

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Posaconazole Fresenius Kabi 100 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 100 mg di posaconazolo.

Eccipiente con effetto noto:

Lattosio monoidrato 80,0 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa rivestita a forma di capsula di colore giallo biconvessa, lunga circa 19,9 mm con impresso "P100" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse gastroresistenti di Posaconazolo Fresenius Kabi sono indicate 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 ad 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 dosi terapeutiche di una terapia antifungina efficace.

Le compresse gastroresistenti di Posoconazolo Fresenius Kabi da 100 mg sono indicate 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Non intercambiabilità tra compresse di Posoconazolo e sospensione orale di Posoconazolo.

La compressa e la sospensione orale non vanno usate in modo intercambiabile a causa delle differenze

tra queste due formulazioni per 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

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

La dose raccomandata è indicata nella Tabella 1.

Tabella 1. Dose raccomandata in base all'indicazione

Indicazione	Dose e durata della terapia (Vedere paragrafo 5.2)
Infezioni fungine invasive refrattarie (IFI)/pazienti con IFI intolleranti alla prima linea di trattamento	La 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 con o senza cibo. La durata della terapia deve essere basata sulla gravità della malattia di base, sulla guarigione dalla immunosoppressione e sulla risposta clinica.
Profilassi delle infezioni fungine invasive	La 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 con o senza cibo. La durata della terapia deve essere basata sulla guarigione dalla neutropenia o dalla immunosoppressione. Nei pazienti con leucemia mieloide acuta o sindromi mielodisplastiche, la profilassi con posoconazolo 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 ³ .

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è atteso un effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di posaconazolo e non è raccomandato 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 la necessità di 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 con meno di 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati 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 da 100 mg di Posoconazolo Fresenius Kabi possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Il cibo non interferisce sulla biodisponibilità delle compresse gastroresistenti di Posoconazolo Fresenius Kabi da 100 mg. 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 di CYP3A4 quali terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone, 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 il Posoconazolo 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. Sono state riportate raramente reazioni epatiche più gravi con esito fatale.

Il Posoconazolo deve essere usato con cautela nei 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 Posoconazolo, 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 sono corrispondenti con lo sviluppo della malattia epatica deve essere presa in considerazione l'interruzione di Posoconazolo.

Prolungamento dell'intervallo QTc

Alcuni azolici sono stati associati ad un prolungamento dell'intervallo QTc. Il Posoconazolo non deve essere somministrato con medicinali che sono substrati per CYP3A4 e che sono noti per il loro effetto di prolungare l'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Il Posoconazolo 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 rifampicina (rifampicina, rifabutina), alcuni anticonvulsivanti (fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, 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 delle compresse di posaconazolo possono aumentare con il passare del tempo (vedere paragrafo 5.2). I dati di sicurezza ottenuti ai massimi livelli di esposizione con compresse di posaconazolo sono al momento limitati.

Disfunzioni gastrointestinali

Nei pazienti con grave disfunzione gastrointestinale (come la diarrea grave) i dati farmacocinetici sono limitati. I pazienti con diarrea grave o vomito devono essere mantenuti sotto stretto controllo medico per l'eventuale insorgenza di infezioni fungine intercorrenti.

Lattosio:

Le compresse gastroresistenti di Posaconazole Fresenius Kabi da 100 mg contengono 80,0 mg di lattosio monoidrato per ogni compressa. I pazienti con problemi ereditari di intolleranza al galattosio, mancanza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale

Sodio:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su posaconazolo

Il Posaconazolo viene metabolizzato tramite la glucuronazione dell'UDP (enzimi di fase 2) ed *in vitro* è un substrato della proteina di efflusso della p-glicoproteina (P-gp). 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 H₂ e inibitori della pompa protonica

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti quando le compresse di posaconazolo sono usate in concomitanza con antiacidi, antagonisti del recettore H₂ 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 H₂ 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 consubstrati 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, 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 può 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 dell'ergot

Posaconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica degli alcaloidi dell'ergot (ergotamina e diidroergotamina), 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 rabdomiolisi (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.

Rifabutina

Posaconazolo ha aumentato la C_{max} e l'AUC di rifabutina del 31% e 72%, rispettivamente. L'uso concomitante di posaconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio (vedere anche sopra per quanto riguarda gli effetti di rifabutina 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 rifabutina (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 alla sospensione 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 la sospensione 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 la sospensione 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; 400 mg di posaconazolo sospensione orale 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. Per questo motivo, 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 gliipizide è stata somministrata insieme a posaconazolo. Nei pazienti diabetici è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni di glucosio.

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione 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 45mg/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 LMA e SMD 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 posaconazole in 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 (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse suddivise secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza riportate negli studi clinici e/o nell'uso post-marketing*

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	neutropenia
Non comune:	trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, infarto della milza
Raro:	Sindrome uremica emolitica, porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, coagulopatia, emorragia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Reazione allergica
Raro:	Reazione di ipersensibilità
Patologie endocrine	
Raro:	insufficienza surrenalica, diminuzione della gonadotropina sierica
Non nota:	pseudoaldosteronismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune:	squilibro elettrolitico, anoressia, diminuzione dell'appetito, ipopotassiemia, ipomagnesiemia
Non comune:	iperglicemia, ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	
Non comune:	sogni anormali, stato confusionale, disturbi del sonno,
Raro:	disturbi psicotici, depressione
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	parestesia, capogiro, sonnolenza, cefalea, disgeusia
Non comune:	convulsioni, neuropatia, ipoestesia, tremore, afasia, insonnia
Raro:	accidente cerebrovascolare, encefalopatia, neuropatia periferica, sincope
Patologie dell'occhio	
Non comune:	visione offuscata, fotofobia, acuità visiva ridotta
Raro:	diplopia, scotoma
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Raro:	deficit dell'udito
Patologie cardiache	
Non comune:	sindrome del QT lungo, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni, bradicardia, extrasistoli sopraventricolari, tachicardia
Raro:	torsione di punta, morte improvvisa, tachicardia ventricolare, arresto cardio-respiratorio, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio
Patologie vascolari	
Comune:	ipertensione
Non comune:	ipotensione, vasculite
Raro :	embolia polmonare, trombosi venosa profonda

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Non comune: Raro:	tosse, epistassi, singhiozzo, congestione nasale, dolore pleurítico, tachipnea ipertensione polmonare, polmonite interstiziale, polmonite
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	nausea vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia, bocca secca, flatulenza, stipsi, fastidio anorettale pancreatite, distensione addominale, enterite, fastidio epigastrico, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, edema della bocca emorragia gastrointestinale, ileo
Patologie epatobiliari Comune: Non comune: Raro:	test di funzionalità epatica elevati (aumenti di ALT, 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
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune: Non comune: Raro:	eruzione cutanea, prurito ulcerazione alla bocca, alopecia, dermatite, eritema, petecchie sindrome di Stevens Johnson, eritema vescicolare
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Non comune:	dolore alla schiena, dolore al collo, dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie Non comune: Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, aumento della creatinina sierica acidosi tubulare renale, nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Non comune: Raro:	disturbi mestruali dolore mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione 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
Esami diagnostici 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 riportato 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Microbiologia

Posaconazolo ha dimostrato di essere attivo in vitro verso i seguenti microrganismi: *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 breakpoints clinici.

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 della compressa sono generalmente superiori, ma sovrapponibili rispetto alle esposizioni ottenute dopo la somministrazione di posaconazolo sospensione orale.

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

	Posaconazolo compresse	Posaconazolo sospensione orale		
	Profilassi in LMA e HSCT Studio 5615	Profilassi in GVHD Studio 316	Profilassi in neutropenia Studio 1899	Trattamento aspergilloso invasiva Studio 0041
	300 mg una volta al giorno (300 mg due volte al giorno al giorno 1)*	200 mg tre volte al giorno	200 mg tre volte al giorno	200 mg quattro volte al giorno (in regime di ricovero) poi 400 mg due volte al giorno
Quartile	Range pCav (ng/mL)	Range Cav (ng/mL)	Range Cav (ng/mL)	Range Cav (ng/mL)
Q1	442 – 1.223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1.240 – 1.710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1.719 – 2.291	915 – 1.563	490 – 734	550 – 861
Q4	2.304 – 9.523	1.563 – 3.650	734 – 2.200	877 – 2.010
pCav: Cav prevista Cav = concentrazione media misurata allo stato stazionario * pazienti trattati con 200 mg una volta al giorno (200mg due volte al giorno al giorno 1)				

Riassunto degli studi con posaconazole sospensione orale Aspergilloso invasiva

Posaconazolo sospensione orale 800mg/die in dosi separate è stato valutato per il trattamento dell'aspergilloso 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 aspergilloso 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 posaconazole sospensione orale alla fine del trattamento per aspergilloso invasiva in confronto a un gruppo di controllo esterno

	Posaconazolo sospensione orale		Gruppo di controllo esterno	
Risposta complessiva	45/107 (42 %)		22/86 (26 %)	
Successo per specie				
Tutte confermate all'analisi micologica				
<i>Aspergillus</i> spp. ¹	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 %)

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

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.

Il cibo non influisce sulla biodisponibilità di Posaconazolo Fresenius Kabi 100 mg compresse gastroresistenti. Nello studio di bioequivalenza condotto su Posaconazolo Fresenius Kabi 100 mg compresse gastroresistenti non c'è stata un'influenza significativa del cibo. Il confronto tra i parametri C_{max} e AUC di Posaconazolo Fresenius Kabi 100 mg compresse gastroresistenti somministrate in condizioni di digiuno e alimentazione, ha rivelato un elevato livello di somiglianza e concludendo, la bioequivalenza a digiuno e in condizioni di alimentazione.

In alcuni pazienti, le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo successive alla somministrazione di posaconazolo compresse possono aumentare con il passare del tempo. 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

A seguito della somministrazione delle compresse, il posaconazolo 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 ¹⁴C-posaconazolo, la radioattività è stata ritrovata principalmente nelle feci (77% della dose marcata) con il principale componente presente come composto originario (66% della dose radiomarcata). La clearance renale è una via di eliminazione minore, con il 14% della dose radiomarcata escreta nelle urine (il composto originario è <0,2% della dose radiomarcata). 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 (con meno di 18 anni)

Non ci sono dati disponibili per posaconazolo compresse nella popolazione pediatrica.

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) erano 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 di età inferiore a 8 anni. 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 ≥ 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 geriatriche e pazienti più giovani; pertanto, non è raccomandato alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti geriatriche.

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 devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza di eventi avversi.

Compromissione renale

La compromissione renale lieve e moderata ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$) 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 ($n=6$, $Cl_{cr} < 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$), 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 ≥ 3 mesi a livelli di esposizione sistemica più bassi rispetto a quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo. Questo 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 29mm-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 nidiata 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

Ipromellosa acetato succinato

Ipromellosa

Amido di mais

Silice colloidale anidra

Croscarmellosa Sodica

Lattosio Granulo (Lattosio Monoidrato Spray Essiccato)

Cellulosa microcristallina silicizzata

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Stearato di magnesio

Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato

Titanio diossido (E171)

Macrogol
Talco
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

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 gastroresistenti di Posaconazolo Fresenius Kabi 100 mg sono confezionate in blister di alluminio PVC/PE/PVDC.

Le compresse gastroresistenti di Posaconazolo Fresenius Kabi 100 mg sono confezionate in blister in astucci da 24 o 96 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Fresenius Kabi Italia S.r.l.
Via Camagre, 41
37063 Isola della Scala – Verona

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

048411019 – “100 mg compresse gastroresistenti” 24 compresse in blister Pvc/Pe/Pvdc-Al
048411021 - “100 mg compresse gastroresistenti” 96 compresse in blister Pvc/Pe/Pvdc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO