

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

Posaconazolo Devatis compresse gastroresistenti

Composizione

Principi attivi

Posaconazolo.

Sostanze ausiliarie

Ipromellosa acetato succinato, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, croscarmellosa sodica (E468) (corrisponde ad un massimo di 2,25 mg di sodio), silice colloidale anidra, magnesio stearato, alcol polivinilico, titanio diossido (E171), macrogol 4000 (E1521), talco, ferro ossido giallo (E172).

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Compresa gastroresistente da 100 mg di posaconazolo.

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.

Nota importante sulla non intercambiabilità di Posaconazolo Devatis sospensione orale e Posaconazolo Devatis compresse gastroresistenti

Oltre alle compresse gastroresistenti, Posaconazolo Devatis è disponibile anche come sospensione orale. A causa delle differenze di dosaggio delle due formulazioni, le compresse gastroresistenti e la sospensione orale non sono intercambiabili. Occorre pertanto seguire assolutamente le raccomandazioni posologiche specifiche per ciascuna formulazione.

Posologia abituale

Posologia raccomandata per le compresse gastroresistenti in base all'indicazione:

Profilassi di infezioni micotiche invasive

Giorno 1: 300 mg (ovvero 3 compresse da 100 mg) due volte al giorno

Dal giorno 2: 300 mg (ovvero 3 compresse da 100 mg) una volta al giorno

La durata della terapia dipende dalla remissione della neutropenia o della immunosoppressione. In pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) o sindromi mielodisplastiche (SMD), la profilassi con Posaconazolo Devatis viene iniziata alcuni giorni prima della prevista insorgenza 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

Giorno 1: 300 mg (ovvero 3 compresse da 100 mg) due volte al giorno

Dal giorno 2: 300 mg (ovvero 3 compresse da 100 mg) una volta al giorno

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

Per garantire concentrazioni di posaconazolo il più possibile ottimali, con una terapia profilattica di durata superiore a 7 giorni nonché nel trattamento di infezioni micotiche invasive si raccomanda un monitoraggio terapeutico del farmaco (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*). In linea di massima, la concentrazione di posaconazolo allo stato stazionario dovrebbe essere pari ad almeno 500 ng/ml (vedere anche «Proprietà/effetti»). Per ulteriori indicazioni 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. Per la terapia di infezioni micotiche invasive manifeste si raccomandano, in taluni casi, concentrazioni di posaconazolo di almeno 1250 ng/ml.

Per via delle proprietà farmacocinetiche, è consigliabile effettuare una prima determinazione della concentrazione di posaconazolo dopo circa 1 settimana. Ulteriori controlli dovrebbero essere previsti a intervalli di circa 14 giorni, eventualmente anche con maggiore frequenza (ad es. in caso di terapie concomitanti, insufficienza renale grave o diarrea).

Se la concentrazione di posaconazolo scende al di sotto di 500 ng/ml, si raccomanda di aumentare la dose di 100 mg/giorno (ovvero a 4 compresse da 100 mg una volta al giorno). Nel caso di un netto aumento dei livelli plasmatici di posaconazolo o di effetti indesiderati intollerabili, la dose dovrebbe essere ridotta a 200 mg/giorno.

Modo di somministrazione

Posaconazolo Devatis compresse gastroresistenti possono essere assunte indipendentemente dai pasti. Il singolo paziente dovrebbe però assumere le compresse sempre alle stesse condizioni (ovvero sempre a digiuno oppure sempre insieme a un pasto).

Istruzioni posologiche speciali

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Posaconazolo Devatis compresse gastroresistenti nei bambini di età inferiore a 13 anni non sono state esaminate. Pertanto, questa forma farmaceutica non viene raccomandata 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 «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 soggetti con disturbi della funzionalità epatica partecipanti agli studi, il ridursi della funzionalità epatica ha determinato una maggiore esposizione e un prolungamento dell'emivita (vedere «Avvertenze e misure precauzionali», «Farmacocinetica»). Pertanto, l'uso di Posaconazolo Devatis compresse gastroresistenti in pazienti con insufficienza epatica grave dovrebbe avvenire solo sotto stretto controllo delle concentrazioni di posaconazolo.

Disfunzione gastrointestinale

Sono solo disponibili dati limitati sulla farmacocinetica in pazienti con grave disfunzione gastrointestinale (ad es. diarrea grave). I pazienti con diarrea grave o vomito dovrebbero essere attentamente monitorati.

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 compresse gastroresistenti dovrebbe 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 hanno il potenziale di 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 Devatis 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 e atorvastatina (vedere «Interazioni»).

Ipersensibilità al principio attivo o a una qualsiasi 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'ipopotassiemia 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 mostrano un aumento dei valori epatici devono essere monitorati mediante controlli regolari degli enzimi 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 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 uso concomitante con induttori del CYP3A4 (come carbamazepina, efavirenz, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifabutina, rifampicina), la concentrazione di posaconazolo può essere significativamente ridotta, pertanto occorre evitare l'uso concomitante con posaconazolo, a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio (vedere «Interazioni»).

Sirolimus: non si raccomanda l'uso concomitante con posaconazolo. Qualora un uso concomitante sia inevitabile, occorre monitorare regolarmente i livelli 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 paragrafo «Prolungamento del QTc» sopra) nonché per gli alcaloidi della vinca e per il venetoclax.

Altre avvertenze

Sono stati segnalati rari casi di sindrome emolitico-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.

Posaconazolo orale per la profilassi e la terapia di infezioni micotiche invasive è disponibile in due forme farmaceutiche, ovvero Posaconazolo Devatis compresse gastroresistenti e Posaconazolo Devatis sospensione orale. 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 Devatis 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.

In particolare occorre tenere presente che con Posaconazolo Devatis compresse gastroresistenti vengono raggiunte concentrazioni di posaconazolo superiori a quelle ottenute con la somministrazione di Posaconazolo Devatis sospensione orale. In singoli casi possono essere raggiunte concentrazioni molto elevate. Per concentrazioni di posaconazolo >4000 ng/ml sono disponibili finora solo esperienze insufficienti, pertanto non è possibile escludere una potenziale tossicità.

Sostanze ausiliarie

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

Interazioni

Salvo diversamente indicato, i dati descritti di seguito sono stati ottenuti con la sospensione orale. Per via delle maggiori concentrazioni di posaconazolo dopo somministrazione delle compresse sussiste, con questa forma farmaceutica, un più alto rischio di interazioni, ovvero le alterazioni delle concentrazioni plasmatiche delle sostanze interagenti possono essere più marcate rispetto a quanto osservato con la sospensione orale.

Di seguito vengono descritti i risultati principali degli studi di interazione. Per ulteriori dettagli su questi studi vedere l'Informazione professionale di Posaconazolo Devatis sospensione orale.

Effetti 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} e l'AUC 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: 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 in 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 (IPP)

In caso di uso concomitante di posaconazolo in compresse con antiacidi, antagonisti del recettore H_2 e IPP non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. In caso di uso concomitante di Posaconazolo Devatis compresse gastroresistenti con antiacidi, antagonisti del recettore H_2 o IPP non è pertanto necessario un aggiustamento della dose.

Preparati con effetto sulla motilità gastrointestinale

La somministrazione concomitante di metoclopramide con Posaconazolo Devatis compresse ha determinato una riduzione dell'esposizione a posaconazolo di solo il 7%, il che può essere considerato clinicamente non rilevante.

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.

Effetti del 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 contemporaneamente 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

Chinidina, alofantrina e pimozide: un uso concomitante di questi medicinali 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 astemizolo, chinidina, cisapride, alofantrina, pimozide e terfenadina 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 dell'ergot è controindicato.

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: posaconazolo in sospensione orale 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). Durante l'uso di Posaconazolo Devatis compresse gastroresistenti, per via dell'aumentata esposizione, occorre prevedere un'alterazione più marcata della farmacocinetica della rifabutina.

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

Ciclosporina: in pazienti con trapianto di cuore trattati con ciclosporina a posologia costante, posaconazolo 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 con conseguenti eventi indesiderati gravi come 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 dovrebbe 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 dovrebbero monitorare attentamente i livelli ematici di ciclosporina aggiustando, se necessario, la dose di ciclosporina.

Tacrolimus: posaconazolo in sospensione orale 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 sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti che hanno portato a un'ospedalizzazione e/o all'interruzione della somministrazione di posaconazolo. Durante l'uso di posaconazolo in compresse, per via dell'esposizione superiore, occorre prevedere un'alterazione ancora più marcata della farmacocinetica del tacrolimus.

Se viene iniziata una terapia con posaconazolo quando è già in corso una terapia con tacrolimus, la dose di tacrolimus dovrebbe 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 dovrebbe monitorare attentamente il livello ematico del tacrolimus e, se del caso, si dovrebbe aggiustarne la dose.

Sirolimus: la somministrazione ripetuta di posaconazolo in sospensione orale a volontari sani ha aumentato rispettivamente la C_{max} e l'AUC di sirolimus mediamente di 6,7 e 8,9 volte. Durante l'uso di posaconazolo in compresse, per via dell'esposizione superiore, occorre prevedere un'alterazione ancora più marcata della farmacocinetica del sirolimus.

Non si raccomanda la combinazione con posaconazolo. Quando però il beneficio atteso per il paziente supera il rischio, all'inizio di una terapia con posaconazolo in pazienti che già assumono sirolimus si dovrebbe ridurre la dose di sirolimus (ad es. a 1/10 della dose corrente) e controllare frequentemente la concentrazione minima di sirolimus. Anche durante l'uso concomitante e

all'interruzione della somministrazione di posaconazolo si dovrebbero 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 ripetuta di posaconazolo in sospensione orale ha aumentato la C_{max} e l'AUC dell'atazanavir (mediamente di 2,6 e 3,7 volte, rispettivamente). 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 di posaconazolo in compresse, per via dell'esposizione superiore, occorre prevedere alterazioni più marcate della farmacocinetica dei medicinali antiretrovirali.

Durante l'uso concomitante di medicinali antiretrovirali 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 ripetuta di posaconazolo in sospensione orale alla dose di 200 mg due volte al giorno per 7 giorni ha aumentato rispettivamente la C_{max} e l'AUC del midazolam e.v. mediamente di 1,3 e 4,6 volte. Posaconazolo in sospensione orale alla dose di 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 posologie di posaconazolo hanno aumentato la C_{max} e l'AUC del midazolam p.o. rispettivamente di 2,2 e 4,5 volte. Inoltre, la somministrazione concomitante di posaconazolo ha aumentato l'emivita terminale media del midazolam da circa 3-4 ore a 8-10 ore. Durante l'uso di posaconazolo in compresse, per via dell'esposizione superiore, occorre prevedere alterazioni più marcate della farmacocinetica.

In caso di uso concomitante con posaconazolo, per le benzodiazepine metabolizzate tramite il CYP3A4 (ad es. midazolam, triazolam, alprazolam) si raccomanda 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: poiché l'eritromicina e la claritromicina sono substrati del CYP3A4, si prevede che 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_{0-12h} 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 condotti 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 (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 stordimento e capogiro (vedere «Effetti indesiderati»), che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchine.

Effetti indesiderati

La sicurezza di posaconazolo in compresse è stata esaminata in uno studio sulla profilassi delle infezioni micotiche condotto su 230 pazienti. Tutti i pazienti erano immunodepressi; il 60% circa dei pazienti presentava malignità ematologiche (LMA o sindrome mielodisplastica) come patologie

sottostanti, il 40% circa aveva subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) con o senza malattia del trapianto contro l'ospite (Graft versus Host-Disease, GvHD). La durata mediana della terapia con posaconazolo è stata di 28 giorni. Gli effetti indesiderati più frequenti con posaconazolo in compresse (300 mg una volta al giorno) sono stati nausea e diarrea. L'effetto indesiderato più frequente che ha portato all'interruzione della terapia con posaconazolo in compresse è stato la nausea.

