaarmaakt.

#### Stap 5. Vul de blauwe spuit met 9 ml oplossing

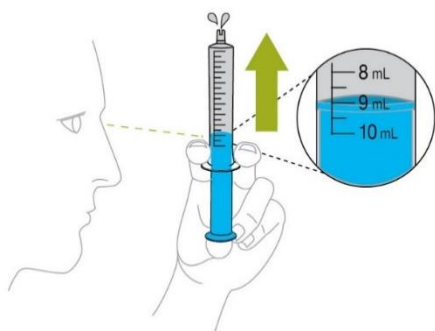
- Duw de zuiger van de **blauwe** spuit zo ver mogelijk in de cilinder van de spuit.
- Verwijder de dop van de fles met oplosmiddel.
- Duw de ingekeepte tip van de spuit in het opzetstuk van de fles.
- Wanneer de spuit is bevestigd aan de fles, draait u de fles en spuit ondersteboven. Trek met uw andere hand de zuiger terug om het oplosmiddel in de spuit te zuigen.
- Stop wanneer u bij het 9 ml-streepje bent.
- Draai de fles weer om en verwijder de spuit om de hoeveelheid te controleren.



## Stap 6. Controleer op luchtballen

- Houd de spuit met de ingekeepte tip naar boven. Tik met een vinger tegen de spuit om eventuele luchtballen te verplaatsen.
- Duw de zuiger langzaam in om de lucht eruit te duwen (afbeelding 1).

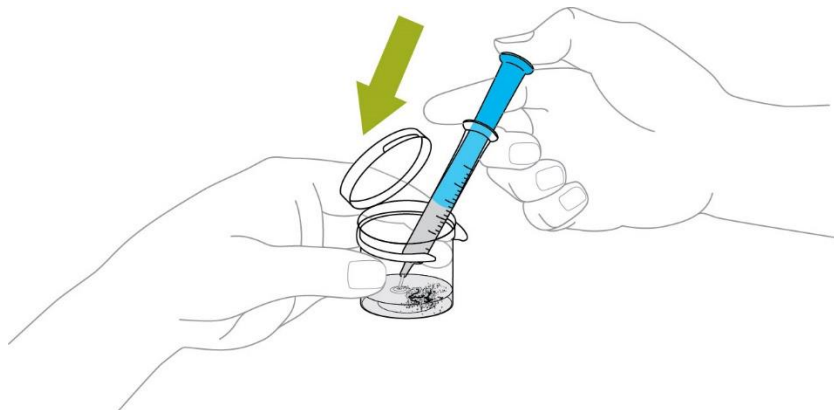
Afbeelding 1



- Controleer nogmaals de hoeveelheid oplosmiddel in de spuit. Als het minder is dan 9 ml, plaatst u de ingekeepte tip terug in het oplosmiddel en trekt u de zuiger terug tot u bij het 9 ml-streepje bent (afbeelding 2).

Afbeelding 2

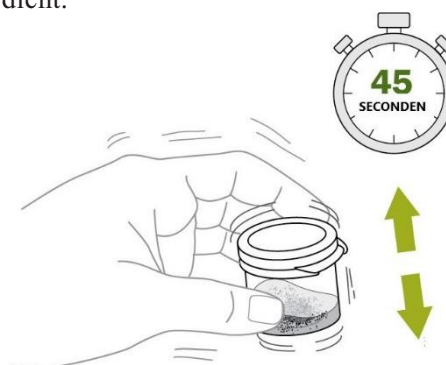
## Stap 7. Voeg de 9 ml oplosmiddel toe aan de Noxafil



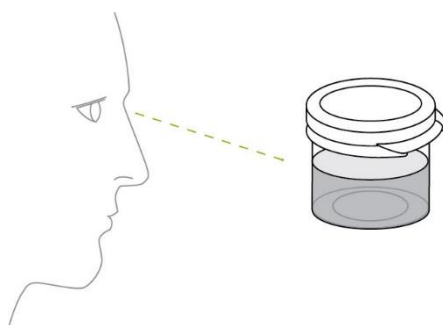
- Voeg de 9 ml oplosmiddel toe aan de Noxafil-poeder in het mengbekertje door de zuiger helemaal naar beneden te duwen.

## Stap 8. Meng de Noxafil

- Doe het deksel van het mengbekertje goed dicht.
- Schud het mengbekertje heel hard gedurende 45 seconden om de Noxafil te mengen (afbeelding 1).



Afbeelding 1



Afbeelding 2

- Kijk of de poeder is gemengd. Als de poeder niet gemengd is, schudt u het mengbekertje nog wat langer. Noxafil hoort er troebel uit te zien. Er zitten geen klontjes in. (Afbeelding 2)

## Stap 9. Controleer hoeveel u nodig heeft

- Gebruik de hoeveelheid in 'ml' die door de arts is voorgeschreven.

**Opmerking:** de dosis kan bij elk bezoek aan de arts veranderen. Zorg dus dat u over de laatste informatie beschikt. Ga naar alle afspraken van uw kind met de arts. Zo krijgt uw kind altijd de juiste dosis.

## Stap 10. Kies de spuit die u nodig heeft

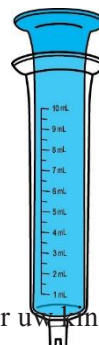
**Opmerking:** gebruik **alleen** de spuiten die in de kit zitten.

Kies de juiste spuit voor de dosis voor uw kind:

Voor **1 ml**  
tot **3 ml**  
**Groen**



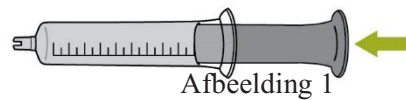
Voor **3 ml**  
tot **10 ml**  
**Blauw**



- Zoek dan op de spuit het ml-streepje waar de dosis voor uw kind staat.

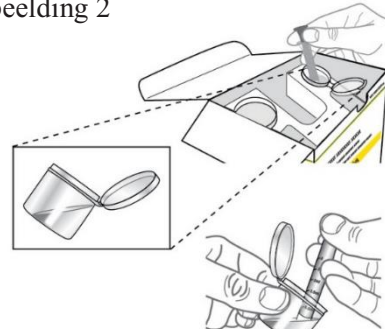
## Stap 11. Meet de Noxafil af

- Duw de zuiger zo ver mogelijk in de doseerspuit (afbeelding 1).
- Kantel het bekertje met een hand of gebruik de mengbekerhouder in de Noxafil-doos (afbeelding 2).
- Plaats de ingekeepte tip van de doseerspuit in het laagste deel van het bekertje met de Noxafil en trek de zuiger terug (afbeelding 3).
- Stop wanneer u bij het streepje bent dat de voorgeschreven dosis aangeeft.



Afbeelding 1

Afbeelding 2

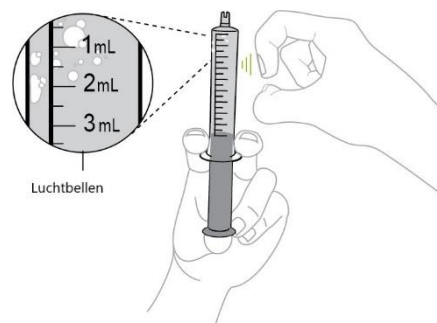


Afbeelding 3

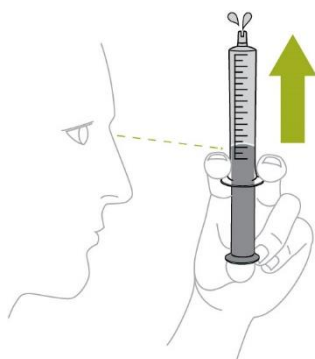
**Opmerking:** u zult niet alle Noxafil gebruiken. Er blijft wat over in het mengbekertje.

## Stap 12. Controleer op luchtballen

- Houd de spuit met de ingekeepte tip naar boven. Tik met een vinger tegen de spuit om luchtballen te verplaatsen.
- Duw de zuiger langzaam in om de lucht eruit te duwen (afbeelding 1).



Afbeelding 1



Afbeelding 2

- Controleer nogmaals de hoeveelheid Noxafil in de spuit. Als het minder is dan de voorgeschreven dosis, plaatst u de ingekeepte tip terug in het mengbekertje met de Noxafil en trekt u de zuiger terug tot u bij het juiste maatstreepje bent (afbeelding 2).

### Stap 13. Hoe u de Noxafil aan uw kind geeft

- Plaats de spuit voorzichtig in de mond van uw kind en zorg dat de ingekeepte tip de binnenkant van zijn of haar wang raakt.



- Duw de zuiger langzaam in om de dosis Noxafil te geven. Het is belangrijk dat uw kind de hele dosis binnenkrijgt (als er nog een beetje in de ingekeepte tip van de spuit blijft zitten, is dat niet erg).

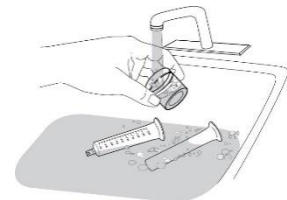
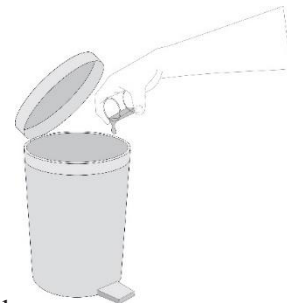
#### Opmerking:

- Als uw kind binnen 15 minuten na de toediening van de Noxafil moet overgeven of de hele dosis uitspuugt, mag een dosis eenmaal worden herhaald. Neem contact op met uw arts of apotheker als dit gebeurt.
- Gebruik alleen het oplosmiddel uit de kit. Meng Noxafil niet met melk, sap of water.

### Stap 14. Maak het bekertje en de spuiten schoon

**Opmerking:** de spuiten en mengbekertjes moeten opnieuw worden gebruikt. Gooi spuiten en mengbekertjes pas weg wanneer alle sachets met Noxafil zijn gebruikt. Als de spuiten niet gewassen en hergebruikt kunnen worden, zitten er extra spuiten in verpakking 2.

- Giet de overgebleven Noxafil vanuit het mengbekertje in de vuilnisbak.  
**Giet het niet in de gootsteen.**
- Trek de zuigers uit alle spuiten die u heeft gebruikt.
- Maak een sopje van warm water en vloeibaar afwasmiddel en was de spuiten, de zuigers en het mengbekertje af met de hand.  
**Doe de spullen niet in de vaatwasser.**
- Spoel na met water en laat aan de lucht drogen.
- Leg alles op een schone en droge plek neer.



### Stap 15. Wanneer alle sachets met Noxafil zijn gebruikt

- Wanneer u het laatste sachet met Noxafil in deze doos heeft gebruikt, zit er nog een restant oplosmiddel in de fles. Gooi het overgebleven oplosmiddel en alle bestanddelen van de kit weg.