

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Posaconazolo Mylan Pharma 100 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 100 mg di posaconazolo.

Eccipiente (i) con effetti noti: ogni compressa contiene 1,25 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

Compressa a forma di capsula di colore giallo, lunga circa 17,5 mm e larga circa 6,7 mm, con impresso "100P" su un lato e liscia sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Posaconazolo Mylan Pharma è indicato per l'uso nel trattamento delle seguenti infezioni fungine negli adulti (vedere paragrafo 5.1):

- Aspergillosi invasiva in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B o ad itraconazolo o in pazienti intolleranti a questi medicinali;
- Fusariosi in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B o in pazienti intolleranti ad amfotericina B;
- Cromoblastomicosi e micetoma in pazienti con malattia refrattaria a itraconazolo o in pazienti intolleranti ad itraconazolo;
- Coccidioidomicosi in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o in pazienti intolleranti a questi medicinali.

La refrattarietà è definita come progressione dell'infezione o assenza di miglioramento dopo un trattamento minimo di 7 giorni con precedenti dosi terapeutiche di una terapia antifungina efficace.

Posaconazolo Mylan Pharma è indicato anche nella profilassi di infezioni fungine invasive nei seguenti pazienti:

- Pazienti in chemioterapia per induzione della remissione di leucemia mieloblastica acuta (LMA) o sindromi mielodisplastiche (SMD) per le quali si prevede una neutropenia prolungata e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive;
- Soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) in terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio per malattia del trapianto contro l'ospite e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive.

Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per i medicinali a base di posaconazolo sospensione orale per l'uso nella candidiasi orofaringea.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Non intercambiabilità tra posaconazolo compresse e posaconazolo sospensione orale**

La compressa e la sospensione orale non vanno usate in modo intercambiabile a causa delle differenze tra queste due formulazioni nella frequenza di dosaggio, somministrazione con il cibo e

concentrazioni plasmatiche raggiunte dal medicinale. Pertanto, è necessario seguire le raccomandazioni di dosaggio specifiche per ogni formulazione.

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento delle infezioni fungine o nella terapia di supporto in pazienti ad alto rischio per i quali è indicata la profilassi con posaconazolo.

#### Posologia

Posaconazolo è anche disponibile in sospensione orale da 40 mg/mL e in concentrato per soluzione per infusione da 300 mg. Le compresse di posaconazolo sono la formulazione preferita per ottimizzare le concentrazioni plasmatiche e in genere forniscono esposizioni plasmatiche al medicinale più elevate rispetto a posaconazolo in sospensione orale.

La dose raccomandata è indicata nella Tabella 1.

**Tabella 1.** Dose raccomandata in base all'indicazione

<b>Indicazione</b>	<b>Dose e durata della terapia</b> (Vedere paragrafo 5.2)
Infezioni fungine invasive refrattarie (IFI)/pazienti con IFI intolleranti alla 1 <sup>a</sup> linea di trattamento	Dose di carico di 300 mg (tre compresse da 100 mg) due volte al giorno il primo giorno, seguita da 300 mg (tre compresse da 100 mg) una volta al giorno. Ogni dose può essere assunta indipendentemente dall'assunzione di cibo. La durata della terapia deve essere basata sulla gravità della malattia di base, sulla guarigione dalla immunosoppressione e sulla risposta clinica.
Profilassi di infezioni fungine invasive	Dose di carico di 300 mg (tre compresse da 100 mg) due volte al giorno il primo giorno, seguita da 300 mg (tre compresse da 100 mg) una volta al giorno. Ogni dose può essere assunta indipendentemente dall'assunzione di cibo. La durata della terapia deve essere basata sulla guarigione dalla neutropenia o dalla immunosoppressione. Nei pazienti con leucemia mieloblastica acuta o sindromi mielodisplastiche, la profilassi con posaconazolo deve iniziare parecchi giorni prima della prevista insorgenza di neutropenia e proseguire per 7 giorni dopo che la conta dei neutrofili è salita sopra le 500 cellule per mm <sup>3</sup> .

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

Non è atteso un effetto di compromissione renale sulla farmacocinetica di posaconazolo e non si raccomanda alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica*

I dati limitati sull'effetto della compromissione epatica (compresa la classificazione Child-Pugh C della malattia epatica cronica) sulla farmacocinetica di posaconazolo, mostrano un aumento dell'esposizione plasmatica rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, ma non suggeriscono che sia necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Si raccomanda di prestare cautela a causa del potenziale aumento dell'esposizione plasmatica.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di posaconazolo nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Non sono disponibili dati per la formulazione in compresse.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale

Le compresse gastroresistenti possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite intere con un sorso d'acqua e non devono essere frantumate, masticate o rotte.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con alcaloidi dell'ergot (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con substrati del CYP3A4 quali terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide, alofantrina o chinidina ciò può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali, portando ad un prolungamento dell'intervallo QTc e a rari casi di torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Co-somministrazione con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi simvastatina, lovastatina e atorvastatina (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Ipersensibilità

Non sono disponibili informazioni riguardo la sensibilità crociata fra posaconazolo e altri agenti antifungini azolici. Deve essere usata cautela quando posaconazolo viene prescritto a pazienti con ipersensibilità ad altri azolici.

##### Tossicità epatica

Reazioni epatiche (ad esempio da lieve a moderato innalzamento di ALT, AST, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e/o epatite clinica) sono state riportate durante il trattamento con posaconazolo. L'aumento dei parametri di funzionalità epatica è stato generalmente reversibile dopo interruzione della terapia e in qualche caso questi parametri si sono normalizzati senza interrompere la terapia. Reazioni epatiche più gravi con esito fatale sono state riportate raramente. Posaconazolo deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica, a causa di una limitata esperienza clinica e per il possibile aumento dei livelli plasmatici di posaconazolo in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

##### Monitoraggio della funzionalità epatica

I test di funzionalità epatica devono essere valutati all'inizio e durante il corso della terapia con posaconazolo.

I pazienti che sviluppano parametri di funzionalità epatica anomali durante la terapia con posaconazolo, devono essere monitorati di routine per lo sviluppo di un danno epatico più grave. La gestione del paziente deve comprendere la valutazione dei parametri di laboratorio della funzionalità epatica (in particolare test della funzionalità epatica e la bilirubina). Se i segni e i sintomi clinici sono coerenti con lo sviluppo della malattia epatica deve essere presa in considerazione la sospensione del posaconazolo.

##### Prolungamento dell'intervallo QTc

Alcuni azolici sono stati associati ad un prolungamento dell'intervallo QTc. Il Posaconazolo non deve essere somministrato con medicinali che sono substrati per CYP3A4 e che sono noti per prolungare l'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Il Posaconazolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti con condizioni pro-aritmiche quali:

- Prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QTc
- Cardiomiopatia, soprattutto in presenza di insufficienza cardiaca
- Bradicardia sinusale
- Aritmie sintomatiche preesistenti
- Uso concomitante di medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QTc (oltre quelli citati nel paragrafo 4.3).

I disturbi degli elettroliti, in particolare quelli che coinvolgono i livelli di potassio, magnesio o calcio, devono essere monitorati e se necessario corretti prima e durante la terapia con posaconazolo.