Di seguito sono classificati, per sistemi e organi e per frequenza, gli effetti indesiderati dell'uso di 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 (come 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

Comune: stanchezza, astenia, febbre

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

Sicurezza nei pazienti pediatrici

Non sono disponibili dati sulla sicurezza di posaconazolo compresse gastroresistenti nei pazienti <18 anni. Tuttavia, limitati dati relativi alle altre forme farmaceutiche (sospensione orale e concentrato per soluzione per infusione) non indicano differenze rilevanti nel profilo di sicurezza tra pazienti adulti e pazienti pediatrici.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio 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

Nell'ambito di studi clinici, in pazienti che hanno ricevuto posaconazolo in sospensione orale a posologie fino a 1600 mg/giorno non sono stati osservati altri effetti indesiderati rispetto ai pazienti che hanno ricevuto dosi più basse. Un sovradosaggio accidentale è stato descritto in un paziente che ha assunto 1200 mg di posaconazolo in sospensione orale 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

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico – derivati del triazolo

Meccanismo d'azione

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 / S. boydii</i>	65	1	2
<i>Altri funghi</i>			
<i>Fusarium solani SC</i>	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

Gli studi di efficacia, i risultati dei quali sono descritti di seguito, sono stati effettuati con la sospensione orale. Per le compresse è stato applicato un bridging farmacocinetico (vedere sotto).

Profilassi di infezioni micotiche invasive:

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

In uno studio in doppio cieco su n=600 riceventi di HSCT allogeneico con malattia del trapianto verso l'ospite (GVHD), posaconazolo come 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 in sospensione orale (200 mg tre volte al giorno) è stato confrontato con fluconazolo (400 mg una volta al giorno) o con 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 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 controllato come terapia di salvataggio, posaconazolo 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 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.

Cromoblastomicosi/micetoma: 9 pazienti su 11 sono stati trattati con successo con posaconazolo per un periodo mediano di 268 giorni e fino a un massimo di 377 giorni. Cinque di questi pazienti presentavano una cromoblastomicosi 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 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).

Dati raccolti con uso delle compresse

In totale 230 pazienti sono stati arruolati in uno studio multicentrico, non comparativo, in aperto che ha esaminato le proprietà farmacocinetiche, la sicurezza e la tollerabilità di posaconazolo in compresse. Sono stati inclusi 1) pazienti con LMA o sindrome mielodisplastica (SMD) che di recente avevano ricevuto una chemioterapia citotossica e avevano sviluppato o nei quali era attesa una neutropenia clinicamente rilevante (ca. 60% della popolazione di studio), oppure 2) pazienti post-HSCT in terapia immunosoppressiva per la prevenzione o il trattamento di una malattia del trapianto contro l'ospite (ca. 40% della popolazione di studio). La popolazione di studio corrispondeva quindi alla popolazione degli studi sulla profilassi di infezioni micotiche invasive condotti con la sospensione orale. Il trattamento è stato effettuato con 300 mg di posaconazolo due volte al giorno nel giorno 1, seguiti da 300 mg una volta al giorno. Posaconazolo in compresse è stato somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo.

L'età media dei pazienti era di 51 anni (range 19-78 anni), il 62% dei pazienti era di sesso maschile.

Alla posologia di 300 mg/giorno, il 90% dei pazienti ha raggiunto allo stato stazionario una C_{avg} compresa tra 500 e 2500 ng/ml (C_{avg} = concentrazione media di posaconazolo allo stato stazionario calcolata come AUC/intervallo posologico [24 ore]). La C_{avg} media allo stato stazionario è risultata pari a 1580 ng/ml, il 96% dei pazienti ha raggiunto una $C_{avg} \geq 700$ ng/ml. Sono stati osservati valori massimi di C_{avg} fino a ca. 9500 ng/ml.

Sicurezza ed efficacia nei pazienti pediatrici

Per i pazienti pediatrici sono disponibili solo dati limitati, provenienti da studi sulla profilassi delle infezioni fungine invasive. L'esperienza nella popolazione pediatrica è disponibile solo con la sospensione orale. Non esistono dati sufficienti su sicurezza ed efficacia nei pazienti di età inferiore a 13 anni.

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.

L'uso di posaconazolo non è raccomandato in pazienti di età <13 anni

Farmacocinetica

Assorbimento

Posaconazolo viene assorbito dalle compresse con un t_{max} mediano di 4 a 5 ore e nell'intervallo di dosi 200-300 mg mostra una farmacocinetica proporzionale alla dose dopo somministrazione singola e multipla. Nell'intervallo di dosi 300-400 mg, l'esposizione aumenta in maniera sottoproporzionale alla dose.

La biodisponibilità orale assoluta di posaconazolo con l'assunzione a digiuno delle compresse (300 mg) è risultata del 54%.

Con lo schema posologico raccomandato (300 mg 2 volte al giorno al giorno 1, seguiti da 300 mg una volta al giorno), sono state raggiunte concentrazioni plasmatiche di stato stazionario al giorno 6.

Influenza di una concomitante assunzione di cibo sull'assorbimento

Rispetto all'assunzione a digiuno, con l'assunzione delle compresse con un pasto ad alto contenuto di grassi l'AUC di posaconazolo aumenta di ca. il 50%, la C_{max} del 16%. Con l'assunzione insieme a un pasto, il t_{max} ha mostrato una più alta variabilità (range: 5-24 h) rispetto all'assunzione a digiuno (range: 3-8 h).

Distribuzione

Posaconazolo è altamente legato alle proteine (> 98%), prevalentemente all'albumina sierica. Posaconazolo ha un volume medio di distribuzione di 295 l.

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 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.

Dopo somministrazione delle compresse, posaconazolo viene eliminato lentamente, con un'emivita media ($t_{1/2}$) di 29 ore (26-31 ore) e una clearance apparente media compresa tra 7,5 e 11 l/ora.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Bambini e adolescenti:

La farmacocinetica di posaconazolo compresse gastroresistenti non è stata esaminata nella popolazione pediatrica.

Dati per posaconazolo sospensione orale: Dopo somministrazione di 800 mg/giorno di posaconazolo in sospensione orale (suddivisi in due dosi singole) per il trattamento di micosi invasive, i livelli plasmatici minimi medi (776 ng/ml) in 12 pazienti di età compresa tra 8 e 17 anni sono risultati all'incirca comparabili 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 in sospensione orale a una posologia fino a 18 mg/kg al giorno suddivisa in tre dosi singole, entro il giorno 7 il 50% circa dei pazienti ha raggiunto, 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 tendenzialmente 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 di posaconazolo in sospensione orale in pazienti con disturbo della funzionalità renale da lieve a moderato (n=18, $Cl_{Cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²), non è stato riscontrato alcun effetto sui parametri farmacocinetici di posaconazolo. In pazienti con insufficienza renale grave (n=6, $Cl_{Cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), l'AUC di posaconazolo ha mostrato forti variazioni (>96% del 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 dovrebbero essere controllate più attentamente.

Posaconazolo non è dializzabile.

Disturbi della funzionalità epatica

In uno studio con posaconazolo in sospensione orale su n=12 pazienti con disturbo della funzionalità epatica è stato 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'uso di posaconazolo in questi pazienti.

Peso

Modelli farmacocinetici indicano che i pazienti con peso corporeo >120 kg possono presentare una più bassa esposizione a posaconazolo.

In pazienti con basso peso corporeo (<60 kg), in particolari in quelli post-HSCT, con l'uso di Posaconazolo Devatis compresse gastroresistenti sussiste il rischio di un aumento delle concentrazioni di posaconazolo (vedere «Posologia/impiego»).

Sesso

La farmacocinetica di posaconazolo negli uomini e nelle donne è comparabile. 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

Tossicità cronica (o tossicità per somministrazione ripetuta)

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 è stata 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 in cani e scimmie, 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 le alterazioni 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.

Mutagenicità

In studi *in vitro* e *in vivo*, posaconazolo non ha dimostrato genotossicità.

Cancerogenicità

Studi di cancerogenicità non evidenziano alcun rischio particolare per l'essere umano.

Tossicità per la riproduzione

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.

Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 30°C. Non conservare in frigorifero, non congelare. Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Indicazioni per la manipolazione

Agitare bene prima dell'uso.

Numero dell'omologazione

69323 (Swissmedic).

Confezioni

Compresse gastroresistenti da 100 mg: 24, 96 [B].

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Febbraio 2025