

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Posaconazolo AHCL 40 mg/mL sospensione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di sospensione orale contiene 40 mg di posaconazolo.

### Eccipiente(i) con effetti noti:

Questo medicinale contiene approssimativamente 1,75 g di glucosio ogni 5 mL di sospensione.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale

Sospensione fluida bianca-biancastra.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Posaconazolo AHCL 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;
- Candidiasi orofaringea: come terapia di prima linea in pazienti con malattia grave o immunocompromessi, in cui ci si aspetta scarsa risposta ad una terapia topica.

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.

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

- Pazienti in chemioterapia per induzione della remissione di leucemia mieloblastica acuta (AML) o sindromi mielodisplastiche (MDS) per le quali si prevede una neutropenia prolungata e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive;
- Pazienti 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

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

Sono disponibili altri medicinali contenenti posaconazolo in compressa gastroresistente da 100 mg e in concentrato per soluzione per infusione da 300 mg.

#### **Non intercambiabilità tra PosaconazoloAHCL sospensione orale e Posaconazolo compresse**

La sospensione orale e la compressa di altri medicinali contenenti posaconazolo non vanno usate in modo intercambiabile a causa delle differenze tra queste due formulazioni nella frequenza della somministrazione, nella somministrazione con il cibo e nella concentrazione di farmaco nel plasma che viene raggiunta. Pertanto, devono essere seguite le specifiche raccomandazioni sulla dose per ogni formulazione.

Le compresse sono la formulazione preferita per ottimizzare le concentrazioni plasmatiche e in genere forniscono esposizioni plasmatiche al farmaco più elevate rispetto alla sospensione orale.

#### Posologia

La dose raccomandata di PosaconazoloAHCL 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	200 mg (5 mL) quattro volte al giorno. In alternativa, i pazienti che riescono a tollerare il cibo o un integratore alimentare possono assumere 400 mg (10 mL) due volte al giorno durante o immediatamente dopo l'assunzione di cibo o di un integratore alimentare. La durata della terapia deve essere basata sulla gravità della malattia di base del paziente, sulla guarigione dalla immunosoppressione e sulla risposta clinica.
Candidiasi orofaringea	La dose di carico è di 200 mg (5 mL) una volta al giorno il primo giorno, seguita da 100 mg (2,5 mL) una volta al giorno per 13 giorni. Ciascuna dose deve essere somministrata durante o immediatamente dopo l'assunzione di cibo o di un integratore alimentare in pazienti che non possono tollerare il cibo, per aumentare l'assorbimento orale ed assicurare una adeguata esposizione al medicinale.
Profilassi di infezioni fungine invasive	200 mg (5 mL) tre volte al giorno. Ciascuna dose deve essere somministrata durante o immediatamente dopo l'assunzione di cibo o di un integratore alimentare, in pazienti che non possono tollerare il cibo, per aumentare l'assorbimento orale ed assicurare una adeguata esposizione al medicinale. La durata della terapia deve essere basata sulla guarigione dalla neutropenia o dalla immunosoppressione. In pazienti con leucemia mieloblastica acuta o sindromi mielodisplastiche, la profilassi 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

##### *Insufficienza renale*

Non è atteso che l'insufficienza renale modifichi la farmacocinetica di posaconazolo e non è raccomandato alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Insufficienza epatica*

I dati limitati sull'effetto dell'insufficienza 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 e negli adolescenti di età inferiore a 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.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale

La sospensione orale di PosaconazoloAHCL deve essere agitata bene prima dell'uso. Agitare energicamente per almeno 10 minuti i flaconi in cui è visibile il sedimento.

Per l'uso nel trattamento primario dell'aspergilosi invasiva, sono disponibili sul mercato altre formulazioni contenenti posaconazolo.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Somministrazione in associazione con alcaloidi derivati dalla segale cornuta (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione in associazione con substrati di CYP3A4 quali terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide, alofantrina o chinidina poiché può risultare in 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).

Somministrazione in associazione con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi simvastatina, lovastatina e atorvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante durante l'inizio e la fase di titolazione della dose di venetoclax in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC) (vedere paragrafi 4.4 e 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 generalmente reversibile dopo interruzione della

terapia e in qualche caso questi parametri si sono normalizzati senza interrompere la terapia. Reazioni epatiche più severe con esito fatale sono state riportate raramente.

Posaconazolo deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza 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 severo. La gestione del paziente deve comprendere la valutazione dei parametri di laboratorio della funzionalità epatica (in particolare test della funzionalità del fegato e bilirubina). Deve essere presa in considerazione l'interruzione di posaconazolo se i segni e sintomi clinici sono corrispondenti allo sviluppo di malattia epatica.

#### Prolungamento dell'intervallo QTc

Alcuni azolici sono stati associati ad un prolungamento dell'intervallo QTc. posaconazolo 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). Posaconazolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti che presentano condizioni potenzialmente favorevoli a un'aritmia 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).

Squilibri elettrolitici, 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 farmacologiche

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 somministrazione concomitante di posaconazolo con qualsiasi altra benzodiazepina metabolizzata attraverso CYP3A4 (ad es. midazolam, triazolam, alprazolam) deve essere presa in considerazione solo se chiaramente necessaria. Deve essere valutata l'opportunità di un aggiustamento della dose di benzodiazepine metabolizzate da CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

#### Tossicità di 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).

#### Tossicità di venetoclax

La somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A, incluso posaconazolo, con il substrato del CYP3A4 venetoclax, può aumentare le tossicità di venetoclax, compreso il rischio di sindrome da lisi tumorale (*tumour lysis syndrome*, TLS) e neutropenia (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Per una guida dettagliata, fare riferimento al RCP di venetoclax.

#### Antibatterici a base di rifamicina (rifampicina, rifabutina), alcuni anticonvulsivanti (fenitoina,

carbamazepina, fenobarbital, primidone), efavirenz e cimetidina

Le concentrazioni di posaconazolo possono essere significativamente ridotte in associazione; 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).

#### Disfunzioni gastrointestinali

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

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene approssimativamente 1,75 g di glucosio ogni 5 mL di sospensione. I pazienti con rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo farmaco contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 5 mL di sospensione, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

#### Effetti di altri medicinali su posaconazolo

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, inibitori (ad esempio, verapamil, ciclosporina, chinidina, claritromicina, eritromicina, ecc.) o 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 di 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<sub>2</sub> e inibitori della pompa protonica*

Le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo (C<sub>max</sub> e AUC) sono state ridotte del 39 % quando posaconazolo è stato somministrato con cimetidina (400 mg due volte al giorno) a causa del ridotto assorbimento possibilmente secondario ad una diminuzione della produzione di acido gastrico. La co-somministrazione di posaconazolo e di antagonisti del recettore H<sub>2</sub>, se possibile, deve essere evitata. Similmente, la somministrazione di 400 mg di posaconazolo con esomeprazolo (40 mg al giorno) ha diminuito la C<sub>max</sub> e l'AUC media del 46 % e del 32 % rispettivamente, in confronto alla somministrazione di posaconazolo 400 mg da solo. La co-somministrazione di posaconazolo con inibitori di pompa protonica, se possibile, deve essere evitata.

#### *Cibo*

L'assorbimento di posaconazolo è significativamente aumentato dal cibo (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### 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 viene 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, a meno che posaconazolo venga somministrato in modo strettamente standardizzato col cibo, dato il considerevole effetto del cibo sull'esposizione a posaconazolo (vedere paragrafo 5.2).

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

La co-somministrazione di posaconazolo e terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide, 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 dalla segale cornuta*

Posaconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica di alcaloidi derivati dalla segale cornuta (ergotamina e deidroergotamina), il che può provocare ergotismo. La co-somministrazione di posaconazolo e alcaloidi derivati dalla segale cornuta 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.

#### *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 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. Per questo motivo, è necessario raggiungere concentrazioni minime che rientrino nella parte superiore dell'usuale range terapeutico e deve essere posta 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 la dose di ciclosporina deve essere aggiustata secondo necessità.

#### *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 la dose di tacrolimus deve essere aggiustata, secondo necessità.

#### *Inibitori di HIV proteasi*

Poiché gli inibitori di HIV proteasi 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'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 in caso 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 glipizide è stata somministrata insieme a posaconazolo. Nei pazienti diabetici è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni di glucosio.

#### **Acido all-trans retinoico (All-trans retinoic acid, ATRA) o tretinoina**

Poiché l'ATRA è metabolizzato dagli enzimi epatici CYP450, in particolare CYP3A4, la somministrazione concomitante con posaconazolo, che è un forte inibitore di CYP3A4, può portare ad un aumento dell'esposizione a tretinoina con conseguente aumento della tossicità (specialmente ipercalcemia). I livelli sierici di calcio devono essere monitorati e, se necessario, devono essere presi in considerazione appropriati aggiustamenti della dose di tretinoina durante il trattamento con posaconazolo e durante i giorni successivi al trattamento.

*Venetoclax*

Rispetto alla somministrazione di venetoclax 400 mg da solo, la somministrazione concomitante di 300 mg di posaconazolo, un potente inibitore del CYP3A, con venetoclax 50 mg e 100 mg per 7 giorni in 12 pazienti, ha aumentato la  $C_{max}$  di venetoclax rispettivamente di 1,6 volte e 1,9 volte e l'AUC rispettivamente di 1,9 volte e 2,4 volte (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Fare riferimento al RCP di venetoclax.

#### 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 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

L'escrezione di posaconazolo nel latte materno umano non è stata studiata. Posaconazolo è escreto nel latte di ratti che allattano (vedere paragrafo 5.3)..

Le donne devono interrompere l'allattamento 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 (1,7 volte il regime di 400 mg due volte al giorno basato sulle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario nei volontari sani) o ratti femmine a dosi fino a 45 mg/kg (2,2 volte il regime di 400 mg due volte al giorno). 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/usare macchinari, è necessario prestare cautela.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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, piressia e aumento della bilirubina.

##### 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\*

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> Comune: Non comune: Raro:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, infarto della milza sindrome uremica emolitica, porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, coagulopatia, emorragia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b> Non comune: Raro:	reazione allergica reazione da ipersensibilità
<b>Patologie endocrine</b> Raro:	insufficienza surrenalica, diminuzione della gonadotropina sierica, pseudoaldosteronismo
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> Comune: Non comune:	squilibrio elettrolitico, anoressia, diminuzione dell'appetito, ipopotassiemia, ipomagnesiemia iperglicemia, ipoglicemia
<b>Disturbi psichiatrici</b> Non comune: Raro:	sogni anormali, stato confusionale, disturbi del sonno 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:	sindrome del QT lungo <sup>§</sup> , elettrocardiogramma anormale <sup>§</sup> , palpitazioni, bradicardia, extrasistoli sopraventricolari, tachicardia
Raro:	torsione di punta, morte improvvisa, tachicardia ventricolare, arresto cardio-respiratorio, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune:	ipertensione
Non comune:	ipotensione, vasculite
Raro:	embolia polmonare, trombosi venosa profonda
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune:	tosse, epistassi, singhiozzo, congestione nasale, dolore pleurítico, tachipnea
Raro:	ipertensione polmonare, polmonite interstiziale, polmonite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune:	nausea
Comune:	vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia, bocca secca, flatulenza, stipsi, fastidio anoretale
Non comune:	pancreatite, distensione addominale, enterite, fastidio epigastrico, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, edema della bocca
Raro:	emorragia gastrointestinale, ileo
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune:	test di funzionalità epatica elevati (aumenti di ALT, AST, bilirubina, fosfatasi alcalina, GGT)
Non comune:	danno epatocellulare, epatite, ittero, epatomegalia, colestasi, tossicità epatica, funzionalità epatica anormale
Raro:	insufficienza epatica, epatite colestatica, epatosplenomegalia, dolorabilità epatica, asterissi
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune:	eruzione cutanea, prurito
Non comune:	ulcerazione alla bocca, alopecia, dermatite, eritema, petecchie
Raro:	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 farmaco, senso di nervosismo, infiammazione della mucosa 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 danno epatico severo 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 nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

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 posaconazolo sospensione orale 1.200 mg due volte al giorno per tre 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 triazolici e tetrazolici, 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

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 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.

Sono disponibili i seguenti dati *in vitro*, ma la loro significatività clinica non è nota. In uno studio di sorveglianza su > 3.000 isolati clinici di muffe dal 2010 al 2018, il 90 % dei funghi non *Aspergillus* ha mostrato la seguente concentrazione minima inibente (minimum inhibitory concentration, MIC) *in vitro*: *Mucorales spp* (n=81) di 1 mg/L; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) di 2 mg/L; *Exophiala dermatitidis* (n=15) di 0,5 mg/L e *Purpureocillium lilacinum* (n=21) di 1 mg/L.

### Resistenza

Sono stati identificati isolati clinici 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 wild type dagli isolati con resistenza acquisita, sono stati determinati tramite la metodologia EUCAST.

Valori EUCAST di ECOFF:

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

Al momento non ci sono dati sufficienti per impostare valori soglia (breakpoint) clinici per *Aspergillus spp.* I valori di ECOFF non sono equivalenti ai breakpoint clinici.

### Breakpoint

Raccomandazioni EUCAST per per Minima Concentrazione Inibente (MIC) per posaconazolo [sensibile (S); resistente (R)]:

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

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

### Associazione con altri agenti antifungini

L'uso di terapie antifungine in associazione non dovrebbe diminuire l'efficacia né di posaconazolo né delle altre terapie; tuttavia, attualmente non vi è evidenza clinica che la terapia di associazione procuri un beneficio aggiuntivo.

### Rapporto farmacocinetica / farmacodinamica

È stata osservata una correlazione fra l'esposizione totale al medicinale diviso la MIC (AUC/MIC) e il risultato clinico. Il rapporto critico per i soggetti con infezioni da *Aspergillus* è risultato ~200. Ciò è particolarmente importante nel tentativo di assicurare che siano raggiunti i massimi livelli plasmatici nei pazienti infettati con *Aspergillus* (vedere paragrafi 4.2 e 5.2 sul regime posologico raccomandato e sugli effetti del cibo sull'assorbimento).

## Esperienza clinica

### 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 3, 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 esterno di controllo. Tuttavia, questo non è stato uno studio prospettico, controllato randomizzato e quindi tutti i confronti con il gruppo esterno di controllo devono essere valutati con cautela.

**Tabella 3.** 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>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

<sup>1</sup> Compresa le altre specie meno comuni o sconosciute

#### *Fusarium spp.*

11 di 24 pazienti 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 sono stati classificati come responder.

#### *Cromoblastomicosi/Micetoma*

9 di 11 pazienti 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.*

#### *Coccidioomicosi*

11 di 16 pazienti 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.

#### *Trattamento di Candidiasi Orofaringea sensibile agli azolici (OPC)*

Uno studio controllato, randomizzato e in cieco per il valutatore è stato completato in pazienti infetti con HIV con candidiasi orofaringea sensibile agli azolici (la maggior parte dei pazienti dello

studio aveva *C. albicans* isolata al basale). La variabile primaria di efficacia consisteva nella percentuale di successo clinico (definito come guarigione o miglioramento) dopo 14 giorni di trattamento. I pazienti sono stati trattati con sospensione orale di posaconazolo o fluconazolo (sia posaconazolo che fluconazolo sono stati somministrati come segue: 100 mg due volte al giorno per 1 giorno, seguiti da 100 mg una volta al giorno per 13 giorni).

Le percentuali di risposta clinica dello studio sopra menzionato sono mostrati nella seguente Tabella 4.

Posaconazolo è risultato non essere inferiore a fluconazolo per quanto riguarda i tassi di successo clinico sia al Giorno 14 che 4 settimane dopo la fine del trattamento.

**Tabella 4.** Percentuali di successo clinico nella Candidiasi orofaringea

Obiettivo	Posaconazolo	Fluconazolo
Percentuale di successo clinico al Giorno 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Percentuale di successo clinico 4 settimane dopo la fine del trattamento	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

La percentuale di successo clinico è stata definita come il numero di casi valutati con risposta clinica (guarigione o miglioramento) diviso il numero totale di casi analizzabili.

#### *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 e oltre (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 dal primo 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 dal primo 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

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 (Studio 0041). Sulla base dei dati disponibili per 16 di questi pazienti pediatrici, il profilo di sicurezza sembra essere simile a quello dei pazienti di età  $\geq 18$  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  $\geq 18$  anni. In uno studio (Studio 03579) su 136 pazienti pediatrici neutropenici di età compresa tra 11 mesi e 17 anni trattati con posaconazolo sospensione orale a dosi fino a 18 mg/kg/die suddivise in tre

somministrazioni giornaliere, circa il 50% ha raggiunto l'obiettivo prespecificato (Giorno 7 Cav compresa tra 500 ng/mL e 2.500 ng/mL) (vedere paragrafo 5.2).

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**

### Assorbimento

Posaconazolo viene assorbito in un  $t_{max}$  mediano di 3 ore (pazienti a stomaco pieno). La farmacocinetica di posaconazolo è lineare a seguito di somministrazioni di dosi singole e multiple fino a un massimo di 800 mg quando assunte insieme a un pasto ad alto contenuto di grassi. Non sono stati osservati ulteriori aumenti dell'esposizione quando sono stati somministrate dosi maggiori di 800 mg al giorno a pazienti e a volontari sani. A digiuno, l'AUC è aumentato in proporzione meno che a seguito di una dose superiore a 200 mg. In volontari sani a digiuno, la dose giornaliera totale (800 mg) divisa in 200 mg quattro volte al giorno confrontata a 400 mg due volte al giorno ha mostrato di aumentare l'esposizione a posaconazolo di 2,6-volte.

### Effetto del cibo sull'assorbimento per via orale nei volontari sani

L'assorbimento di posaconazolo è significativamente aumentato quando posaconazolo 400 mg (una volta al giorno) è stato somministrato durante e immediatamente dopo l'assunzione di un pasto ad alto contenuto di grassi (~ 50 grammi di grasso) in confronto alla somministrazione prima di un pasto, con  $C_{max}$  e AUC aumentate rispettivamente circa del 330 % e del 360 %. L'AUC di posaconazolo è: 4 volte maggiore se somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi (~ 50 grammi di grasso) e circa 2,6 volte maggiore se somministrato durante un pasto a basso contenuto di grassi o con un integratore alimentare (14 grammi di grasso) in confronto ad uno stato di digiuno (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Distribuzione

Posaconazolo viene lentamente assorbito e lentamente eliminato con un ampio volume apparente di distribuzione (1.774 litri) e si lega fortemente alle proteine (> 98 %), soprattutto 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 minor quantità di metaboliti ossidati (CYP450 indiretto). I metaboliti escreti nelle urine e nelle feci sono stimati essere circa il 17 % della dose marcata somministrata.

### Eliminazione

Posaconazolo viene eliminato lentamente con un'emivita media ( $t_{1/2}$ ) di 35 ore (con un range da 20 a 66 ore). Dopo la somministrazione di  $^{14}C$ -posaconazolo, la radioattività è stata ritrovata principalmente nelle feci (77 % del dose marcata) con il principale componente presente come composto madre (66 % della dose marcata). La clearance renale è una via di eliminazione minore, con il 14 % della dose marcata escretata nelle urine (< 0,2 % della dose marcata è composto madre). Lo stato stazionario viene raggiunto da 7 a 10 giorni dopo la somministrazione di dosi multiple.

### Farmacocinetica in particolari tipi di pazienti

*Bambini (< 18 anni)*

A seguito della somministrazione di 800 mg al giorno di posaconazolo 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). Allo stesso modo, negli studi di profilassi, la concentrazione media (*average concentration*, Cav) di posaconazolo allo stato stazionario in dieci adolescenti (13 - 17 anni) era paragonabile alla Cav osservata negli adulti (età  $\geq$  18 anni). In uno studio su 136 pazienti pediatrici neutropenici di età compresa tra 11 mesi e 17 anni, trattati con posaconazolo sospensione orale a dosi fino a 18 mg/kg/die, suddivise in tre somministrazioni giornaliere, circa il 50% ha raggiunto l'obiettivo prespecificato (Giorno 7 Cav compresa tra 500 ng/mL e 2.500 ng/mL). In genere, le esposizioni tendevano ad essere più elevate nei pazienti di età maggiore (da 7 a <18 anni) rispetto ai pazienti più giovani (da 2 a <7 anni).

#### *Sesso*

La farmacocinetica di posaconazolo è comparabile in uomini e donne.

#### *Anziani*

In soggetti anziani (24 soggetti di età  $\geq$  65 anni) è stato osservato un aumento nella  $C_{max}$  (26 %) e nell'AUC (29 %) rispetto a soggetti più giovani (24 soggetti di età compresa fra 18 e 45 anni). Tuttavia, in studi di efficacia clinica, il profilo di sicurezza di posaconazolo nei pazienti giovani e anziani è stato simile.

#### *Razza*

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*

Il modello di farmacocinetica di popolazione di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e compresse indica che la clearance di posaconazolo è correlata al peso. Nei pazienti > 120 kg, la Cav è diminuita del 25 % e nei pazienti < 50 kg, la Cav è aumentata del 19 % . Pertanto, si suggerisce di monitorare attentamente l'insorgenza di infezioni fungine intercorrenti in pazienti che pesano più di 120 kg..

#### *Insufficienza renale*

L'insufficienza 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 insufficienza renale severa (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 insufficienza renale [ $< 40$  % CV]. Tuttavia, poiché posaconazolo non viene eliminato significativamente per via renale, non ci si aspetta che l'insufficienza renale severa abbia un effetto sulla farmacocinetica di posaconazolo e non si raccomanda un aggiustamento del dosaggio. Posaconazolo non viene eliminato tramite emodialisi.

#### *Insufficienza epatica*

Dopo una dose singola di 400 mg di posaconazolo sospensione orale a pazienti (sei per gruppo) con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh Classe A), moderata (Child-Pugh Classe B) o severa (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 insufficienza epatica da lieve a severa ma si consiglia cautela a causa del possibile aumento dell'esposizione plasmatica.

### **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 12 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 per somministrazioni ripetute nelle scimmie a livelli di esposizione sistemica 4,6 volte maggiori rispetto alle concentrazioni ottenute a dosi terapeutiche nell'uomo. L'ecocardiografia non ha rilevato indicazione di scompenso cardiaco in uno studio farmacologico di sicurezza per somministrazioni ripetute nei ratti ad un livello di esposizione sistemica 1,4 volte maggiore di quello raggiunto clinicamente. 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 1,4 volte e 4,6 volte maggiori, rispettivamente, di quelli raggiunti a dosi terapeutiche nell'uomo.

Studi sulla riproduzione e sullo sviluppo peri- e postnatale sono stati condotti 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 superiori a 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 ha evidenziato effetti sulla fertilità nei ratti maschi a dosi fino a 180 mg/kg (1,7 volte superiore alla dose da 400 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 400 mg in compresse, in base alle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario nei pazienti).

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**

Macrogolglicerolo idrossistearato

Sodio citrato diidrato

Acido citrico monoidrato

Emulsione di simeticone (contenente polidimetilsilossano, tristearato di polietilenglicole sorbitano, metilcellulosa, gel di silice stearato di polietilenglicole, acido sorbico (E200), acido benzoico (E210) e acido solforico (E513))

Gomma xantano (E415)

Sodio benzoato (E211)

Glucosio liquido Titanio diossido (E171)

Aromatizzante artificiale alla fragola contenente glicole propilenico)

Acqua depurata

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

30 mesi

Dopo la prima apertura del contenitore: 30 giorni

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

Questo prodotto non necessita precauzioni particolari per la conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Il confezionamento primario è un flacone di vetro ambrato (tipo III) chiuso da un tappo di sicurezza a prova di bambino in polipropilene. Il flacone pieno sigillato è confezionato con un cucchiaino dosatore in polistirene (con 2 tacche da 2,5 mL e 5 mL) per misurare e somministrare la sospensione.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna precauzione particolare

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,  
08039 Barcelona, Spagna

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

EU/1/19/1380/001

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

Data della prima autorizzazione: 25 luglio 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

### Nome ed indirizzo del produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomierska 50  
95-200 Pabianice  
POLONIA

Laboratori Fundacio Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca  
08040 Barcelona  
SPAGNA

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
MALTA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### • Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

### • Piano di Gestione del Rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).