#### Interazioni

Posaconazolo è un inibitore di CYP3A4 e deve essere usato solo in particolari situazioni durante il trattamento con altri medicinali che vengono metabolizzati da CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

#### Midazolam e altre benzodiazepine

A causa del rischio di una sedazione prolungata e di una possibile depressione respiratoria, la co-somministrazione di posaconazolo con qualsiasi benzodiazepina metabolizzata dal CYP3A4 (ad es. midazolam, triazolam, alprazolam) deve essere presa in considerazione solo se chiaramente necessaria. Va valutata l'opportunità di un aggiustamento della dose di benzodiazepine metabolizzate da CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

#### Tossicità della Vincristina

La somministrazione concomitante di antifungini azolici, incluso posaconazolo, con vincristina è stata associata a neurotossicità e altre gravi reazioni avverse, incluse crisi convulsive, neuropatia periferica, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico e ileo paralitico. Destinare gli antifungini azolici, incluso posaconazolo, ai pazienti trattati con un alcaloide della vinca, inclusa vincristina, che non hanno opzioni di trattamento alternative con antifungini (vedere paragrafo 4.5).

#### Antibatterici a base di rifamicina (rifampicina, rifabutina), alcuni anticonvulsivanti (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, primidone) ed efavirenz.

Le concentrazioni di posaconazolo possono essere significativamente ridotte in combinazione; per questo motivo, l'uso concomitante con posaconazolo deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio (vedere paragrafo 4.5).

#### Esposizione plasmatica

Le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo successive alla somministrazione di compresse di posaconazolo sono in genere più alte rispetto a quelle ottenute con la sospensione orale di posaconazolo. In alcuni pazienti, le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo successive alla somministrazione di compresse di posaconazolo possono aumentare con il passare del tempo (vedere paragrafo 5.2).

I dati di sicurezza ottenuti a livelli di esposizione più elevati con compresse di posaconazolo sono al momento limitati.

#### Disfunzioni gastrointestinali

Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica nei pazienti con grave disfunzione gastrointestinale (quali diarrea grave). I pazienti con diarrea grave o vomito devono essere attentamente monitorati per le infezioni fungine intercorrenti.

#### Posaconazolo Mylan Pharma contiene sodio:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza di sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetti di altri medicinali su posaconazolo

Il Posaconazolo viene metabolizzato tramite la glucuronazione dell'UDP (enzimi di fase 2) ed è un substrato per l'efflusso della p-glicoproteina (P-gp) *in vitro*. Per questo motivo, gli inibitori (ad esempio, verapamil, ciclosporina, chinidina, claritromicina, eritromicina, ecc.) o gli induttori (ad esempio, rifampicina, rifabutina, alcuni anticonvulsivanti, ecc.) di questi processi di clearance possono aumentare o diminuire, rispettivamente, le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo.

#### Rifabutina

Rifabutina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la  $C_{max}$  (massima concentrazione plasmatica) e l'AUC (area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo) di posaconazolo al 57 % e 51 %, rispettivamente. L'uso concomitante di posaconazolo e rifabutina e analoghi induttori (ad esempio,

rifampicina) deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio. Vedere anche i paragrafi successivi per quanto riguarda gli effetti di posaconazolo sui livelli plasmatici di rifabutina.

#### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg una volta al giorno) ha ridotto la  $C_{max}$  e l'AUC di posaconazolo del 45 % e del 50 %, rispettivamente. L'uso concomitante di posaconazolo ed efavirenz deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio.

#### *Fosamprenavir*

L'associazione di fosamprenavir con posaconazolo può portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di posaconazolo. Se è richiesta una co-somministrazione, è raccomandato uno stretto monitoraggio per le infezioni fungine intercorrenti. La somministrazione di una dose ripetuta di fosamprenavir (700 mg due volte al giorno per 10 giorni) ha ridotto la  $C_{max}$  e l'AUC di posaconazolo sospensione orale (200 mg una volta al giorno il 1° giorno, 200 mg due volte al giorno il 2° giorno, poi 400 mg due volte al giorno per 8 giorni) del 21 % e del 23 %, rispettivamente. Non è noto l'effetto del posaconazolo sui livelli di fosamprenavir quando fosamprenavir è somministrato con ritonavir.

#### *Fenitoina*

Fenitoina (200 mg una volta al giorno) ha ridotto la  $C_{max}$  e l'AUC di posaconazolo del 41 % e del 50 %, rispettivamente. L'uso concomitante di posaconazolo e fenitoina e analoghi induttori (ad esempio, carbamazepina, fenobarbital, primidone) deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio.

#### *Antagonisti del recettore $H_2$ e inibitori della pompa protonica*

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti quando posaconazolo in compresse viene usato in concomitanza ad antiacidi, antagonisti del recettore  $H_2$  e inibitori della pompa protonica. Non è necessaria alcuna regolazione della dose di posaconazolo in compresse quando viene usato in concomitanza ad antiacidi, antagonisti del recettore  $H_2$  e inibitori della pompa protonica.

#### Effetti di posaconazolo su altri medicinali

Posaconazolo è un potente inibitore di CYP3A4. La co-somministrazione di posaconazolo e substrati di CYP3A4 può provocare un elevato aumento dell'esposizione ai substrati di CYP3A4, come viene esemplificato più sotto dagli effetti su tacrolimus, sirolimus, atazanavir e midazolam. Si raccomanda cautela durante la somministrazione concomitante di posaconazolo e substrati di CYP3A4 somministrati per via endovenosa e può essere necessario ridurre la dose del substrato di CYP3A4. Se posaconazolo è usato in concomitanza con substrati di CYP3A4 somministrati per via orale, e per i quali un aumento delle concentrazioni plasmatiche può essere associato a reazioni avverse inaccettabili, le concentrazioni plasmatiche del substrato di CYP3A4 e/o le reazioni avverse devono essere attentamente monitorate e, se necessario, la dose deve essere aggiustata. Diversi studi di interazione sono stati condotti in volontari sani nei quali si è verificata una più elevata esposizione a posaconazolo in confronto ai pazienti trattati con la stessa dose. L'effetto di posaconazolo sui substrati di CYP3A4 nei pazienti potrebbe essere un po' più basso rispetto a quello osservato nei volontari sani, ed è prevedibile che sia variabile fra i pazienti stessi a causa della variabile esposizione a posaconazolo. L'effetto della co-somministrazione con posaconazolo sui livelli plasmatici dei substrati di CYP3A4 può essere variabile anche nello stesso paziente.

#### *Terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone, alofantrina e chinidina (substrati di CYP3A4)*

La co-somministrazione di posaconazolo e terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone, alofantrina o chinidina è controindicata. La co-somministrazione può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali, portando ad un prolungamento dell'intervallo QTc e ad un raro verificarsi di torsioni di punta (vedere paragrafo 4.3).

#### *Alcaloidi derivati dell'ergot*

Posaconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica di alcaloidi dell'ergot (ergotamina e deidroergotamina), il che può provocare ergotismo. La co-somministrazione di posaconazolo e alcaloidi dell'ergot è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

*Inibitori della HMG-CoA reduttasi metabolizzati attraverso CYP3A4 (ad esempio, simvastatina, lovastatina e atorvastatina)*

Posaconazolo può aumentare notevolmente i livelli plasmatici degli inibitori di HMG-CoA reduttasi che vengono metabolizzati da CYP3A4. Il trattamento con questi inibitori di HMG-CoA reduttasi deve essere interrotto durante il trattamento con posaconazolo poiché l'aumento dei livelli è stato associato a rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).

