

*Spazio riservato al timbro che indica
l'approvazione del testo*

Posaconazolo Devatis sospensione orale

Composizione

Principi attivi

Posaconazolo.

Sostanze ausiliarie

Polisorbato 80, gomma xantano, sodio benzoato (E211) (10 mg/5 ml di sospensione), acido citrico monoidrato, sodio citrato (E331), glicerolo, glucosio liquido (1,75 g/5 ml), titanio diossido (E171), polidimetilsilossano, polisorbato 65, metilcellulosa, silice colloidale, polietilenglicole stearato, monogliceridi e digliceridi (C₁₄₋₁₈), acido sorbico, acido benzoico (E210) (0,045 mg/5 ml di sospensione), acido solforico, aroma di ciliegia [contiene 14,35 mg/5 ml di propilene glicole (E1520)], acqua.

Posaconazolo Devatis contiene 3,4 mg di sodio e 1,75 g di glucosio per 5 ml di sospensione orale.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Sospensione orale di 200 mg di posaconazolo per 5 ml (40 mg/ml).

Indicazioni/possibilità d'impiego

Profilassi di infezioni micotiche invasive (come infezioni da lieviti e da funghi) in pazienti di età pari o superiore a 13 anni ad alto rischio di insorgenza di questo tipo di infezioni (ad es. pazienti con neutropenia prolungata o riceventi di trapianti di cellule staminali ematopoietiche).

Trattamento delle seguenti infezioni micotiche negli adulti:

- fusariosi in caso di resistenza alla terapia o intolleranza all'amfotericina B;
- cromoblastomicosi e micetoma in caso di resistenza alla terapia o intolleranza all'itraconazolo;
- coccidioidomicosi in caso di resistenza alla terapia o intolleranza ad amfotericina B, fluconazolo o itraconazolo.

La resistenza alla terapia è definita come progressione dell'infezione o assenza di miglioramento dopo almeno 7 giorni di terapia antimicotica efficace con posologia terapeutica.

Posologia/Impiego

Il trattamento deve essere somministrato da un medico esperto nel trattamento delle infezioni micotiche o nelle misure terapeutiche di supporto in pazienti ad alto rischio per i quali è indicata la profilassi con posaconazolo.

Avvertenza importante sulla non intercambiabilità di Posaconazolo Devatis sospensione orale e Posaconazolo compresse

Oltre alla sospensione orale sono disponibili, sotto una denominazione commerciale diversa, preparati contenenti posaconazolo sotto forma di compresse. A causa delle differenze di dosaggio delle due formulazioni, le compresse e la sospensione orale non sono intercambiabili. Occorre pertanto seguire assolutamente le raccomandazioni posologiche specifiche per ciascuna formulazione.

Per raggiungere livelli ottimali di posaconazolo, le compresse rappresentano la forma farmaceutica da preferire, perché in generale portano a una concentrazione plasmatica più elevata rispetto alla sospensione orale.

Modo di somministrazione

Posaconazolo Devatis deve essere assunto ai pasti o, nei pazienti che non sono in grado di consumare un pasto, insieme a una soluzione nutrizionale orale, per garantire un'esposizione adeguata (vedere «Farmacocinetica»).

La sospensione orale deve essere ben agitata prima dell'uso.

Posologia abituale

Posologia raccomandata per la sospensione orale in base all'indicazione:

Profilassi di infezioni micotiche invasive

- 200 mg (5 ml) tre volte al giorno

La durata della terapia dipende dalla remissione della neutropenia o della immunosoppressione. In pazienti con leucemia mieloide acuta o sindromi mielodisplastiche, la profilassi con Posaconazolo Devatis viene iniziata alcuni giorni prima della prevista comparsa di neutropenia e viene proseguita per 7 giorni dopo che la conta dei neutrofili è aumentata a oltre 500 cellule per mm³.

Trattamento di infezioni micotiche invasive in caso di resistenza alla terapia o intolleranza alla terapia standard

- 400 mg (10 ml) due volte al giorno
- pazienti che non possono consumare pasti o assumere una soluzione nutrizionale orale:
200 mg (5 ml) quattro volte al giorno

La durata della terapia dipende dalla gravità della malattia di base, dalla remissione dell'immunosoppressione e dalla risposta clinica.

Per garantire il raggiungimento di concentrazioni minime sufficienti per l'efficacia terapeutica (cioè almeno 500 ng/ml all'equilibrio), si raccomanda un monitoraggio terapeutico del medicamento. Per ulteriori informazioni sulle concentrazioni target da raggiungere, in particolare anche in funzione dell'indicazione, si raccomanda di tenere presente la letteratura corrente e le direttive terapeutiche delle rispettive società mediche specialistiche.

Istruzioni posologiche speciali

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 13 anni non sono state dimostrate. Pertanto, posaconazolo non viene raccomandato per l'uso in pazienti di età inferiore a 13 anni (vedere "Proprietà/effetti" e "Farmacocinetica").

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in funzione dell'età (vedere "Farmacocinetica").

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

In caso di un disturbo della funzionalità renale non si prevedono effetti sulla farmacocinetica di posaconazolo e non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere "Avvertenze e misure precauzionali", "Farmacocinetica").

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Sono solo disponibili dati limitati sulla farmacocinetica in relazione a pazienti con disturbi della funzionalità epatica; pertanto non è possibile formulare alcuna raccomandazione su eventuali aggiustamenti della dose. Nel basso numero di partecipanti agli studi con disturbi della funzionalità epatica, la riduzione della funzionalità epatica ha determinato una maggiore esposizione e un prolungamento dell'emivita (vedere "Avvertenze e misure precauzionali", "Farmacocinetica").

Disfunzione gastrointestinale

Sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica in pazienti con grave disfunzione gastrointestinale (ad es. diarrea grave). I pazienti con diarrea grave o vomito devono essere attentamente monitorati per la comparsa di infezioni da funghi.

Peso corporeo

In pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg, i livelli plasmatici di posaconazolo possono essere più elevati, il che potrebbe essere associato a una maggiore tossicità. In questi pazienti, l'uso di Posaconazolo Devatis deve pertanto avvenire con particolare cautela.

In pazienti con peso corporeo superiore a 120 kg, l'esposizione a posaconazolo può essere ridotta. Pertanto, tali pazienti dovrebbero essere monitorati con particolare attenzione.