#### *Alcaloidi della vinca*

La maggior parte degli alcaloidi della vinca (ad es., vincristina e vinblastina) sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante di antifungini azolici, incluso posaconazolo, con vincristina è stata associata a gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4). Posaconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica degli alcaloidi della vinca, il che può provocare neurotossicità e altre gravi reazioni avverse. Pertanto, destinare gli antifungini azolici, incluso posaconazolo, ai pazienti trattati con un alcaloide della vinca, inclusa vincristina, che non hanno opzioni di trattamento alternative con antifungini.

#### *Rifabutin*

Posaconazolo ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di rifabutin del 31 % e 72 %, rispettivamente. L'uso concomitante di posaconazolo e rifabutin deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio (vedere anche sopra per quanto riguarda gli effetti di rifabutin sui livelli plasmatici di posaconazolo). Se questi medicinali vengono somministrati insieme, si raccomanda di monitorare attentamente la conta ematica totale e le reazioni avverse correlate all'aumento dei livelli di rifabutin (ad esempio uveite).

#### *Sirolimus*

La somministrazione di una dose ripetuta di posaconazolo sospensione orale nei soggetti sani (400 mg due volte al giorno per 16 giorni) ha aumentato rispettivamente la  $C_{max}$  e l'AUC di sirolimus (dose singola di 2 mg) mediamente di 6,7 e 8,9 volte (range da 3,1 a 17,5 volte). L'effetto di posaconazolo su sirolimus nei pazienti non è noto, ma si suppone che sia variabile a causa dell'esposizione variabile a posaconazolo nei pazienti. La co-somministrazione di posaconazolo e sirolimus non è raccomandata e deve essere evitata quando possibile. Nel caso in cui la co-somministrazione venga considerata inevitabile, si raccomanda di ridurre considerevolmente la dose di sirolimus al momento dell'inizio della terapia con posaconazolo e di monitorare molto frequentemente la concentrazione minima di sirolimus nel sangue intero. Le concentrazioni di sirolimus devono essere misurate all'inizio, durante la co-somministrazione e all'interruzione del trattamento con posaconazolo, con conseguente aggiustamento della dose di sirolimus. Va notato che la relazione fra concentrazione minima e AUC di sirolimus varia durante la co-somministrazione di posaconazolo. Di conseguenza, le concentrazioni minime di sirolimus che rientrano all'interno dell'abituale range terapeutico possono tradursi in livelli al di sotto dello standard terapeutico. Pertanto, devono essere raggiunte le concentrazioni minime che rientrino nella parte superiore dell'usuale range terapeutico e si deve prestare attenzione a segni e sintomi clinici, parametri di laboratorio e biopsie dei tessuti.

#### *Ciclosporina*

In pazienti sottoposti a trapianto di cuore trattati stabilmente con ciclosporina, posaconazolo sospensione orale alla dose di 200 mg una volta al giorno ha aumentato le concentrazioni di ciclosporina richiedendo riduzioni della dose. In studi di efficacia clinica sono stati riportati casi di elevati livelli di ciclosporina che hanno provocato gravi reazioni avverse, compresa nefrotossicità ed un caso di leucoencefalopatia ad esito fatale. Prima di iniziare un trattamento con posaconazolo in pazienti che già assumono ciclosporina, la dose di ciclosporina deve essere ridotta (ad esempio a circa tre quarti della dose assunta). Successivamente, i livelli ematici di ciclosporina devono essere attentamente monitorati durante la co-somministrazione e all'interruzione del trattamento con posaconazolo, e se necessario la dose di ciclosporina deve essere aggiustata.

#### *Tacrolimus*

Posaconazolo ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di tacrolimus (0,05 mg/kg di peso corporeo in dose unica) del 121 % e del 358 %, rispettivamente. In studi di efficacia clinica sono state riportate interazioni clinicamente significative che hanno portato all'ospedalizzazione e/o all'interruzione di posaconazolo. Quando viene iniziato il trattamento con posaconazolo in pazienti già in trattamento

con tacrolimus, la dose di tacrolimus deve essere ridotta (ad esempio a circa un terzo della dose assunta). Successivamente, i livelli ematici di tacrolimus devono essere attentamente monitorati durante la co-somministrazione e subito dopo l'interruzione di posaconazolo, e se necessario la dose di tacrolimus deve essere aggiustata.

#### *Inibitori di HIV proteasi*

Poiché gli inibitori della proteasi dell' HIV sono substrati di CYP3A4, si prevede che posaconazolo aumenti i livelli plasmatici di questi agenti antiretrovirali. A seguito di co-somministrazione di posaconazolo sospensione orale (400 mg due volte al giorno) e atazanavir (300 mg una volta al giorno) per 7 giorni in soggetti sani, la  $C_{max}$  e l'AUC di atazanavir sono aumentate mediamente di 2,6 e 3,7 volte (range da 1,2 a 26 volte), rispettivamente. A seguito di co-somministrazione di posaconazolo sospensione orale (400 mg due volte al giorno) e atazanavir e ritonavir (300/100 mg una volta al giorno) per 7 giorni in soggetti sani, la  $C_{max}$  e l'AUC di atazanavir sono aumentate mediamente di 1,5 e 2,5 volte (range da 0,9 a 4,1 volte) rispettivamente. L'aggiunta di posaconazolo alla terapia con atazanavir o con atazanavir più ritonavir è stata associata ad un aumento dei livelli plasmatici di bilirubina. Durante la co-somministrazione con posaconazolo è raccomandato un frequente monitoraggio delle reazioni avverse e della tossicità correlate agli agenti antiretrovirali che sono substrati di CYP3A4.

#### *Midazolam e altre benzodiazepine metabolizzate da CYP3A4*

In uno studio condotto su volontari sani, posaconazolo sospensione orale (200 mg una volta al giorno per 10 giorni) ha aumentato l'esposizione (AUC) di midazolam somministrato per via endovenosa (0,05 mg/kg) dell'83 %. In un altro studio su volontari sani, la somministrazione di una dose ripetuta di posaconazolo sospensione orale (200 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di midazolam per via endovenosa (dose singola di 0,4 mg) mediamente di 1,3 e 4,6 volte (range da 1,7 a 6,4 volte) rispettivamente; posaconazolo sospensione orale 400 mg due volte al giorno per 7 giorni ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di midazolam per via endovenosa di 1,6 e 6,2 volte (range da 1,6 a 7,6 volte), rispettivamente. Entrambe le dosi di posaconazolo hanno aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di midazolam per via orale (dose orale singola di 2 mg) di 2,2 e 4,5 volte, rispettivamente. Inoltre, posaconazolo sospensione orale (200 mg o 400 mg) ha prolungato l'emivita terminale media di midazolam approssimativamente da 3-4 ore a 8-10 ore durante la co-somministrazione. A causa del rischio di una prolungata sedazione si raccomanda di prendere in considerazione aggiustamenti della dose nel caso in cui il posaconazolo venga co-somministrato con qualunque benzodiazepina metabolizzata attraverso CYP3A4 (ad esempio: midazolam, triazolam, alprazolam) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Calcio-antagonisti metabolizzati attraverso CYP3A4 (ad esempio, diltiazem, verapamil, nifedipina, nisoldipina)*

Durante la co-somministrazione con posaconazolo, si raccomanda un frequente monitoraggio delle reazioni avverse e della tossicità correlate ai calcio-antagonisti. Può essere richiesto un aggiustamento della dose dei calcio-antagonisti.

#### *Digossina*

La somministrazione di altri azolici è stata associata ad un aumento dei livelli di digossina. Pertanto, posaconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica di digossina e i livelli di digossina devono essere monitorati quando viene iniziato o interrotto il trattamento con posaconazolo.

#### *Sulfoniluree*

Le concentrazioni di glucosio sono diminuite in alcuni volontari sani quando glipizide è stata somministrata insieme a posaconazolo. Nei pazienti diabetici è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni di glucosio.

#### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono sufficienti informazioni sull'uso di posaconazolo in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Posaconazolo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre superi chiaramente il potenziale rischio per il feto.

### Allattamento

Posaconazolo è escreto nel latte di ratti che allattano (vedere paragrafo 5.3). L'escrezione di posaconazolo nel latte materno umano non è stata studiata. L'allattamento deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con posaconazolo.

### Fertilità

Posaconazolo non ha evidenziato effetti sulla fertilità nei ratti maschi a dosi fino a 180 mg/kg (3,4 volte superiore alla dose da 300 mg in compresse, in base alle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario nei pazienti) o ratti femmine a dosi fino a 45 mg/kg (2,6 volte superiore alla dose da 300 mg in compresse, in base alle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario nei pazienti). Non c'è esperienza clinica che valuti l'impatto di posaconazolo sulla fertilità nell'uomo.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Poiché con l'uso di posaconazolo sono state riportate alcune reazioni avverse (ad es. capogiro, sonnolenza, ecc.) che possono potenzialmente influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, è necessario prestare cautela.

## **4.8 Effetti indesiderati**

I dati relativi alla sicurezza derivano principalmente da studi con la sospensione orale.

La formulazione in compresse è stata studiata soltanto in pazienti con AML e MDS e in quelli dopo HSCT con o a rischio di malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD). La durata massima dell'esposizione alla formulazione in compresse è stata più breve rispetto alla sospensione orale. L'esposizione plasmatica derivante dalla formulazione in compresse è stata più alta di quella osservata con la sospensione orale. Non può essere esclusa un'incidenza più elevata di reazioni avverse.

### Riassunto del profilo di sicurezza

#### *Posaconazolo in compresse*

La sicurezza di posaconazolo in compresse è stata valutata in 230 pazienti arruolati nello studio clinico pilota. I pazienti sono stati arruolati in uno studio non-comparativo di farmacocinetica e di sicurezza di posaconazolo in compresse quando veniva somministrato come profilassi antifungina. I pazienti erano immunocompromessi con condizioni di base che comprendevano tumori maligni ematologici, neutropenia post-chemioterapia, GVHD e post HSCT. La terapia con posaconazolo è stata somministrata per una durata mediana di 28 giorni. Venti pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera di 200 mg e 210 pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera di 300 mg (a seguito della somministrazione di un dosaggio di due volte al giorno il Giorno 1 in ogni coorte).

#### *Sicurezza di posaconazolo compressa e sospensione orale*

La sicurezza di posaconazolo sospensione orale è stata valutata in > 2.400 pazienti e volontari sani arruolati negli studi clinici e dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse gravi correlate al trattamento riportate più frequentemente comprendevano nausea, vomito, diarrea, ipertensione e aumento della bilirubina.



La sicurezza di posaconazolo in compressa è stata valutata in 336 pazienti e volontari sani arruolati negli studi clinici. Il profilo di sicurezza delle compresse è stato simile a quello della sospensione orale.

#### Tabella delle reazioni avverse

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota.

**Tabella 2.** Reazioni avverse suddivise secondo sistema corporeo e frequenza\*

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Comune:	neutropenia
Non comune:	trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, infarto della milza
Raro:	sindrome uremica emolitica, porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, coagulopatia, emorragia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non comune:	reazione allergica
Raro:	reazione da ipersensibilità
<b>Patologie endocrine</b>	
Raro:	insufficienza surrenalica, diminuzione della gonadotropina sierica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune:	squilibrio elettrolitico, anoressia, diminuzione dell'appetito, ipopotassiemia, ipomagnesiemia
Non comune:	iperglicemia, ipoglicemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune:	sogni anormali, stato confusionale, disturbi del sonno
Raro:	disturbi psicotici, depressione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune:	parestesia, capogiro, sonnolenza, cefalea, disgeusia
Non comune:	convulsioni, neuropatia, ipoestesia, tremore, afasia, insonnia
Raro:	accidente cerebrovascolare, encefalopatia, neuropatia periferica, sincope
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune:	visione offuscata, fotofobia, acuità visiva ridotta
Raro:	diplopia, scotoma
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Raro:	deficit dell'udito

<b>Patologie cardiache</b> Non comune:  Raro:	sindrome del QT lungo <sup>§</sup> , elettrocardiogramma anormale <sup>§</sup> , palpitazioni, bradicardia, extrasistoli sopraventricolari, tachicardia torsione di punta, morte improvvisa, tachicardia ventricolare, arresto cardio-respiratorio, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio
<b>Patologie vascolari</b> Comune: Non comune: Raro:	ipertensione ipotensione, vasculite embolia polmonare, trombosi venosa profonda
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> Non comune:  Raro:	tosse, epistassi, singhiozzo, congestione nasale, dolore pleurítico, tachipnea  ipertensione polmonare, polmonite interstiziale, polmonite
<b>Disturbi gastrointestinali</b> Molto comune:  Comune:  Non comune:  Raro:	nausea  vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia, bocca secca, flatulenza, stipsi, fastidio anoretale  pancreatite, distensione addominale, enterite, fastidio epigastrico, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, edema della bocca  emorragia gastrointestinale, ileo
<b>Patologie epatobiliari</b> Comune:  Non comune:  Raro:	innalzamento dei valori di funzionalità epatica (innalzamento di ALTe AST, innalzamento di bilirubina, fosfatasi alcalina, GGT)  danno epatocellulare, epatite, ittero, epatomegalia, colestasi, tossicità epatica, funzionalità epatica anormale  insufficienza epatica, epatite colestatica, epatosplenomegalia, dolorabilità epatica, asterissi
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> Comune:  Non comune:  Raro:	eruzione cutanea, prurito  ulcerazione alla bocca, alopecia, dermatite, eritema, petecchie  sindrome di Stevens Johnson, eritema vescicolare
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>  Non comune:	dolore alla schiena, dolore al collo, dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità
<b>Patologie renali e urinarie</b> Non comune:  Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, aumento della creatinina sierica acidosi tubulare renale, nefrite interstiziale

<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b> Non comune: Raro:	disturbi mestruali dolore mammario
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> Comune: Non comune: Raro:	piressia (febbre), astenia, affaticamento edema, dolore, brividi, malessere, fastidio al torace, intolleranza al medicinale, senso di nervosismo, infiammazione delle mucose edema alla lingua, edema facciale
<b>Esami diagnostici</b> Non comune:	alterazione dei livelli di medicinale, diminuzione del fosforo ematico, radiografia del torace anormale

\* Sulla base delle reazioni avverse osservate con la sospensione orale, con le compresse gastroresistenti e con il concentrato per soluzione per infusione.

§ Vedere paragrafo 4.4.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Patologie epatobiliari*

Nel corso del monitoraggio post-marketing di posaconazolo sospensione orale, è stato riportato grave danno epatico con esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non c'è alcuna esperienza con il sovradosaggio di posaconazolo compresse.

Nel corso degli studi clinici, i pazienti che hanno ricevuto posaconazolo sospensione orale a dosi fino a 1.600 mg/die non hanno avuto reazioni avverse diverse da quelle riportate con i pazienti trattati a dosi più basse. Un sovradosaggio accidentale è stato riscontrato in un paziente che aveva assunto 1.200 mg di posaconazolo sospensione orale due volte al giorno per 3 giorni. Non sono state notate reazioni avverse dallo sperimentatore.

Posaconazolo non viene eliminato tramite emodialisi. Non è disponibile un trattamento speciale in caso di sovradosaggio con posaconazolo. Possono essere considerate cure di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, derivati del triazolo, codice ATC: J02AC04.

#### Meccanismo di azione

Posaconazolo inibisce l'enzima lanosterol 14 $\alpha$ -demetilasi (CYP51), che catalizza un passaggio essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo.

#### Microbiologia

Documento reso disponibile da AIFA il 19/05/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Posaconazolo ha dimostrato di essere attivo *in vitro* verso i seguenti microorganismi: *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida spp.* (*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* e specie di *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. I dati microbiologici suggeriscono che il posaconazolo è attivo verso *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; tuttavia i dati clinici sono al momento troppo limitati per stabilire l'efficacia di posaconazolo nei confronti di questi agenti.

### Resistenza

Sono stati identificati ceppi clinici isolati con diminuita sensibilità a posaconazolo. Il principale meccanismo di resistenza è l'acquisizione di sostituzioni nella proteina bersaglio, CYP51.

### Valori di cut-off epidemiologico (ECOFF) per *Aspergillus spp.*

I valori di ECOFF per posaconazolo, che distinguono la popolazione ceppo selvatico dagli isolati con resistenza acquisita, sono stati determinati tramite la metodologia EUCAST.

Valori EUCAST di ECOFF:

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

I valori di ECOFF non sono equivalenti ai breakpoint clinici.

### Breakpoint

EUCAST MIC breakpoint per posaconazolo [sensibile (S); resistente (R)]:

- *Aspergillus fumigatus*<sup>1,2</sup>: S ≤0,13 mg/l, R >0,25 mg/l
- *Aspergillus terreus*<sup>1,2</sup>: S ≤0,13 mg/l, R >0,25 mg/l
- *Candida albicans*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l

<sup>1</sup> Si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni di valle degli azoli nei pazienti trattati per infezione fungina.

<sup>2</sup> A patto che sia stata confermata un'adeguata esposizione al medicinale per mezzo del monitoraggio terapeutico dei medicinali (TDM).

Rimangono alcune incertezze riguardo ai valori di cut-off per le concentrazioni di posaconazolo che separano i pazienti con una elevata probabilità di successo clinico da quelli con una bassa probabilità di successo clinico. In qualche circostanza deve essere ricercata una concentrazione minima relativamente alta (ad es. pazienti con neutropenia persistente e grave, lesioni di grandi dimensioni o quelli con altre caratteristiche associate a un risultato clinico sfavorevole). Dati preclinici e clinici suggeriscono che questo valore deve essere > 1 mg/l allo stato stazionario. Per altri gruppi di pazienti può essere più accettabile una concentrazione minima minore più bassa. Per la profilassi è stata suggerita una concentrazione bersaglio > 0,7 mg/l (breakpoint clinici EUCAST per funghi v9.0).

Al momento non vi sono dati sufficienti per impostare breakpoint clinici per altre specie di *Candida* o *Aspergillus species*.

### Associazione con altri agenti antifungini

L'uso di terapie antifungine in associazione non dovrebbe ridurre l'efficacia né del posaconazolo né delle altre terapie; tuttavia, attualmente non vi sono evidenze cliniche che la terapia in associazione apporti un beneficio aggiuntivo.

### Esperienza clinica

### Riassunto dello studio di bridging su posaconazolo compresse

Lo studio 5615 è stato uno studio multicentrico non comparativo condotto al fine di valutare le proprietà farmacocinetiche, la sicurezza e la tollerabilità di posaconazolo compresse. Lo Studio 5615 è stato condotto in una popolazione di pazienti simile a quella precedentemente studiata nel programma clinico pilota su posaconazolo sospensione orale. I dati di farmacocinetica e di sicurezza forniti dallo Studio 5615 sono stati collegati con i dati esistenti (inclusi i dati di efficacia) per la sospensione orale.

La popolazione coinvolta comprendeva: 1) pazienti affetti da AML o MDS recentemente trattati con chemioterapia e che avevano sviluppato neutropenia significativa o per i quali era atteso lo sviluppo di neutropenia significativa oppure 2) pazienti con storia di HSCT sottoposti a terapia immunosoppressiva per la prevenzione o il trattamento di GVHD. Sono stati analizzati due diversi regimi posologici: 200 mg due volte al giorno il giorno 1, seguiti da 200 mg una volta al giorno nel periodo successivo (Parte 1A) e 300 mg due volte al giorno il giorno 1, seguiti da 300 mg una volta al giorno nel periodo successivo (Parte 1B e Parte 2).

Sono stati prelevati campioni farmacocinetici in serie il giorno 1 e allo stato stazionario il giorno 8 per tutti i soggetti coinvolti nella Parte 1 e per un sottogruppo di soggetti coinvolti nella Parte 2. Inoltre, sono stati prelevati alcuni campioni farmacocinetici in diversi giorni in condizioni di stato stazionario prima della somministrazione della dose successiva ( $C_{min}$ ) per una popolazione di soggetti più ampia. Sulla base delle concentrazioni  $C_{min}$  medie è stato possibile calcolare una concentrazione media prevista ( $Cav$ ) per 186 soggetti trattati con il regime da 300 mg. Le analisi di farmacocinetica in pazienti  $Cav$  hanno rilevato che l'81% dei soggetti trattati con 300 mg una volta al giorno raggiungeva la  $Cav$  prevista allo stato stazionario a concentrazioni comprese tra i 500 e i 2.500 ng/mL. Un soggetto (<1%) presentava una  $Cav$  predetta inferiore a 500 ng/mL e il 19% dei soggetti ha ottenuto una  $Cav$  prevista superiore a 2.500 ng/mL. I soggetti hanno raggiunto una  $Cav$  media prevista allo stato stazionario di 1.970 ng/mL.

Nella Tabella 3 vengono messe a confronto le esposizioni ( $Cav$ ) dopo la somministrazione di posaconazolo compresse e di posaconazolo sospensione orale a dosi terapeutiche nei pazienti, presentate come analisi per quartili. Le esposizioni dopo somministrazione di compresse sono generalmente più elevate rispetto alle esposizioni ottenute dopo la somministrazione di posaconazolo sospensione orale, ma sovrapponibili.