Controindicazioni

Uso concomitante di substrati del CYP3A4 che possono prolungare il QTc (con il rischio di torsioni di punta) (vedere "Avvertenze e misure precauzionali" e "Interazioni"). Di seguito sono elencati esempi di medicinali per i quali per questo motivo l'uso concomitante con posaconazolo è controindicato. L'elenco non è esaustivo (vedere anche "Interazioni"): pimozide, alofantrina o chinidina.

Uso concomitante di alcaloidi dell'ergot (vedere "Interazioni").

Uso concomitante degli inibitori della HMG-CoA reduttasi simvastatina, lovastatina o atorvastatina (vedere "Interazioni").

Ipersensibilità al principio attivo o a una delle sostanze ausiliarie.

Avvertenze e misure precauzionali

Disturbi elettrolitici

Prima di iniziare la terapia con posaconazolo, si devono determinare gli elettroliti – soprattutto potassio, magnesio e calcio – e, se necessario, correggere eventuali disturbi. Durante il trattamento con posaconazolo, le concentrazioni di elettroliti devono essere monitorate, in quanto sono state segnalate alterazioni elettrolitiche clinicamente rilevanti (come l'ipokaliemia in particolare) quando si usa il posaconazolo. Ciò vale particolarmente per pazienti che vengono trattati in concomitanza con diuretici dell'ansa.

Prolungamento del QTc

Non sono stati effettuati studi approfonditi sul QT (thorough QT study) con posaconazolo. Tuttavia, è noto che con l'uso di antimicotici azolici (come posaconazolo) può verificarsi un prolungamento dell'intervallo QTc. Anche durante il trattamento con Posaconazolo Devatis sono stati osservati casi di torsioni di punta (vedere "Effetti indesiderati"). Pertanto, durante l'uso di Posaconazolo Devatis si raccomanda un monitoraggio ECG continuo.

Un rischio di prolungamento del QTc sussiste in particolare in presenza di altri fattori di rischio come:

- prolungamento congenito o acquisito del QTc
- cardiomiopatia, soprattutto in presenza di insufficienza cardiaca
- bradicardia sinusale
- aritmie sintomatiche preesistenti
- ipokaliemia.

Inoltre, il rischio è aumentato anche in caso di uso concomitante di altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc. Ciò vale in particolare per i substrati del CYP3A4, che hanno il potenziale di prolungare il QT (vedere "Interazioni"). L'uso concomitante di tali medicinali è dunque controindicato (vedere "Controindicazioni").

Epatotossicità

Durante la terapia con posaconazolo sono state descritte reazioni epatiche (ad esempio, un aumento da lieve a moderato dei valori di ALT, AST, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e/o epatite clinica). L'aumento dei valori epatici è stato generalmente reversibile dopo l'interruzione della terapia e in alcuni casi si è normalizzato anche senza sospendere la terapia. Raramente sono state riportate reazioni epatiche gravi con esito letale.

Monitoraggio della funzionalità epatica

I pazienti che nel corso della terapia con Posaconazolo Devatis presentano un aumento dei valori epatici devono essere monitorati mediante controlli regolari dei valori epatici e della bilirubina, per escludere l'insorgenza di eventuali danni epatici più gravi. Se la sintomatologia clinica indica lo sviluppo di un disturbo della funzionalità epatica, occorre prendere in considerazione un'interruzione della somministrazione di Posaconazolo Devatis.

Si raccomanda cautela nell'uso di posaconazolo in pazienti con grave disturbo della funzionalità epatica. In questi pazienti, la maggiore emivita di eliminazione può determinare una maggiore esposizione.

Ipersensibilità

Non sono disponibili informazioni circa una sensibilità crociata tra il posaconazolo e altri antimicotici di tipo azolico. Deve essere usata cautela nel prescrivere Posaconazolo Devatis a pazienti con ipersensibilità ad altri antimicotici azolici.

Interazioni rilevanti

Induttori enzimatici: In caso di utilizzo concomitante di induttori del CYP3A4 (come carbamazepina, efavirenz, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifabutina, rifampicina), la concentrazione di posaconazolo può essere significativamente ridotta, pertanto occorre evitarne l'utilizzo concomitante con posaconazolo, a meno che il beneficio per il paziente non superi il rischio (vedere "Interazioni").

Sirolimus: Non si raccomanda l'utilizzo concomitante con posaconazolo. Qualora un uso concomitante sia inevitabile, occorre monitorare regolarmente i livelli ematici di sirolimus, in particolare all'inizio e all'interruzione della terapia con Posaconazolo Devatis, in quanto le concentrazioni possono aumentare fino a livelli tossici (vedere "Interazioni").

Substrati del CYP3A4: Posaconazolo è un inibitore del CYP3A4. Per l'uso concomitante di medicinali metabolizzati dal CYP3A4 valgono quindi limitazioni corrispondenti (vedere "Controindicazioni" e "Interazioni"). Ciò vale in particolare per i medicinali con stretta finestra terapeutica come, ad es., i substrati del CYP3A4 che possono prolungare il QT (vedere sopra il paragrafo "Prolungamento del QTc") nonché per gli alcaloidi della vinca e per il venetoclax.

Altre avvertenze

Sono stati segnalati rari casi di sindrome emolitica uremica e di porpora trombotica trombocitopenica, soprattutto in pazienti che avevano ricevuto in concomitanza ciclosporina o tacrolimus per il trattamento di un rigetto di trapianto o di una reazione del trapianto contro l'ospite.

Il posaconazolo orale per la profilassi e la terapia di infezioni micotiche invasive è disponibile in due forme farmaceutiche, cioè come sospensione orale (Posaconazolo Devatis) e come compresse gastroresistenti (sotto altre denominazioni commerciali). A causa di differenze nella farmacocinetica, queste due forme farmaceutiche non sono però intercambiabili. Pertanto è imperativo osservare le raccomandazioni posologiche indicate per ciascun preparato, poiché altrimenti, nel caso di Posaconazolo compresse, sussiste il rischio di un sovradosaggio con i relativi effetti indesiderati e, nel caso di Posaconazolo Devatis sospensione orale, sussiste il rischio di un sottodosaggio (con la conseguenza di un'efficacia insufficiente). Nell'emettere la prescrizione occorre indicare esplicitamente la forma farmaceutica richiesta al fine di evitare che venga consegnata accidentalmente l'altra forma farmaceutica. Alla prima prescrizione si deve inoltre avvisare il paziente di ciò.

Sostanze ausiliarie

Questo medicamento contiene 10 mg/5 ml di benzoato di sodio, equivalente a 2 mg/ml, e 0,045 mg/5 ml di acido benzoico, equivalente a 0,009 mg/ml. Un aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può evolvere in kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).

Questo medicamento contiene 14,35 mg/5 ml di propilene glicole, equivalente a 2,87 mg/ml.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati.

Questo medicamento contiene 3,4 mg/5 ml di sodio, quindi meno di 1 mmol (23 mg) per dose.

Questo medicamento contiene 1,75 g di glucosio per 5 ml di sospensione. I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicamento.

Interazioni

Interazioni farmacocinetiche

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di Posaconazolo

Posaconazolo viene metabolizzato tramite la glucuronidazione dell'UDP (enzimi di fase -2) ed è un substrato del trasportatore di efflusso P-glicoproteina (P-gp) *in vitro*. Pertanto, inibitori (ad es. verapamil, ciclosporina, chinidina, claritromicina, eritromicina ecc.) o induttori (ad es. rifampicina, rifabutina, determinati antiepilettici ecc.) di queste vie di eliminazione possono aumentare o ridurre, rispettivamente, la concentrazione plasmatica di posaconazolo.

Rifabutina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} (concentrazione plasmatica massima) e l'AUC (area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo) di posaconazolo rispettivamente del 57% e del 51%. L'uso concomitante di posaconazolo e rifabutina o induttori analoghi (ad es. rifampicina) va evitato, a meno che il beneficio per il paziente non superi il rischio. Per l'effetto di posaconazolo sul livello plasmatico della rifabutina vedere oltre.

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

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

Fosamprenavir: La somministrazione ripetuta di fosamprenavir (700 mg 2 volte al giorno per 10 giorni) ha ridotto la C_{max} e l'AUC di posaconazolo sospensione orale (200 mg 1 volta al giorno il 1° giorno, 200 mg 2 volte al giorno il 2° giorno e successivamente 400 mg 2 volte al giorno per 8 giorni) rispettivamente del 21% e del 23%. Qualora sia necessaria una somministrazione concomitante, si raccomanda un monitoraggio della concentrazione di posaconazolo.

Flucloxacillina: la flucloxacillina può ridurre le concentrazioni di posaconazolo nel plasma (attraverso un meccanismo non ancora completamente compreso). L'uso concomitante di posaconazolo e flucloxacillina deve essere evitato, a meno che il beneficio per il paziente non superi il rischio.

Antagonisti del recettore H_2 e inibitori della pompa protonica: In caso di somministrazione concomitante di posaconazolo sospensione orale con cimetidina (400 mg 2 volte al giorno) le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo (C_{max} e AUC) si sono ridotte del 39%. Questo potrebbe essere dovuto a un possibile assorbimento ridotto, per la minore produzione di acidi gastrici. L'uso concomitante di Posaconazolo Devatis, sospensione orale con antagonisti dei recettori H_2 va evitato, se possibile.

Allo stesso modo, in seguito alla somministrazione di posaconazolo sospensione orale 400 mg + esopremazolo (40 mg al giorno), la C_{max} e l'AUC medie sono diminuite rispettivamente del 46% e del 32%, rispetto alla somministrazione del solo posaconazolo 400 mg. L'uso concomitante di Posaconazolo sospensione orale con gli inibitori della pompa protonica va evitato, se possibile.

Preparati con effetto sulla motilità gastrointestinale:

Nell'uso concomitante assieme a una sospensione di posaconazolo, la metoclopramide porta a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di posaconazolo. In caso di somministrazione di metoclopramide + Posaconazolo Devatis, sospensione orale, si consiglia uno stretto monitoraggio.

La loperamide non influenza le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo. Quando loperamide e posaconazolo vengono somministrati in concomitanza, un aggiustamento della dose di posaconazolo non è necessario.

Effetto di posaconazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali:

Posaconazolo è un potente inibitore del CYP3A4. Pertanto è richiesta cautela nell'uso concomitante con substrati del CYP3A4. Quando Posaconazolo Devatis viene utilizzato insieme a substrati del CYP3A4 con finestra terapeutica stretta, occorre monitorare attentamente le concentrazioni plasmatiche del substrato del CYP3A4 e/o i suoi effetti indesiderati e aggiustare la dose se necessario.

Medicamenti controindicati in concomitanza con posaconazolo:

Pimozide, alofantrina e chinidina (substrati del CYP3A4): un uso concomitante può determinare un aumento delle loro concentrazioni plasmatiche, con conseguente possibile prolungamento del QTc e, in rari casi, comparsa di torsioni di punta. Pertanto, l'uso concomitante di posaconazolo e terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide, alofantrina o chinidina è controindicato.

Alcaloidi dell'ergot: Posaconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica degli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina e diidroergotamina), il che può causare ergotismo. Un uso concomitante di posaconazolo e alcaloidi della segale cornuta è controindicato (vedere "Controindicazioni").

Inibitori della HMG-CoA reduttasi metabolizzati tramite il CYP3A4 (ad es. simvastatina, lovastatina e atorvastatina): Posaconazolo può aumentare notevolmente i livelli plasmatici degli inibitori della HMG-CoA reduttasi metabolizzati dal CYP3A4. A causa del rischio di rabdomiolisi, l'uso concomitante è controindicato.

Medicamenti per i quali l'uso concomitante con posaconazolo dovrebbe essere evitato:

Alcaloidi della vinca: La maggior parte degli alcaloidi della vinca (ad es. vincristina e vinblastina) sono substrati del CYP3A4. Pertanto, con l'uso concomitante di antimicotici di tipo azolico (come posaconazolo) può verificarsi un aumento delle concentrazioni plasmatiche, il che può aumentare l'insorgenza di effetti indesiderati. Durante una terapia concomitante di questo tipo sono stati riferiti effetti indesiderati gravi come neurotossicità (in particolare crisi convulsive e neuropatia periferica), secrezione inadeguata di ADH e ileo paralitico. L'uso di antimicotici azolici come posaconazolo con alcaloidi della vinca deve quindi essere evitato, salvo nei casi in cui il beneficio per il paziente superi il rischio.

Qualora durante l'uso concomitante venga osservato un aumento della tossicità, si dovrebbe prendere in considerazione una riduzione della dose dell'alcaloide della vinca.

Rifabutina: Il posaconazolo ha aumentato la C_{max} e l'AUC della rifabutina rispettivamente del 31% e del 72%. L'uso concomitante di posaconazolo e rifabutina va evitato, salvo nei casi in cui il beneficio

per il paziente superi il rischio. Nel caso di un uso concomitante di questi medicinali si raccomanda un attento monitoraggio dell'emocromo completo e degli eventi indesiderati associati a un aumento dei livelli plasmatici di rifabutina (ad es. uveite).

Medicamenti che devono essere utilizzati solo con particolare cautela assieme a posaconazolo e per i quali è eventualmente necessario un aggiustamento della dose:

Ciclosporina: Nei pazienti con trapianto di cuore trattati con ciclosporina a posologia costante, posaconazolo 200 mg una volta al giorno ha aumentato le concentrazioni di ciclosporina, rendendo necessaria una riduzione della dose. In studi clinici di efficacia sono stati riportati casi di aumentate concentrazioni di ciclosporina che hanno causato eventi indesiderati gravi, tra cui nefrotossicità e un caso di leucoencefalopatia a decorso fatale. Quando si inizia una terapia con posaconazolo in pazienti che già ricevono ciclosporina, la dose di ciclosporina deve essere ridotta (ad es. a circa tre quarti della dose corrente). In seguito, nel periodo di co-somministrazione e al termine della terapia con posaconazolo, si devono monitorare attentamente i livelli ematici di ciclosporina aggiustando, se necessario, la dose di ciclosporina.

Tacrolimus: Il posaconazolo ha aumentato la C_{max} e l'AUC del tacrolimus (0,05 mg/kg di peso corporeo in singola dose) rispettivamente del 121% e del 358%. In studi clinici di efficacia, si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti che hanno portato a un'ospedalizzazione e/o all'interruzione della somministrazione di posaconazolo. Se viene iniziata una terapia con posaconazolo quando è già in corso una terapia con tacrolimus, la dose di tacrolimus deve essere ridotta (ad es. a circa un terzo della dose corrente). In seguito, durante l'uso concomitante e all'interruzione della somministrazione di posaconazolo, si deve monitorare attentamente il livello ematico del tacrolimus e, se necessario, aggiustarne la dose.

Sirolimus: La somministrazione orale ripetuta di posaconazolo (400 mg due volte al giorno per 16 giorni) in volontari sani ha aumentato la C_{max} e l'AUC di sirolimus (singola dose da 2 mg) in media rispettivamente di 6,7 e 8,9 volte. Perciò, non si raccomanda la combinazione con posaconazolo. Quando però il beneficio atteso per il paziente supera il rischio, all'inizio di una terapia in pazienti che già assumono sirolimus si deve ridurre la dose di sirolimus (ad es. a 1/10 della dose corrente) e controllare frequentemente la concentrazione ematica di valle di sirolimus. Anche durante l'uso concomitante e all'interruzione della somministrazione di posaconazolo, si devono controllare le concentrazioni di sirolimus, aggiustando di conseguenza la dose di sirolimus.

Medicamenti antiretrovirali: Poiché gli inibitori della proteasi dell'HIV e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) sono substrati del CYP3A4, è probabile che posaconazolo aumenti i livelli plasmatici di questi medicinali antiretrovirali. La somministrazione orale ripetuta di posaconazolo (400 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha aumentato la C_{max} e l'AUC dell'atazanavir (300 mg una volta al giorno per 7 giorni) in media rispettivamente di 2,6 e 3,7 volte. L'aumento della C_{max} e dell'AUC è risultato meno marcato (rispettivamente di 1,5 e 2,5 volte) quando l'atazanavir è

stato somministrato assieme al ritonavir usato come potenziatore. Durante l'uso concomitante con posaconazolo, si raccomanda un attento monitoraggio per rilevare eventuali eventi indesiderati ed effetti tossici di questi medicinali.

Midazolam e altre benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4: La somministrazione orale ripetuta di posaconazolo (200 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha aumentato la C_{max} e l'AUC del midazolam e.v. (singola dose da 0,4 mg) in media rispettivamente di 1,3 e 4,6 volte. Posaconazolo 400 mg due volte al giorno per 7 giorni ha aumentato la C_{max} e l'AUC del midazolam e.v. rispettivamente di 1,6 e 6,2 volte. Entrambe le dosi di posaconazolo hanno aumentato la C_{max} e l'AUC del midazolam p.o. (singola dose da 2 mg) rispettivamente di 2,2 e 4,5 volte. Inoltre, la somministrazione orale concomitante di posaconazolo (200 mg o 400 mg) ha aumentato l'emivita terminale media del midazolam da circa 3-4 ore a 8-10 ore. Per tutte le benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 (ad es. midazolam, triazolam, alprazolam), in caso di uso concomitante con posaconazolo si raccomanda di prendere in considerazione un aggiustamento della dose.

Calcio-antagonisti metabolizzati tramite il CYP3A4 (ad es. diltiazem, verapamil, nifedipina, nisoldipina): Durante l'uso concomitante di posaconazolo, si raccomanda uno stretto monitoraggio per rilevare eventuali eventi indesiderati e tossicità associata ai calcio-antagonisti. Può essere necessario un aggiustamento della dose del calcio-antagonista.

Antibiotici macrolidi: Siccome l'eritromicina e la claritromicina sono substrati del CYP3A4, si prevede che il posaconazolo aumenti anche i livelli plasmatici di questi medicinali.

Substrati della P-gp: Alcuni antimicotici azolici possono inibire l'escrezione di altri medicinali mediata dalla P-gp. L'uso di altri azolici è stato associato, ad es., a un aumento dei livelli di digossina. Probabilmente, anche posaconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica di substrati della P-gp come la digossina o il dabigatran, e occorre monitorare i livelli di digossina all'avvio o all'interruzione di una terapia con posaconazolo.

Paracetamolo ed altri substrati della UGT1A1: *In vitro* posaconazolo inibisce la UGT1A1. Non sono disponibili corrispondenti dati *in vivo*. Per via dell'epatotossicità del paracetamolo, in caso di somministrazione concomitante si dovrebbe tenere in considerazione questa potenziale interazione attuando con particolare cautela un'eventuale terapia concomitante (eventualmente riducendo la dose di paracetamolo).

Sulfaniluree: Con l'uso concomitante di glipizide e posaconazolo, i livelli di glucosio nel sangue di alcuni volontari sani sono diminuiti. Nei diabetici si raccomanda un monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue.

Venetoclax: L'uso concomitante di venetoclax (un substrato del CYP3A4) con il posaconazolo aumenta la C_{max} e l'AUC_{0-∞} del venetoclax, il che può aumentare la sua tossicità (vedere "Avvertenze e misure precauzionali"). Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), l'uso

concomitante di posaconazolo è controindicato all'inizio della terapia con venetoclax e durante la titolazione della dose. Negli altri casi, è necessario un aggiustamento della dose di venetoclax.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di posaconazolo in gravidanza. Negli studi sugli animali in ratti e conigli è stata riscontrata una tossicità per la riproduzione (vedere "Dati preclinici"). I rischi potenziali per l'uomo non sono noti.

È vietato somministrare Posaconazolo Devatis durante la gravidanza, a meno che ciò non sia inequivocabilmente necessario. Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento.

Allattamento

Nei ratti, posaconazolo viene escreto nel latte materno (vedere "Dati preclinici"). Nell'essere umano, il passaggio di posaconazolo nel latte materno non è stato esaminato. Prima di iniziare la terapia con posaconazolo si deve interrompere l'allattamento.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di posaconazolo sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchine. Tuttavia, durante l'uso di posaconazolo sono stati riferiti effetti indesiderati come sonnolenza e capogiro (vedere "Effetti indesiderati"), che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchine.

Effetti indesiderati

La sicurezza di Posaconazolo sospensione orale è stata esaminata in un totale di 2400 pazienti e volontari sani in studi clinici. 605 pazienti hanno ricevuto posaconazolo per la profilassi di infezioni micotiche invasive, 428 per la terapia di infezioni micotiche invasive già manifeste. In totale 172 pazienti hanno ricevuto posaconazolo per ≥ 6 mesi, 58 per ≥ 12 mesi.

Gli effetti indesiderati più frequenti con Posaconazolo sospensione orale sono stati nausea e mal di testa.

Di seguito sono classificati, per sistemi e organi e per frequenza, gli effetti indesiderati dell'utilizzo del posaconazolo orale osservati nell'ambito di studi clinici e dopo l'introduzione sul mercato. Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10'000$), non nota (prevalentemente sulla base di segnalazioni spontanee nella sorveglianza del mercato, la frequenza esatta non può essere stimata).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: neutropenia.

Non comune: anemia, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia, linfadenopatia

Raro: sindrome uremica emolitica, porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, disordini della coagulazione, emorragie (non specificate)

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni allergiche

Raro: reazioni di ipersensibilità

Patologie endocrine

Raro: insufficienza corticosurrenalica, calo della gonadotropina

Non nota: pseudoaldosteronismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia, ipokaliemia, altre alterazioni elettrolitiche (ad es. ipofosfatemia e ipomagnesiemia)

Non comune: iperglicemia

Disturbi psichiatrici

Raro: depressione, psicosi

Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza, cefalea, capogiro, parestesie

Non comune: tremore, convulsioni, ipoestesia, insonnia, afasia, neuropatia, sonnolenza

Raro: neuropatia periferica, encefalopatia, sincope

Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata

Raro: diplopia, difetto del campo visivo

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: udito ridotto

Patologie cardiache

Non comune: tachicardia, bradicardia, ECG anormale, extrasistoli sopraventricolari, aritmie, palpitazioni, prolungamento del QTc/QT

Raro: infarto miocardico, insufficienza cardiaca, tachicardia ventricolare, torsioni di punta, arresto cardiaco e respiratorio, morte cardiaca improvvisa

Patologie vascolari

Non comune: ipertensione, ipotensione, vasculite

Raro: trombosi venosa profonda, embolia polmonare, accidente cerebrovascolare

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: tosse, epistassi, dolore pleurico, singulto

Raro: polmonite, polmonite interstiziale, ipertensione polmonare

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea (10,4%).

Comune: vomito, diarrea, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, stipsi, bocca secca

Non comune: reflusso gastroesofageo, ulcera orale, pancreatite edema orale

Raro: sanguinamento gastrointestinale, ileo

Patologie epatobiliari

Comune: aumento dei valori epatici (quali ALT, AST, bilirubina, fosfatasi alcalina, GGT)

Non comune: ittero, danno epatocellulare, epatomegalia, epatite

Raro: colestasi, insufficienza epatica, epatosplenomegalia, dolorabilità del fegato, epatite colestatica

Non nota: gravi disturbi della funzionalità epatica con esito letale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea (incluso esantema maculare e maculopapulare), prurito

Non comune: alopecia

Raro: esantema vescicolare, sindrome di Stevens-Johnson

Non nota: reazione di fotosensibilità

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: dolore alle estremità, dolore dorsale, tono muscolare aumentato

Patologie renali e urinarie

Non comune: creatinina sierica aumentata, insufficienza renale acuta, insufficienza renale

Raro: acidosi renale tubulare, nefrite interstiziale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disturbi mestruali

Raro: dolore mammario

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: stanchezza, astenia, febbre

Non comune: mucosite, edemi, sensazione di debolezza, dolori, brividi

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante.

Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Negli studi clinici, in pazienti che avevano ricevuto posaconazolo a posologie fino a 1600 mg/giorno, non si sono osservati altri effetti indesiderati rispetto ai pazienti che avevano ricevuto dosi più basse. Un sovradosaggio accidentale è stato descritto in un paziente che aveva assunto 1200 mg due volte al giorno per 3 giorni. Il medico sperimentatore non ha osservato effetti indesiderati.

Non esiste un antidoto specifico. Se necessario, si possono prendere in considerazione delle misure di supporto. Posaconazolo non è dializzabile.

Proprietà/effetti

Codice ATC

J02AC04

Meccanismo d'azione

Il posaconazolo inibisce l'enzima lanosterolo 14 α -demetilasi (CYP51), che agisce da catalizzatore di un passaggio essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo.

Farmacodinamica

Microbiologia:

Per posaconazolo non è stata finora dimostrata una correlazione inequivocabile tra valori MIC ed efficacia clinica. Parimenti, non sono attualmente disponibili neppure *breakpoint* stabiliti secondo il metodo EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing).

Sull'attività *in vitro* di posaconazolo sono disponibili i dati riportati nella tabella 1, che si basano su due studi di sorveglianza, in ciascuno dei quali sono stati analizzati >3000 isolati clinici di funghi ottenuti in tutto il mondo (isolati di lieviti e muffe del 2014 e del 2015 e isolati di muffe dal 2010 al 2018).

Tuttavia, il significato clinico di questi dati *in vitro* non è noto.

Tabella 1: attività *in vitro* di posaconazolo verso specie micotiche

Organismi	Numero degli isolati testati	MIC ₅₀ mg/l	MIC ₉₀ mg/l
<i>Lieviti</i>			
<i>Candida albicans</i>	1310	0,03	0,06
<i>Candida glabrata</i>	514	0,5	1
<i>Candida parapsilosis</i>	417	0,06	0,12
<i>Candida tropicalis</i>	264	0,03	0,12
<i>Candida krusei</i>	93	0,25	0,5
<i>Candida dubliniensis</i>	58	0,03	0,06
<i>Candida lusitanae</i>	39	0,06	0,12
<i>Candida orthopsilosis</i>	34	0,12	0,12
<i>Candida kefyr</i>	22	0,06	0,25
<i>Candida guilliermondii</i>	14	0,5	> 8
<i>Cryptococcus neoformans var. grubii</i>	78	0,12	0,25
<i>Exophiala dermatitidis</i>	15	0,25	0,5
<i>Muffe</i>			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	391	0,25	0,5

<i>Aspergillus niger</i>	15	0,25	0,5
<i>Aspergillus terreus</i>	12	0,25	0,5
<i>Aspergillus nidulans</i>	8	0,25	
<i>Scedosporium apiospermum</i> / <i>S. boydii</i>	65	1	2
<i>Altri funghi</i>			
<i>Fusarium solani</i> SC	15	> 8	> 8
<i>Mucorales spp</i>	81	1	2
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	21	0,5	1

I dati microbiologici indicano che posaconazolo è efficace anche nei confronti di *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*, tuttavia i dati clinici sono troppo limitati per poter valutare in maniera conclusiva l'efficacia di posaconazolo nei confronti di questi patogeni.

Resistenze:

Sono noti isolati clinici con ridotta sensibilità a posaconazolo. Il meccanismo di base della resistenza consiste nell'acquisizione di sostituzioni nella proteina bersaglio, CYP51.

Relazione PK/PD:

L'efficacia antimicotica di posaconazolo è chiaramente dipendente dai livelli plasmatici raggiunti. Per raggiungere concentrazioni plasmatiche adeguate, si devono assolutamente rispettare gli schemi posologici raccomandati.

Combinazioni con altri antimicotici:

L'uso combinato di antimicotici non dovrebbe compromettere l'efficacia di posaconazolo o delle altre terapie; attualmente non sono tuttavia disponibili dati clinici che dimostrino un beneficio aggiuntivo della terapia combinata.

Efficacia clinica

Profilassi di infezioni micotiche invasive:

Due ampi studi randomizzati con controllo attivo hanno esaminato l'efficacia del posaconazolo nella profilassi di infezioni micotiche invasive in pazienti ad alto rischio.

In uno studio in doppio cieco su n=600 riceventi di HSCT allogenico con malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), posaconazolo sospensione orale (200 mg tre volte al giorno) è stato confrontato con fluconazolo (400 mg una volta al giorno). Nel secondo studio randomizzato, con valutatore in cieco, posaconazolo sospensione orale (200 mg tre volte al giorno) è stato confrontato con fluconazolo (400 mg una volta al giorno) o itraconazolo (200 mg due volte al giorno) in n=602

pazienti neutropenici trattati con chemioterapia citotossica a causa di una leucemia mieloide acuta (LMA) o di una sindrome mielodisplastica (SMD).

Nello studio su riceventi di HSCT, la durata media del trattamento in entrambi i gruppi è stata di circa 80 giorni. La mortalità globale con posaconazolo (25%) e fluconazolo (28%) è risultata comparabile.

Per contro, la percentuale di decessi dovuti a infezioni micotiche invasive nel gruppo trattato con posaconazolo (4/301) è risultata significativamente più bassa rispetto al gruppo trattato con fluconazolo (12/299; $p=0,0413$). Nello studio su pazienti neutropenici con LMA o SMD, la durata media del trattamento è stata di 25-29 giorni. La mortalità globale con il posaconazolo è risultata significativamente inferiore a quella con i comparatori (posaconazolo 49/304 [16%] vs. fluconazolo/itraconazolo 67/298 [22%], $p=0,048$). Un vantaggio in termini di sopravvivenza è stato riscontrato sia quando nell'analisi si è tenuto conto di tutte le cause di morte ($p=0,0354$) sia quando sono stati inclusi solo i decessi dovuti a infezioni micotiche invasive ($p=0,0209$).

In entrambi gli studi, gli endpoint principali di efficacia erano l'incidenza di infezioni micotiche invasive accertate/probabili: da un lato durante la fase on-treatment (ovvero tra la randomizzazione o l'inizio della terapia e il giorno 7 dopo la somministrazione dell'ultima dose) e dall'altro a 16 settimane dalla randomizzazione. I risultati di entrambi gli studi sono stati coerenti. La percentuale di pazienti con infezione micotica invasiva accertata o probabile (indipendentemente dal patogeno) durante la fase on-treatment è stata del 2% con posaconazolo, ed è risultata più bassa in termini statisticamente significativi rispetto a quella dei comparatori, pari all'8% ciascuno ($p\leq 0,0038$).

La percentuale di pazienti con infezione micotica invasiva accertata o probabile (indipendentemente dal patogeno) fino a 16 settimane dopo la randomizzazione è stata del 5% con posaconazolo e del 9-11% con i comparatori. In questo caso la differenza è risultata statisticamente significativa solo nello studio su pazienti con AML o SMD ($p=0,0031$).

In entrambi gli studi di profilassi, l'infezione intercorrente più frequente è stata l'aspergillosi. Nei pazienti che avevano ricevuto la profilassi con posaconazolo, la percentuale di infezioni intercorrenti da *Aspergillus* (1%) è risultata significativamente inferiore a quella riscontrata con i comparatori (ca. 7%; $p\leq 0,0059$).

Infezioni micotiche invasive

Nell'ambito di uno studio non comparativo sulla terapia di salvataggio, posaconazolo sospensione orale a dosi separate da 800 mg/giorno è stato esaminato in un totale di $n=51$ pazienti con infezioni micotiche invasive refrattarie alla terapia con amfotericina B (incluse le formulazioni liposomiali) o itraconazolo o che erano risultati intolleranti a questi medicinali. I risultati clinici sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo esterno con valutazione retrospettiva dei referti medici. Il gruppo di controllo esterno era costituito da pazienti che per la maggior parte venivano trattati contemporaneamente e negli stessi centri dei pazienti del gruppo di trattamento con posaconazolo.

Fusariosi: 11 pazienti su 24 con fusariosi confermata o probabile sono stati trattati con successo con posaconazolo alla dose di 800 mg/giorno per un periodo mediano di 124 giorni e fino a un massimo di 212 giorni. Dei 18 pazienti intolleranti ad amfotericina B o itraconazolo o con infezione refrattaria alla terapia con amfotericina B o itraconazolo, 7 sono stati classificati come responder.

Cromblastomicosi/micetoma: 9 pazienti su 11 sono stati trattati con successo con posaconazolo alla dose di 800 mg/giorno per un periodo mediano di 268 giorni e fino a un massimo di 377 giorni. Cinque di questi pazienti presentavano una cromblastomicosi da *Fonsecaea pedrosoi* e 4 pazienti un micetoma, perlopiù da diverse specie di *Madurella*.

Coccidioidomicosi: 11 pazienti su 16 sono stati trattati con successo con posaconazolo alla dose di 800 mg/giorno per un periodo mediano di 296 giorni e fino a un massimo di 460 giorni (alla fine del trattamento, remissione completa o parziale dei sintomi o dei reperti clinici presenti all'inizio della terapia).

Uso in pazienti pediatrici

In uno studio, 16 pazienti di età compresa tra 8 e 17 anni con infezioni fungine invasive sono stati trattati con Posaconazolo sospensione orale, 800 mg/die. Non sono stati rilevati risultati che andassero oltre il profilo di sicurezza noto negli adulti.

Inoltre, dodici pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni hanno ricevuto 600 mg/die per la profilassi delle infezioni fungine invasive. Il profilo di sicurezza osservato in questi pazienti sembra essere paragonabile a quello degli adulti (vedere anche "Farmacocinetica", sezione "Cinetica di gruppi speciali di pazienti").

Non esistono dati sufficienti su sicurezza ed efficacia nei pazienti di età inferiore a 13 anni. Per i pazienti pediatrici di età <18 anni sono disponibili solo dati limitati, provenienti da studi sulla profilassi delle infezioni fungine invasive.

Farmacocinetica

Assorbimento

In seguito ad assunzione di Posaconazolo Devatis sospensione orale assieme a un pasto, il posaconazolo viene assorbito con un t_{max} mediano di 3 ore; con un pasto ad alto contenuto di grassi, nell'intervallo di dosi fino a 800 mg, mostra una farmacocinetica di assorbimento lineare. Al contrario, con l'uso di oltre 800 mg al giorno, non si è osservato alcun ulteriore aumento dell'esposizione. Con l'assunzione a digiuno, l'AUC a dosi di oltre 200 mg è aumentata meno che proporzionalmente. La distribuzione della dose giornaliera totale (800 mg) in 200 mg quattro volte al giorno, rispetto a 400 mg due volte al giorno, ha mostrato nei volontari sani a digiuno un aumento dell'esposizione a posaconazolo del 58% per un periodo fino a 48 ore.

L'equilibrio è stato raggiunto dopo 7-10 giorni.

Influenza dell'assunzione di cibo sull'assorbimento

Rispetto all'assunzione a digiuno, nei volontari sani l'AUC di posaconazolo è aumentata con un pasto senza grassi o una soluzione nutrizionale orale (14 g di grasso) di 2,6 volte, con un pasto ad alto contenuto di grassi (~50 g di grasso) di 4 volte. Posaconazolo Devatis sospensione orale deve essere assunto con un pasto o con una soluzione nutrizionale orale (vedere "Posologia/Impiego").

Distribuzione

Posaconazolo è altamente legato alle proteine (> 98%), prevalentemente all'albumina sierica. Presenta un volume medio di distribuzione apparente di 1774 litri.

Metabolismo

Non esiste alcun metabolita principale circolante di posaconazolo. Le concentrazioni di posaconazolo non vengono probabilmente alterate da inibitori degli enzimi del CYP450. La maggioranza dei metaboliti circolanti consta di coniugati glucuronidi di posaconazolo, e sono state osservate solo piccole quantità di metaboliti ossidativi (mediati dal CYP450).

Eliminazione

Dopo la somministrazione della sospensione orale, il posaconazolo viene eliminato con un'emivita media di 35 ore (tra 20 e 66 ore).

Dopo somministrazione di posaconazolo marcato con ^{14}C , il 77% della dose radiomarcata è stato riscontrato nelle feci. Per la maggior parte era posaconazolo immodificato (66% della dose radiomarcata). Il 14% della dose radiomarcata è stato escreto nelle urine, con <0,2% della dose radiomarcata escreta nelle urine sotto forma di posaconazolo immodificato.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Bambini e adolescenti:

Dopo somministrazione di 800 mg di posaconazolo sospensione orale al giorno (suddivisi in due dosi singole) per il trattamento di micosi invasive, i livelli plasmatici medi di valle (776 ng/ml) in 12 pazienti di età compresa tra 8 e 17 anni sono risultati simili a quelli osservati in 194 pazienti adulti (817 ng/ml). Anche negli studi sulla profilassi di infezioni micotiche invasive le concentrazioni medie di posaconazolo negli adolescenti di 13-17 anni (n=10) sono risultate simili a quelle degli adulti.

In uno studio su 136 pazienti pediatrici neutropenici di età compresa tra 11 mesi e 17 anni, trattati con posaconazolo sospensione orale a una posologia fino a 18 mg/kg al giorno suddivisa in tre dosi singole, il 50% circa dei pazienti ha raggiunto entro il giorno 7, con un'elevata variabilità interindividuale, la concentrazione target definita a priori (C_{avg}) di 500-2500 ng/ml.

Tendenzialmente, negli adolescenti e nei bambini più grandi (da 7 a <18 anni) l'esposizione è risultata superiore rispetto ai bambini più giovani (da 2 a <7 anni).

Pazienti anziani

La farmacocinetica di posaconazolo in compresse nei pazienti giovani e anziani è comparabile. Con la sospensione orale, in 24 volontari anziani la C_{max} e l'AUC sono risultate più alte, rispettivamente del 26% e del 29%, rispetto a quelle in 24 volontari di età compresa tra 18 e 45 anni. Negli studi clinici di efficacia, il profilo di sicurezza di posaconazolo nei pazienti giovani e anziani è risultato comparabile.

Disturbi della funzionalità renale

Dopo somministrazione di una singola dose in pazienti con disturbo della funzionalità renale lieve o moderato ($n=18$, $ClCr \geq 20$ ml/min/1,73 m²), non è stato riscontrato alcun effetto sui parametri farmacocinetici di posaconazolo. In pazienti con insufficienza renale grave ($n=6$, $ClCr < 20$ ml/min/1,73 m²), la AUC del posaconazolo ha mostrato forti variazioni ($>96\%$ CV [coefficiente di variazione]) rispetto ai pazienti con disturbi della funzionalità renale di grado più lieve ($<40\%$ CV). A causa dell'elevata variabilità dell'esposizione, le concentrazioni di posaconazolo in pazienti con insufficienza renale grave devono essere controllate più attentamente.

Posaconazolo non è dializzabile.

Disturbi della funzionalità epatica

In uno studio su $n=12$ pazienti con disturbo della funzionalità epatica, si è osservato un aumento dell'esposizione associato a un prolungamento dell'emivita (26,6 ore, 35,3 ore e 46,1 ore in pazienti con disturbo della funzionalità epatica rispettivamente lieve, moderato e grave, rispetto a 22,1 ore in pazienti con funzionalità epatica normale). In pazienti con insufficienza epatica grave si prevede un aumento dell'AUC allo stato stazionario nell'ordine di 2 volte. Poiché i dati farmacocinetici in pazienti con disturbi della funzionalità epatica sono limitati, è richiesta cautela nell'utilizzo di posaconazolo in questi pazienti.

Sesso

La farmacocinetica di posaconazolo negli uomini e nelle donne è simile. Non sono necessari aggiustamenti della dose di Posaconazolo Devatis in funzione del sesso.

Appartenenza etnica

Rispetto a pazienti di pelle bianca, l'AUC e la C_{max} di posaconazolo in pazienti di pelle nera sono risultate leggermente più basse (16%). Tuttavia, il profilo di sicurezza di posaconazolo in pazienti di pelle bianca e di pelle nera è risultato simile.

Dati preclinici

Come per altri antimicotici di tipo azolico, in studi di tossicità con somministrazione ripetuta di posaconazolo sono stati osservati effetti correlati all'inibizione della sintesi degli ormoni steroidei. In studi di tossicità su ratti e cani, a esposizioni corrispondenti o superiori a quelle ottenute nell'uomo dopo dosi terapeutiche sono stati osservati effetti di soppressione surrenalica.

In cani trattati per ≥ 3 mesi e con esposizione sistemica inferiore a quella osservata dopo somministrazione di dosi terapeutiche nell'uomo, si è osservata una fosfolipidosi neuronale. In scimmie esposte a somministrazione cronica non è stato possibile osservare questo fenomeno. In studi di 12 mesi per la determinazione della neurotossicità nel cane e nella scimmia, a un'esposizione sistemica superiore a quella ottenuta con dosi terapeutiche non è stato descritto alcun effetto sulle funzioni del sistema nervoso centrale o periferico.

Nello studio di 2 anni nei ratti è stata osservata fosfolipidosi polmonare che ha provocato dilatazione e ostruzione degli alveoli. Nelle scimmie, a un'esposizione sistemica 2,2 volte superiore all'esposizione terapeutica nell'uomo è stato osservato un aumento del numero dei macrofagi alveolari.

In uno studio per la valutazione del profilo di sicurezza farmacologico con somministrazione ripetuta in scimmie, a concentrazioni plasmatiche massime che erano 8,5 volte superiori alle concentrazioni ottenute con dosi terapeutiche nell'uomo non sono state riscontrate alterazioni dell'ECG come un'alterazione degli intervalli QT e QTc. In uno studio per la valutazione del profilo di sicurezza farmacologico con somministrazione ripetuta nei ratti, a un'esposizione sistemica 2,1 volte superiore all'esposizione ottenuta con dosi terapeutiche nell'uomo non sono emerse evidenze ecocardiografiche di un'insufficienza cardiaca scompensata. Nei ratti e nelle scimmie, a un'esposizione sistemica superiore (2,1 volte nei ratti, 8,5 volte nelle scimmie) all'esposizione ottenuta con dosi terapeutiche nell'uomo è stato riscontrato un aumento della pressione arteriosa e sistolica (fino a 29 mmHg). Nelle scimmie, a un'esposizione sistemica 2,2 volte superiore all'esposizione terapeutica nell'uomo è stato osservato un aumento del peso del cuore.

In studi *in vitro* e *in vivo*, posaconazolo non ha dimostrato genotossicità. Studi di cancerogenicità non evidenziano alcun rischio particolare per l'essere umano.

Nei ratti sono stati effettuati studi sulla riproduzione e sullo sviluppo peri- e postnatale. A un'esposizione più bassa di quella ottenuta con dosi terapeutiche nell'uomo, il trattamento con posaconazolo ha provocato riassorbimenti fetali e figliate meno numerose, alterazioni dell'apparato scheletrico e malformazioni scheletriche, distocia, aumento del periodo di gestazione e riduzione della dimensione media della progenie e della vitalità postnatale. Nei conigli, a un'esposizione superiore a quella ottenuta con dosi terapeutiche, posaconazolo ha dimostrato un effetto embriotossico. Come per altri antimicotici di tipo azolico, questi effetti sulla capacità riproduttiva sono stati attribuiti all'effetto del trattamento sulla steroidogenesi.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Stabilità dopo apertura

Dopo l'apertura, consumare entro 4 settimane.

Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a 15-30°C. Non congelare.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Indicazioni per la manipolazione

Agitare bene prima dell'uso.

Numero dell'omologazione

67594 (Swissmedic).

Confezioni

Flacone da 105 ml [B].

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Febbraio 2025