**Tabella 3.** Analisi per quartili della  $Cav$  in pazienti di studi pilota su posaconazolo compresse e sospensione orale

	<b>Posaconazolo compressa</b>	<b>Posaconazolo sospensione orale</b>		
	<b>Terapia profilattica per AML e HSCT Studio 5615</b>	<b>Terapia profilattica per GVHD Studio 316</b>	<b>Terapia profilattica per neutropenia Studio 1899</b>	<b>Terapia per aspergilloso invasiva Studio 0041</b>
	<b>300 mg una volta al giorno (300 mg due volte al giorno al giorno 1)*</b>	<b>200 mg tre volte al giorno</b>	<b>200 mg tre volte al giorno</b>	<b>200 mg quattro volte al giorno (in regime di ricovero) poi 400 mg due volte al giorno</b>
<b>Quartile</b>	<b>Range pCav (ng/mL)</b>	<b>Range Cav (ng/mL)</b>	<b>Range Cav (ng/mL)</b>	<b>Range Cav (ng/mL)</b>
<b>Q1</b>	442-1.223	22-557	90-322	55-277
<b>Q2</b>	1.240-1.710	557-915	322-490	290-544
<b>Q3</b>	1.719-2.291	915-1.563	490-734	550-861
<b>Q4</b>	2.304-9.523	1.563-3.650	734-2.200	877-2.010

pCav: Cav predetta  
Cav = concentrazione media misurata allo stato stazionario  
\*20 pazienti trattati con 200 mg una volta al giorno (200 mg due volte al giorno al giorno 1)

## Riassunto degli studi con posaconazolo sospensione orale

### *Aspergillosi invasiva*

Posaconazolo sospensione orale 800 mg/die in dosi separate è stato valutato per il trattamento dell'aspergillosi invasiva in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B (comprese le formulazioni liposomiali) o a itraconazolo o in pazienti che si sono dimostrati intolleranti a questi medicinali in uno studio non comparativo come terapia di salvataggio (Studio 0041). I risultati clinici sono stati confrontati con quelli derivanti da un'analisi retrospettiva condotta sulla documentazione clinica di un gruppo di controllo esterno. Il gruppo di controllo esterno includeva 86 pazienti trattati con la terapia disponibile (come detto sopra) per lo più nello stesso periodo e nei medesimi centri dei pazienti trattati con posaconazolo. La maggior parte dei casi di aspergillosi è stata considerata refrattaria alla precedente terapia sia nel gruppo posaconazolo (88 %) sia nel gruppo di controllo esterno (79 %).

Come mostrato nella Tabella 4, una risposta positiva (risoluzione completa o parziale) alla fine del trattamento è stata osservata nel 42 % dei pazienti trattati con posaconazolo in confronto al 26 % del gruppo di controllo esterno. Tuttavia, questo non è stato uno studio prospettico, controllato randomizzato e quindi tutti i confronti con il gruppo di controllo esterno devono essere valutati con cautela.

**Tabella 4.** Efficacia complessiva di posaconazolo sospensione orale alla fine del trattamento per aspergillosi invasiva in confronto a un gruppo di controllo esterno

	Posaconazolo sospensione orale	Gruppo esterno di controllo
Risposta complessiva	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Successo per specie</b> Tutte confermate all'analisi micologica <i>Aspergillus spp.</i> <sup>1</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

<sup>1</sup> Include altre specie meno comuni o sconosciute

### *Fusarium spp.*

11 pazienti su 24 con accertata o probabile fusariosi sono stati trattati con successo con posaconazolo sospensione orale 800 mg/die in dosi separate per una mediana di 124 giorni e fino a un massimo di 212 giorni. Su diciotto pazienti che si sono dimostrati intolleranti o hanno avuto infezioni refrattarie ad amfotericina B o itraconazolo, sette pazienti sono stati classificati come responder.

### *Cromoblastomicosi/Micetoma*

pazienti 9 su 11 sono stati trattati con successo con posaconazolo sospensione orale 800 mg/die in dosi separate per una mediana di 268 giorni e fino a un massimo di 377 giorni. Cinque di questi pazienti avevano cromoblastomicosi causata da *Fonsecaea pedrosoi* e 4 avevano micetoma, per lo più causato da *Madurella spp.*

### *Coccidioidomicosi*

11 pazienti su 16 sono stati trattati con successo (risoluzione completa o parziale alla fine del trattamento dei segni e sintomi presenti al basale) con posaconazolo sospensione orale 800 mg/die in dosi separate per una mediana di 296 giorni e fino a un massimo di 460 giorni.

### *Profilassi di Infezioni Fungine Invasive (IFI) (Studi 316 e 1899)*

Due studi randomizzati e controllati di profilassi sono stati condotti in pazienti ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive.

Lo Studio 316 era uno studio randomizzato in doppio cieco condotto su pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche con malattia del trapianto verso l'ospite (graft-versus- host disease, GVHD) trattati con posaconazolo sospensione orale (200 mg tre volte al

giorno) rispetto a fluconazolo in capsule (400 mg una volta al giorno). L'endpoint primario di efficacia era l'incidenza di IFI provate/probabili 16 settimane dopo la randomizzazione, determinata in cieco da un gruppo esterno indipendente di esperti.

Un endpoint chiave secondario era l'incidenza di IFI provate/probabili durante il periodo di trattamento (dalla prima all'ultima dose del medicinale in studio + 7 giorni). All'inizio dello studio, la maggioranza dei pazienti inclusi (377/600, [63 %]) era affetta da GVHD acuta di grado 2 o 3 oppure cronica estensiva (195/600, [32,5 %]). La durata media della terapia è stata di 80 giorni per posaconazolo e di 77 giorni per fluconazolo.

Lo Studio 1899 era uno studio randomizzato, con valutatore in cieco condotto su pazienti neutropenici in corso di chemioterapia citotossica per leucemia mieloblastica acuta o sindromi mielodisplastiche che valutava l'utilizzo di posaconazolo sospensione orale (200 mg tre volte al giorno) rispetto a fluconazolo sospensione (400 mg una volta al giorno) oppure a itraconazolo soluzione orale (200 mg due volte al giorno). L'endpoint primario di efficacia era l'incidenza di IFI provate/probabili durante il periodo di trattamento, determinata in cieco da un gruppo esterno indipendente di esperti. Un endpoint chiave secondario era l'incidenza di IFI provate/probabili 100 giorni dopo la randomizzazione. La condizione di base più comune è stata una nuova diagnosi di leucemia mieloblastica acuta (435/602, [72 %]). La durata media della terapia è stata di 29 giorni per posaconazolo e 25 giorni per fluconazolo/itraconazolo.

In entrambi gli studi di profilassi, l'infezione intercorrente più comunemente riscontrata è stata l'aspergillosi. Vedere le Tabelle 5 e 6 per i risultati di entrambi gli studi. Sono state riscontrate meno infezioni intercorrenti da *Aspergillus* nei pazienti trattati con posaconazolo rispetto ai controlli.

**Tabella 5.** Risultati dagli studi clinici nella profilassi di infezioni fungine invasive

Studio	Posaconazolo sospensione orale	Controllo <sup>a</sup>	Valore P
<b>Percentuale (%) di pazienti con IFI provate/probabili</b>			
<b>Periodo di trattamento<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>Periodo di tempo prefissato<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 = fluconazolo; ITZ = itraconazolo; POS = posaconazolo.

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

b: Nello studio 1899: periodo che va dalla randomizzazione all'ultima dose del medicinale in studio più 7 giorni; nello studio 316: periodo dalla prima all'ultima dose del medicinale in studio più 7 giorni.

c: Nello studio 1899: periodo dalla randomizzazione a 100 giorni dopo la randomizzazione; nello studio 316: periodo dal basale a 111 giorni post-basale.

d: Tutti randomizzati

e: Tutti trattati

**Tabella 6.** Risultati degli studi clinici nella profilassi di infezioni fungine invasive

Studio	Posaconazolo sospensione orale	Controllo <sup>a</sup>
<b>Percentuale (%) di pazienti con Aspergillosi provata/probabile</b>		
<b>Periodo di trattamento<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>Periodo di tempo prefissato<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 = fluconazolo; ITZ = itraconazolo; POS = posaconazolo.

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

b: Nello studio 1899: periodo dalla randomizzazione all'ultima dose del medicinale in studio più 7 giorni; nello studio 316: periodo dalla prima all'ultima dose del medicinale in studio più 7 giorni.

c: Nello studio 1899: periodo dalla randomizzazione a 100 giorni dopo la randomizzazione; nello studio 316: periodo dal basale a 111 giorni post-basale.

d: Tutti randomizzati

e: Tutti trattati

Nello Studio 1899 è stata osservata una significativa diminuzione di tutte le cause di mortalità a favore di posaconazolo [POS 49/304 (16 %) rispetto a FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Sulla base di stime di Kaplan-Meier, la probabilità di sopravvivenza fino al giorno 100 dopo la randomizzazione era significativamente più alta per i pazienti che assumevano posaconazolo; questo beneficio di sopravvivenza è stato dimostrato quando l'analisi ha preso in considerazione tutte le cause di mortalità (P= 0,0354) così come i decessi correlati ad IFI (P= 0,0209).

La mortalità globale nello Studio 316 è stata simile (POS, 25 %; FLU, 28 %); tuttavia la percentuale di decessi correlati ad IFI è stata significativamente inferiore nel gruppo POS (4/301) rispetto al gruppo FLU (12/299; P= 0,0413).

#### Popolazione pediatrica

Non c'è alcuna esperienza pediatrica per il posaconazolo in compresse.

Sedici pazienti di età compresa tra 8 e 17 anni sono stati trattati con posaconazolo sospensione orale 800 mg al giorno in uno studio per le infezioni fungine invasive. Sulla base dei dati disponibili per 16 di questi pazienti pediatrici, il profilo di sicurezza sembra essere simile a quello dei pazienti di età ≥ 18 anni.

Inoltre, dodici pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni hanno ricevuto posaconazolo sospensione orale 600 mg al giorno come profilassi di infezioni fungine invasive (Studi 316 e 1899). Il profilo di sicurezza in questi pazienti di età < 18 anni sembra simile al profilo di sicurezza osservato negli adulti. Sulla base di dati di farmacocinetica ottenuti in 10 di questi pazienti pediatrici, il profilo di farmacocinetica sembra essere simile a quello dei pazienti di età ≥ 18 anni.

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia in pazienti pediatrici al di sotto dei 18 anni di età.

#### Valutazione elettrocardiografica

ECG multipli sono stati eseguiti a tempi corrispondenti, nell'arco di 12 ore, prima e durante la somministrazione di posaconazolo sospensione orale (400 mg due volte al giorno con pasti ad alto contenuto di grassi) in 173 volontari sani maschi e femmine di età compresa fra 18 e 85 anni. Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti nell'intervallo QTc medio (Fridericia) rispetto al basale.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 19/05/2023

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*



È stata osservata una correlazione tra l'esposizione totale al medicinale divisa per la MIC (AUC/MIC) e il risultato clinico. Il rapporto critico per i soggetti con infezioni da *Aspergillus* è risultato ~200. È particolarmente importante cercare di garantire il raggiungimento dei livelli plasmatici massimi nei pazienti con infezione da *Aspergillus* (vedere paragrafi 4.2 e 5.2 per i regimi di dosaggio raccomandati).

#### Assorbimento

Posaconazolo in compresse viene assorbito con un  $t_{max}$  mediano da 4 a 5 ore e mostra una farmacocinetica proporzionale alla dose dopo dosaggio singolo o multiplo fino a 300 mg.

A seguito della somministrazione di una dose singola di 300 mg di posaconazolo in compresse dopo un pasto ricco di grassi a volontari sani, l' $AUC_{0-72\text{ ore}}$  e la  $C_{max}$  erano più alte rispetto alla somministrazione in condizione di digiuno (rispettivamente 51 % e 16 % per  $AUC_{0-72\text{ ore}}$  e  $C_{max}$ ).

Le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo successive alla somministrazione di posaconazolo compresse possono aumentare con il passare del tempo in alcuni pazienti. Non è completamente nota la ragione di questa tempo-dipendenza.

#### Distribuzione

Posaconazolo, dopo la somministrazione della compressa, ha un volume apparente di distribuzione medio di 394 litri (42 %), con un range compreso tra 294-583 litri negli studi in volontari sani. Posaconazolo è altamente legato alle proteine (> 98 %), principalmente all'albumina sierica.

#### Biotrasformazione

Posaconazolo non ha nessun metabolita principale circolante ed è improbabile che le sue concentrazioni vengano alterate dagli inibitori degli enzimi CYP450. Fra i metaboliti circolanti, la maggioranza sono coniugati glucuronati di posaconazolo con solo minime quantità di metaboliti ossidati (CYP450 indiretto). I metaboliti escreti nelle urine e nelle feci sono stimati essere circa il 17 % della dose radiomarcata somministrata.

#### Eliminazione

Posaconazolo dopo somministrazione delle compresse, viene eliminato lentamente con un'emivita media ( $t_{1/2}$ ) di 29 ore (con un range da 26 a 31 ore) e una clearance apparente media con range da 7,5 a 11 l/ora. Dopo la somministrazione di  $^{14}\text{C}$ -posaconazolo, la radioattività è stata ritrovata principalmente nelle feci (77 % della dose marcata) con il principale componente presente come composto madre (66 % della dose radiomarcata). La clearance renale è una via di eliminazione minore, con il 14 % della dose radiomarcata escretata nelle urine (< 0,2 % della dose radiomarcata è composto madre). Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro il giorno 6 alla dose di 300 mg (una volta al giorno dopo dose di carico due volte al giorno al giorno 1).

#### Farmacocinetica nelle popolazioni speciali

##### *Bambini (< 18 anni)*

Non c'è alcuna esperienza pediatrica con il posaconazolo in compresse.

La farmacocinetica di posaconazolo sospensione orale è stata valutata in pazienti pediatriche.

A seguito della somministrazione di 800 mg al giorno di posaconazolo sospensione orale a dosi divise per il trattamento di infezioni fungine invasive, le minime concentrazioni plasmatiche medie ottenute in 12 pazienti di età compresa fra 8 e 17 anni (776 ng/mL) sono state simili a quelle ottenute in 194 pazienti di età compresa fra 18 e 64 anni (817 ng/mL). Non sono disponibili dati di farmacocinetica relativi a pazienti pediatriche con meno di 8 anni di età. Allo stesso modo, negli studi di profilassi, la concentrazione media ( $C_{av}$ ) di posaconazolo allo stato stazionario in dieci adolescenti (13 - 17 anni) era paragonabile alla  $C_{av}$  osservata negli adulti (età  $\geq 18$  anni).

##### *Sesso*

La farmacocinetica di posaconazolo in compresse è comparabile in uomini e donne.

##### *Anziani*

La farmacocinetica di posaconazolo in compresse è comparabile in soggetti giovani e anziani. Nel complesso non sono state osservate differenze riguardo alla sicurezza tra pazienti geriatrici e pazienti più giovani; pertanto, non è raccomandato alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti geriatrici.

#### *Razza*

Ci sono dati insufficienti tra le differenze di razza con posaconazolo in compresse.

È stata rilevata una leggera diminuzione (16 %) nella AUC e nella  $C_{max}$  di posaconazolo sospensione orale in soggetti neri rispetto a soggetti caucasici. Tuttavia, il profilo di sicurezza di posaconazolo nei soggetti neri e caucasici è risultato simile.

#### *Peso*

I modelli di farmacocinetica con la formulazione orale in compresse suggeriscono che i pazienti con un peso superiore ai 120 kg possono avere una esposizione al posaconazolo più bassa. Pertanto, si suggerisce di monitorare attentamente l'insorgenza di infezioni fungine intercorrenti in pazienti che pesano più di 120 kg.

I pazienti, che ricevono posaconazolo dopo HSCT, che hanno un basso peso corporeo (< 60 kg), sono maggiormente suscettibili ad aumenti della concentrazione plasmatica di posaconazolo e dovrebbero essere attentamente monitorati per eventi avversi.

#### *Compromissione renale*

La compromissione renale lieve e moderata ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) non ha mostrato di produrre effetti sulla farmacocinetica di posaconazolo, a seguito di somministrazione di una dose singola di posaconazolo sospensione orale; non si rende pertanto necessario un aggiustamento del dosaggio. In soggetti con grave compromissione renale ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'AUC di posaconazolo è risultata estremamente variabile [ $> 96$  % CV (coefficiente di varianza)] in confronto ad altri gruppi con compromissione renale [ $< 40$  % CV]. Tuttavia, poiché posaconazolo non viene eliminato significativamente per via renale, non ci si aspetta che la compromissione renale grave abbia un effetto sulla farmacocinetica di posaconazolo e non si raccomanda un aggiustamento del dosaggio. Posaconazolo non viene eliminato tramite emodialisi.

Raccomandazioni simili si applicano al posaconazolo in compresse; tuttavia non è stato effettuato uno studio specifico con il posaconazolo in compresse.

#### *Compromissione epatica*

Dopo una dose singola di 400 mg di posaconazolo sospensione orale a pazienti (sei per gruppo) con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A), moderata (Child-Pugh Classe B) o grave (Child-Pugh Classe C), l'AUC media è stata da 1,3 a 1,6 volte più alta in confronto a quella dei corrispondenti soggetti di controllo con funzionalità epatica normale. Le concentrazioni libere non sono state determinate e non può essere escluso che ci sia un aumento più ampio dell'esposizione a posaconazolo libero, rispetto all'aumento del 60 % osservato nell'AUC totale. L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è stata prolungata da circa 27 ore a ~ 43 ore nei rispettivi gruppi. Non è richiesto un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica da lieve a grave ma si consiglia cautela a causa del possibile aumento dell'esposizione plasmatica.

Raccomandazioni simili valgono per posaconazolo in compresse; tuttavia non è stato condotto uno studio specifico con il posaconazolo in compresse.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Come osservato con altri agenti antifungini azolici, in studi di tossicità a dosi ripetute di posaconazolo sono stati osservati effetti correlati all'inibizione della sintesi dell'ormone steroideo. Effetti di soppressione surrenale sono stati osservati in studi di tossicità in ratti e cani a livelli di esposizione uguali o superiori a quelli ottenuti nell'uomo a dosi terapeutiche.

Fosfolipidosi neuronale si è verificata in cani trattati per  $\geq 3$  mesi a livelli di esposizione sistemica più bassi rispetto a quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo. Questo fenomeno non è stato osservato

in scimmie trattate per un anno. In studi di neurotossicità a dodici mesi in cani e scimmie, non sono stati osservati effetti funzionali sul sistema nervoso centrale o periferico a livelli di esposizione sistemica superiori a quelli raggiunti clinicamente.

In uno studio di 2 anni nei ratti è stata osservata fosfolipidosi polmonare che ha provocato dilatazione e ostruzione degli alveoli. Questi fenomeni non sono necessariamente indicativi di potenziali variazioni funzionali nell'uomo.

Non sono stati osservati effetti sugli elettrocardiogrammi, compresi intervalli QT e QTc, in uno studio farmacologico di sicurezza a dosi ripetute nelle scimmie a livelli di concentrazioni plasmatiche massime 8,5 volte maggiori rispetto a quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo. L'ecocardiografia non ha rilevato indicazione di scompenso cardiaco in uno studio farmacologico di sicurezza con somministrazioni ripetute nei ratti ad un livello di esposizione sistemica 2,1 volte maggiore di quello raggiunto in terapia. Un aumento della pressione sanguigna sistolica e arteriosa (fino a 29 mm-Hg) è stato osservato in ratti e scimmie a livelli di esposizione sistemica 2,1 volte e 8,5 volte maggiori, rispettivamente, rispetto a quelli raggiunti a dosi terapeutiche nell'uomo.

Sono stati condotti studi sulla riproduzione e sullo sviluppo peri- e postnatale nei ratti. A livelli di esposizione più bassi di quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo, posaconazolo ha causato modifiche dello scheletro e malformazioni, distocia, aumento del periodo di gestazione, riduzione della dimensione media della nidata e della vitalità postnatale. Nei conigli, posaconazolo si è rivelato embriotossico a livelli di esposizione maggiori di quelli ottenuti a dosi terapeutiche. Come osservato con altri agenti antifungini azolici, questi effetti sulla riproduzione sono stati considerati causati da un effetto del trattamento sulla steroidogenesi.

Posaconazolo non si è dimostrato genotossico in studi *in vitro* ed *in vivo*. Studi di carcinogenesi non hanno evidenziato particolari rischi per gli esseri umani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Copolimero di acido metacrilico e di etil acrilato (1:1) (Tipo B)

Trietil citrato

Xilitolo

Idrossipropilcellulosa

Propil gallato

Cellulosa microcristallina

Silice colloidale anidra

Croscarmellosa sodica

Sodio stearil fumarato

#### Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco

Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono disponibili in blister Al-Al – confezioni da 24 o 96 compresse gastroresistenti in blister non perforati e da 24 x 1 e 96 x 1 compresse in blister perforati a dose unitaria.

Blisters PVC/ PCTFE-Al bianco opaco – confezioni da 24 o 96 compresse gastroresistenti in blister non perforati e da 24 x 1 e 96 x 1 compresse in blister perforati a dose unitaria.

Blisters PVC/PE PVdC-Al bianco opaco – confezioni da 24 o 96 compresse gastroresistenti in blister non perforati e da 24 x 1 e 96 x 1 compresse in blister perforati a dose unitaria.

Flaconi in HDPE con tappo in polipropilene - 60 compresse gastroresistenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani 20,  
20124 Milano

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

047335017-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 24 Compresse In Blister Al/Al

047335029-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 96 Compresse In Blister Al/Al

047335031-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 24 Compresse In Blister Pvc/Pctfe-Al

047335043-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 96 Compresse In Blister Pvc/Pctfe-Al

047335056-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 24 Compresse In Blister Pvc/Pe/PvdcAl

047 335068-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 96 Compresse In Blister Pvc/Pe/PvdcAl

047335070-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 24 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Al

0473 35082-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 96 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Al

047335094-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 24 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pctfe-Al

047335106-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 96 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pctfe-Al

047335118-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 24 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pe/Pvdc-Al

047335120-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 96 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pe/Pvdc-AI

047335132-" 100 Mg Compresse Gastroresistenti" 60 Compresse In Flacone Hdpe

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco