



**NOXAFIL<sup>®</sup>**  
posaconazolo

Noxafil 100 mg compresse gastroresistenti

---

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noxafil 100 mg compresse gastroresistenti

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 100 mg di posaconazolo.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente (compressa)

Compressa a forma di capsula di colore giallo della lunghezza di 17,5 mm con impresso "100" su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse gastroresistenti di Noxafil sono indicate per l'uso nel trattamento delle seguenti infezioni fungine negli adulti (vedere paragrafi 4.2 e 5.1):

- Aspergillosi invasiva

Le compresse gastroresistenti di Noxafil sono indicate per l'uso nel trattamento delle seguenti infezioni fungine nei pazienti pediatrici da 2 anni di età con peso superiore a 40 kg e negli adulti (vedere paragrafi 4.2 e 5.1):

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

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

Le compresse gastroresistenti di Noxafil sono indicate anche nella profilassi delle infezioni fungine invasive nei seguenti pazienti pediatrici da 2 anni di età con peso superiore a 40 kg e negli adulti (vedere paragrafi 4.2 e 5.1):

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

Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Noxafil sospensione orale per l'uso nella candidiasi orofaringea.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Non intercambiabilità tra Noxafil compresse e Noxafil sospensione orale

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

#### Posologia

Noxafil è disponibile anche in sospensione orale da 40 mg/mL, in concentrato per soluzione per infusione da 300 mg e in polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale da 300 mg. Generalmente, le compresse di Noxafil forniscono esposizioni plasmatiche al farmaco più elevate rispetto a Noxafil sospensione orale sia a stomaco pieno che a digiuno. Pertanto, le compresse sono la formulazione preferita per ottimizzare le concentrazioni plasmatiche.

La dose raccomandata nei pazienti pediatrici da 2 anni di età con peso superiore a 40 kg e negli adulti è indicata nella Tabella 1.

Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale è raccomandato per l'uso orale nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni con peso pari o inferiore a 40 kg. Fare riferimento al RCP della polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale per ulteriori informazioni sul dosaggio.

**Tabella 1.** Dose raccomandata nei pazienti pediatrici da 2 anni di età con peso superiore a 40 kg e negli adulti in base all'indicazione

Indicazione	Dose e durata della terapia (Vedere paragrafo 5.2)
Trattamento dell'aspergillosi invasiva (solo per gli adulti)	Dose di carico di 300 mg (tre compresse da 100 mg o 300 mg concentrato per soluzione per infusione) due volte al giorno il primo giorno, seguita da 300 mg (tre compresse da 100 mg o 300 mg concentrato per soluzione per infusione) una volta al giorno successivamente. Ogni dose di compressa può essere assunta indipendentemente dall'assunzione di cibo. La durata totale raccomandata della terapia è di 6-12 settimane. Il passaggio dalla somministrazione endovenosa a quella orale è appropriato quando clinicamente indicato.
Infezioni fungine invasive refrattarie (IFI)/ pazienti con IFI intolleranti al trattamento di 1 <sup>a</sup> linea	Dose di carico di 300 mg (tre compresse da 100 mg) due volte al giorno il primo giorno, seguita da 300 mg (tre compresse da 100 mg) una volta al giorno successivamente. Ogni dose può essere assunta indipendentemente dall'assunzione di cibo. La durata della terapia deve essere basata sulla severità della malattia di base, sulla guarigione dalla immunosoppressione e sulla risposta clinica.
Profilassi delle infezioni fungine invasive	Dose di carico di 300 mg (tre compresse da 100 mg) due volte al giorno il primo giorno, seguita da 300 mg (tre compresse da 100 mg) una volta al giorno successivamente. Ogni dose può essere assunta indipendentemente dall'assunzione di cibo. La durata della terapia deve essere basata sulla guarigione dalla immunosoppressione. Nei pazienti con leucemia mieloide acuta o sindromi mielodisplastiche, la profilassi con Noxafil deve iniziare diversi giorni prima della prevista insorgenza di neutropenia e proseguire per 7 giorni dopo che la conta dei neutrofili sia salita sopra le 500 cellule per mm <sup>3</sup> .

## Popolazioni speciali

### *Compromissione renale*

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

### *Compromissione epatica*

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

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di posaconazolo nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite.

Non vi sono dati clinici disponibili.

## Modo di somministrazione

### Per uso orale

Le compresse gastroresistenti di Noxafil possono essere prese con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite intere con acqua e non devono essere frantumate, masticate o rotte.

## **4.3 Controindicazioni**

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

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

Somministrazione in associazione con substrati di CYP3A4 quali terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide, alofantrina o chinidina poiché può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali, portando ad un prolungamento dell'intervallo QTc e a rari casi di torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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

Somministrazione concomitante durante l'inizio e la fase di titolazione della dose di venetoclax in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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

### Ipersensibilità

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

### Tossicità epatica

Reazioni epatiche (ad esempio da lieve a moderato innalzamento di ALT, AST, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e/o epatite clinica) sono state riportate durante il trattamento con posaconazolo. L'aumento dei parametri di funzionalità epatica è stato generalmente reversibile dopo interruzione della terapia e in qualche caso questi parametri si sono normalizzati senza interrompere la terapia. Reazioni epatiche più severe con esito fatale sono state riportate raramente.

Posaconazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica, a causa di una limitata esperienza clinica e per il possibile aumento dei livelli plasmatici di posaconazolo in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Monitoraggio della funzionalità epatica

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

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

### Prolungamento dell'intervallo QTc

Alcuni azolici sono stati associati ad un prolungamento dell'intervallo QTc. Posaconazolo non deve essere somministrato con medicinali che sono substrati per CYP3A4 e che sono noti per il loro effetto di prolungare l'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Posaconazolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti che presentano condizioni potenzialmente favorevoli a un'aritmia quali:

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

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

### Interazioni farmacologiche

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

### Midazolam e altre benzodiazepine

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

### Tossicità della vincristina

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

### Tossicità di venetoclax

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

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

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

### Esposizione plasmatica

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

### Disfunzione gastrointestinale

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

### Sodio

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

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

### Effetti di altri medicinali su posaconazolo

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

#### *Rifabutina*

Rifabutina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la  $C_{max}$  (massima concentrazione plasmatica) e l'AUC (area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo) di posaconazolo al 57 % e 51 %, rispettivamente. L'uso concomitante di posaconazolo e rifabutina e analoghi induttori (ad esempio, rifampicina) deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio. Vedere anche i paragrafi successivi per quanto riguarda gli effetti di posaconazolo sui livelli plasmatici di rifabutina.

#### *Efavirenz*

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

#### *Fosamprenavir*

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

#### *Fenitoina*

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

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

Quando le compresse di posaconazolo sono usate in concomitanza con antiacidi, antagonisti del recettore  $H_2$  e inibitori della pompa protonica non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose delle compresse di posaconazolo quando le compresse di posaconazolo sono usate in concomitanza con antiacidi, antagonisti del recettore  $H_2$  e inibitori della pompa protonica.

### Effetti di posaconazolo su altri medicinali

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

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

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

#### *Alcaloidi derivati dalla segale cornuta*

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

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

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

rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).

#### *Alcaloidi della vinca*

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

#### *Rifabulina*

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

#### *Sirolimus*

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

#### *Ciclosporina*

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

#### *Tacrolimus*

Posaconazolo ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di tacrolimus (0,05 mg/kg di peso corporeo in dose unica) del 121 % e del 358 %, rispettivamente. In studi di efficacia clinica sono state riportate interazioni clinicamente significative che hanno portato all'ospedalizzazione e/o all'interruzione del posaconazolo. Quando viene iniziato il trattamento con posaconazolo nei pazienti già in trattamento con tacrolimus, la dose di tacrolimus deve essere ridotta (ad esempio a circa un terzo della dose assunta). Successivamente, i livelli ematici di tacrolimus devono essere attentamente monitorati durante la co-somministrazione e subito dopo l'interruzione del posaconazolo, e la dose di tacrolimus deve essere aggiustata, secondo necessità.

#### *Inibitori di HIV proteasi*

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

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

In uno studio condotto su volontari sani, posaconazolo sospensione orale (200 mg una volta al giorno per 10 giorni) ha aumentato l'esposizione (AUC) di midazolam somministrato per via endovenosa (0,05 mg/kg) dell'83 %. In un altro studio su volontari sani, la somministrazione di una dose ripetuta di posaconazolo sospensione orale (200 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di midazolam per via endovenosa (dose singola di 0,4 mg) mediamente di 1,3 e 4,6 volte (range da 1,7 a 6,4 volte) rispettivamente; posaconazolo sospensione orale 400 mg due volte al giorno per 7 giorni ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di midazolam per via endovenosa di 1,6 e 6,2 volte (range da 1,6 a 7,6 volte), rispettivamente. Entrambe le dosi di posaconazolo hanno aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di midazolam per via orale (dose orale singola di 2 mg) di 2,2 e 4,5 volte, rispettivamente. Inoltre, posaconazolo sospensione orale (200 mg o 400 mg) ha prolungato l'emivita terminale media di midazolam approssimativamente da 3-4 ore a 8-10 ore durante la co-somministrazione.

A causa del rischio di una prolungata sedazione si raccomanda di prendere in considerazione aggiustamenti della dose in caso posaconazolo venga co-somministrato con qualunque benzodiazepina metabolizzata attraverso CYP3A4 (ad esempio, midazolam, triazolam, alprazolam) (vedere paragrafo 4.4).

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

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

#### *Digossina*

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

#### *Sulfoniluree*

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

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

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

#### *Venetoclax*

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

Fare riferimento al RCP di venetoclax.

#### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

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

#### Gravidanza

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

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

#### Posaconazolo compresse

La sicurezza di posaconazolo compresse è stata valutata in 104 volontari sani e 230 pazienti arruolati in uno studio clinico sulla profilassi antimicotica.

La sicurezza di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e posaconazolo compresse è stata valutata in 288 pazienti arruolati in uno studio clinico sul trattamento dell'aspergillosi, dei quali 161 pazienti hanno ricevuto il concentrato per soluzione per infusione e 127 pazienti hanno ricevuto la formulazione in compresse.

La formulazione in compresse è stata studiata soltanto nei pazienti con AML e MDS e in quelli dopo HSCT con o a rischio di malattia del trapianto contro l'ospite (*Graft versus Host Disease*, GVHD). La durata massima dell'esposizione alla formulazione in compresse è stata più breve rispetto alla sospensione orale. L'esposizione plasmatica derivante dalla formulazione in compresse è stata più alta di quella osservata con la sospensione orale.

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

La sicurezza di posaconazolo compresse e concentrato per soluzione per infusione è stata studiata anche in uno studio controllato sul trattamento dell'aspergillosi invasiva. La durata massima del trattamento dell'aspergillosi invasiva è stata simile a quella studiata con la sospensione orale per il trattamento di salvataggio ed è stata più lunga di quella studiata con le compresse o con il concentrato per soluzione per infusione per la profilassi.

#### Tabella delle reazioni avverse

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

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

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> Comune: Non comune: Raro:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, infarto della milza sindrome uremica emolitica, porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, coagulopatia, emorragia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b> Non comune: Raro:	reazione allergica reazione da ipersensibilità
<b>Patologie endocrine</b> Raro:	insufficienza surrenalica, diminuzione della gonadotropina sierica, pseudoaldosteronismo
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> Comune: Non comune:	squilibrio elettrolitico, anoressia, diminuzione dell'appetito, ipopotassiemia, ipomagnesiemia iperglicemia, ipoglicemia
<b>Disturbi psichiatrici</b> Non comune: Raro:	sogni anormali, stato confusionale, disturbi del sonno disturbi psicotici, depressione
<b>Patologie del sistema nervoso</b> Comune: Non comune: Raro:	parestesia, capogiro, sonnolenza, cefalea, disgeusia convulsioni, neuropatia, ipoestesia, tremore, afasia, insonnia accidente cerebrovascolare, encefalopatia, neuropatia periferica, sincope
<b>Patologie dell'occhio</b> Non comune: Raro:	visione offuscata, fotofobia, acuità visiva ridotta diplopia, scotoma
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b> Raro:	deficit dell'udito
<b>Patologie cardiache</b> Non comune: Raro:	sindrome del QT lungo <sup>s</sup> , elettrocardiogramma anormale <sup>s</sup> , palpitazioni, bradicardia, extrasistoli sopraventricolari, tachicardia torsione di punta, morte improvvisa, tachicardia ventricolare, arresto cardio-respiratorio, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio
<b>Patologie vascolari</b> Comune: Non comune: Raro:	ipertensione ipotensione, vasculite embolia polmonare, trombosi venosa profonda
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> Non comune: Raro:	tosse, epistassi, singhiozzo, congestione nasale, dolore pleurítico, tachipnea ipertensione polmonare, polmonite interstiziale, polmonite
<b>Patologie gastrointestinali</b> Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	nausea vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia, bocca secca, flatulenza, stipsi, fastidio anoretale pancreatite, distensione addominale, enterite, fastidio epigastrico, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, edema della bocca emorragia gastrointestinale, ileo
<b>Patologie epatobiliari</b> Comune: Non comune: Raro:	test di funzionalità epatica elevati (aumenti di ALT, AST, bilirubina, fosfatasi alcalina, GGT) danno epatocellulare, epatite, ittero, epatomegalia, colestasi, tossicità epatica, funzionalità epatica anormale insufficienza epatica, epatite colestatica, epatosplenomegalia, dolorabilità epatica, asterissi
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> Comune: Non comune: Raro:	eruzione cutanea, prurito ulcerazione alla bocca, alopecia, dermatite, eritema, petecchie sindrome di Stevens Johnson, eritema vescicolare
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> Non comune:	dolore alla schiena, dolore al collo, dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità
<b>Patologie renali e urinarie</b> Non comune: Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, aumento della creatinina sierica acidosi tubulare renale, nefrite interstiziale
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b> Non comune: Raro:	disturbi mestruali dolore mammario



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

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

§ Vedere paragrafo 4.4.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Patologie epatobiliari

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

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

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

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Microbiologia

Posaconazolo ha dimostrato di essere attivo *in vitro* verso i seguenti microrganismi: *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida spp.* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* e specie di *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. I dati microbiologici suggeriscono che posaconazolo è attivo verso *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; tuttavia, i dati clinici sono al momento troppo limitati per stabilire l'efficacia del posaconazolo nei confronti di questi agenti.

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

#### Resistenza

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

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

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

Valori EUCAST di ECOFF:

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

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

#### Breakpoint

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

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

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



### Associazione con altri agenti antifungini

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

### Esperienza clinica

#### Riassunto dello studio con posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e compresse per l'aspergillosi invasiva

La sicurezza e l'efficacia del posaconazolo per il trattamento di pazienti con aspergillosi invasiva sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco (studio-69) in 575 pazienti con infezioni fungine invasive provate, probabili o possibili secondo i criteri EORTC/MSG.

I pazienti sono stati trattati con posaconazolo (n=288) concentrato per soluzione per infusione o compresse somministrato alla dose di 300 mg una volta al giorno (due volte al giorno al Giorno 1). I pazienti di confronto sono stati trattati con voriconazolo (n=287) somministrato e.v. a una dose di 6 mg/kg due volte al giorno al Giorno 1 seguito da 4 mg/kg due volte al giorno, o per via orale a una dose di 300 mg due volte al giorno al Giorno 1 seguito da 200 mg due volte al giorno. La durata mediana del trattamento è stata di 67 giorni (posaconazolo) e 64 giorni (voriconazolo).

Nella popolazione *intent-to-treat* (ITT) (tutti i soggetti che hanno ricevuto almeno una dose del medicinale dello studio), 288 pazienti hanno ricevuto posaconazolo e 287 pazienti hanno ricevuto voriconazolo. La popolazione del set completo di analisi (*full analysis set*, FAS) è il sottogruppo di tutti i soggetti all'interno della popolazione ITT che sono stati classificati da un giudizio indipendente come affetti da aspergillosi invasiva provata o probabile: 163 soggetti per posaconazolo e 171 soggetti per voriconazolo. La mortalità per tutte le cause e la risposta clinica globale in queste due popolazioni sono presentate rispettivamente nella Tabella 3 e 4.

**Tabella 3.** Studio 1 sul trattamento dell'aspergillosi invasiva con posaconazolo: mortalità per tutte le cause al Giorno 42 e Giorno 84, nelle popolazioni ITT e FAS

Popolazione	Posaconazolo		Voriconazolo		Differenza* (IC 95 %)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalità in ITT al Giorno 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Mortalità in ITT al Giorno 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mortalità in FAS al Giorno 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Mortalità in FAS al Giorno 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)

\* Differenza di trattamento aggiustata sulla base del metodo di Miettinen e Nurminen stratificata per fattore di randomizzazione (rischio di mortalità/esito sfavorevole), utilizzando lo schema di ponderazione Cochran-Mantel-Haenszel.

**Tabella 4.** Studio 1 sul trattamento dell'aspergillosi invasiva con posaconazolo: risposta clinica globale alla Settimana 6 e Settimana 12 nella popolazione FAS

Popolazione	Posaconazolo		Voriconazolo		Differenza* (IC 95 %)
	N	Successo (%)	N	Successo (%)	
Risposta clinica globale nel FAS a 6 settimane	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Risposta clinica globale nel FAS a 12 settimane	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

\* La risposta clinica globale di successo è stata definita come la sopravvivenza con una risposta parziale o completa. Differenza di trattamento aggiustata sulla base del metodo di Miettinen e Nurminen stratificata per fattore di randomizzazione (rischio di mortalità/esito sfavorevole), utilizzando lo schema di ponderazione Cochran-Mantel-Haenszel.

#### Riassunto dello studio di bridging su posaconazolo compresse

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

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

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

Nella Tabella 5 vengono messe a confronto le esposizioni ( $C_{av}$ ) dopo la somministrazione di posaconazolo compresse e di posaconazolo sospensione orale a dosi terapeutiche nei pazienti, presentate come analisi per quartili. Le esposizioni dopo somministrazione di compresse sono generalmente più elevate rispetto alle esposizioni ottenute dopo la somministrazione di posaconazolo sospensione orale, ma sovrapponibili.

**Tabella 5.** Analisi per quartili della  $C_{av}$  nei pazienti di studi pilota su posaconazolo compresse e sospensione orale

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

$pC_{av}$  :  $C_{av}$  predetta

$C_{av}$  = concentrazione media misurata allo stato stazionario

\* 20 pazienti trattati con 200 mg una volta al giorno (200 mg due volte al giorno al Giorno 1)

#### Riassunto degli studi con posaconazolo sospensione orale

##### Aspergillosi invasiva

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

Come mostrato nella Tabella 6, una risposta positiva (risoluzione completa o parziale) alla fine del trattamento è stata osservata nel 42 % dei pazienti trattati con posaconazolo in confronto al 26 % del gruppo di controllo esterno. Tuttavia, questo non è stato uno studio prospettico, controllato randomizzato e quindi tutti i confronti con il gruppo di controllo esterno devono essere valutati con cautela.

**Tabella 6.** Efficacia complessiva di posaconazolo sospensione orale alla fine del trattamento per aspergillosi invasiva in confronto a un gruppo di controllo esterno

	Posaconazolo sospensione orale		Gruppo esterno di controllo	
Risposta complessiva	45/107 (42 %)		22/86 (26 %)	
<b>Successo per specie</b>				
Tutte confermate all'analisi micologica <i>Aspergillus spp.</i> <sup>1</sup>	34/76	(45 %)	19/74	(26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
<i>A. niger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

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

##### Fusarium spp.

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

##### Cromoblastomicosi/Micetoma

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

##### Coccidioidomicosi

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

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

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

Lo Studio 316 era uno studio randomizzato in doppio cieco condotto su pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche con malattia del trapianto verso l'ospite (*graft-versus-host disease*, GVHD) trattati con posaconazolo sospensione orale (200 mg tre volte al giorno) rispetto a fluconazolo in capsule (400 mg una volta al giorno). L'endpoint primario di efficacia era l'incidenza di IFI provate/probabili 16 settimane dopo la

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

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

In entrambi gli studi di profilassi, l'infezione intercorrente più comunemente riscontrata è stata l'aspergillosi. Vedere le Tabelle 7 e 8 per i risultati di entrambi gli studi. Sono state riscontrate meno infezioni intercorrenti da *Aspergillus* nei pazienti trattati con posaconazolo rispetto ai controlli.

**Tabella 7.** Risultati dagli studi clinici nella profilassi delle infezioni fungine invasive

Studio	Posaconazolo sospensione orale	Controllo <sup>a</sup>	Valore P
<b>Percentuale (%) di pazienti con IFI provate/probabili</b>			
<b>Periodo di trattamento<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Periodo di tempo prefissato<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = fluconazolo; ITZ = itraconazolo; POS = posaconazolo.

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

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

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

d: Tutti randomizzati

e: Tutti trattati

**Tabella 8.** Risultati degli studi clinici nella profilassi delle infezioni fungine invasive

Studio	Posaconazolo sospensione orale	Controllo <sup>a</sup>
<b>Percentuale (%) di pazienti con Aspergillosi provata/probabile</b>		
<b>Periodo di trattamento<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Periodo di tempo prefissato<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazolo; ITZ = itraconazolo; POS = posaconazolo.

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

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

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

d: Tutti randomizzati

e: Tutti trattati

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

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

#### Popolazione pediatrica

L'esperienza pediatrica per posaconazolo compresse è limitata.

Tre pazienti di età compresa tra 14 e 17 anni sono stati trattati con posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e compresse 300 mg al giorno (due volte al giorno al Giorno 1 seguito da una volta al giorno successivamente) nello studio sul trattamento dell'aspergillosi invasiva.

La sicurezza e l'efficacia del posaconazolo (Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale; Noxafil concentrato per soluzione per infusione) sono state stabilite nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni. L'uso del posaconazolo in questi gruppi di età è supportato da evidenze provenienti da studi adeguati e ben controllati sul posaconazolo negli adulti e da dati di farmacocinetica e sicurezza provenienti da studi pediatrici (vedere paragrafo 5.2). Negli studi pediatrici non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza associati all'uso del posaconazolo nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.8).

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite.

Non vi sono dati disponibili.

#### Valutazione elettrocardiografica

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

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

### Assorbimento

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

A seguito della somministrazione di una dose singola di 300 mg di posaconazolo compresse dopo un pasto ricco di grassi a volontari sani, l' $AUC_{0-72\text{ ore}}$  e la  $C_{max}$  erano più alte rispetto alla somministrazione in condizione di digiuno (rispettivamente 51 % e 16 % per  $AUC_{0-72\text{ ore}}$  e  $C_{max}$ ). Sulla base di un modello di farmacocinetica di popolazione, la  $C_{av}$  del posaconazolo è aumentata del 20 % quando somministrato con un pasto rispetto a uno stato di digiuno.

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

### Distribuzione

Posaconazolo, dopo la somministrazione della compressa, ha un volume apparente di distribuzione medio di 394 litri (42 %), con un range compreso tra 294-583 litri negli studi in volontari sani.

Posaconazolo è altamente legato alle proteine (> 98 %), principalmente all'albumina sierica.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### Farmacocinetica in popolazioni speciali

Sulla base di un modello di farmacocinetica di popolazione che valutava la farmacocinetica del posaconazolo, sono state previste concentrazioni di posaconazolo allo stato stazionario nei pazienti a cui era stato somministrato posaconazolo concentrato per soluzione per infusione o compresse 300 mg una volta al giorno a seguito del dosaggio di due volte al giorno al Giorno 1 per il trattamento dell'aspergillosi invasiva e la profilassi delle infezioni fungine invasive.

**Tabella 9.** Mediana prevista per popolazione (10° percentile, 90° percentile) delle concentrazioni plasmatiche di posaconazolo allo stato stazionario nei pazienti dopo somministrazione di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione o compresse 300 mg una volta al giorno (due volte al giorno al Giorno 1)

Regime	Popolazione	$C_{av}$ (ng/mL)	$C_{min}$ (ng/mL)
Compressa (a digiuno)	Profilassi	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Trattamento dell'aspergillosi invasiva	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Concentrato per soluzione per infusione	Profilassi	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Trattamento dell'aspergillosi invasiva	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

L'analisi farmacocinetica di popolazione del posaconazolo nei pazienti suggerisce che razza, sesso, insufficienza renale e malattia (profilassi o trattamento) non hanno alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del posaconazolo.

#### Bambini (< 18 anni)

L'esperienza pediatrica con posaconazolo compresse è limitata (n=3).

La farmacocinetica di posaconazolo sospensione orale è stata valutata nei pazienti pediatrici.

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

#### *Sesso*

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

#### *Anziani*

Nel complesso non sono state osservate differenze riguardo alla sicurezza tra pazienti geriatrici e pazienti più giovani.

Il modello di farmacocinetica di popolazione di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e compresse indica che la clearance di posaconazolo è correlata all'età. La  $C_{av}$  di posaconazolo è generalmente comparabile tra i pazienti giovani e anziani (età  $\geq 65$  anni); tuttavia, la  $C_{av}$  è aumentata dell'11 % nei pazienti molto anziani ( $\geq 80$  anni). Pertanto, si consiglia di monitorare attentamente i pazienti molto anziani ( $\geq 80$  anni) per gli effetti indesiderati.

La farmacocinetica di posaconazolo compresse è comparabile nei soggetti giovani e anziani (età  $\geq 65$  anni).

Le differenze farmacocinetiche basate sull'età non sono considerate clinicamente rilevanti; pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Razza*

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

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

#### *Peso*

Il modello di farmacocinetica di popolazione di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e compresse indica che la clearance di posaconazolo è correlata al peso. Nei pazienti  $> 120$  kg, la  $C_{av}$  è diminuita del 25 % e nei pazienti  $< 50$  kg, la  $C_{av}$  è aumentata del 19 %.

Pertanto, si suggerisce di monitorare attentamente l'insorgenza di infezioni fungine intercorrenti nei pazienti che pesano più di 120 kg.

#### *Compromissione renale*

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

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

#### *Compromissione epatica*

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

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

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

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

Fosfolipidosi neuronale si è verificata in cani trattati per  $\geq 3$  mesi a livelli di esposizione sistemica più bassi rispetto a quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo. Questo fenomeno non è stato osservato in scimmie trattate per un anno. In studi di neurotossicità a dodici mesi in cani e scimmie, non sono stati osservati effetti funzionali sul sistema nervoso centrale o periferico a livelli di esposizione sistemica superiori a quelli raggiunti clinicamente.

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

Non sono stati osservati effetti sugli elettrocardiogrammi, compresi intervalli QT e QTc, in uno studio farmacologico di sicurezza a dosi ripetute nelle scimmie a livelli di concentrazioni plasmatiche massime 8,5 volte maggiori rispetto a quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo. L'ecocardiografia non ha rilevato indicazione di scompenso cardiaco in uno studio farmacologico di sicurezza con somministrazioni ripetute nei ratti ad un livello di esposizione sistemica 2,1 volte maggiore di quello raggiunto in terapia. Un aumento della pressione sanguigna sistolica e arteriosa (fino a 29 mm-Hg) è stato osservato in ratti e scimmie a livelli di esposizione sistemica 2,1 volte e 8,5 volte maggiori, rispettivamente, rispetto a quelli raggiunti a dosi terapeutiche nell'uomo. Studi sulla riproduzione e sullo sviluppo peri- e postnatale sono stati condotti nei ratti. A livelli di esposizione più bassi di quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo, posaconazolo ha causato modifiche dello scheletro e malformazioni, distocia, aumento del periodo di gestazione, riduzione della dimensione media della nidata e della vitalità postnatale. Nei conigli, posaconazolo si è rivelato embriotossico a livelli di esposizione maggiori di quelli ottenuti a dosi terapeutiche. Come osservato con altri agenti antifungini azolici, questi effetti sulla riproduzione sono stati considerati causati da un effetto del trattamento sulla steroidogenesi.

Posaconazolo non si è dimostrato genotossico in studi *in vitro* ed *in vivo*. Studi di carcinogenesi non hanno evidenziato rischi particolari per gli esseri umani. In uno studio non clinico che utilizzava la somministrazione endovenosa di posaconazolo in giovanissimi cuccioli di cane (somministrazione a partire da 2-8 settimane di età) è stato osservato un aumento nell'incidenza di ingrossamento dei ventricoli cerebrali negli animali trattati rispetto ai concomitanti animali di controllo. Non sono state rilevate differenze in termini di incidenza dell'ingrossamento dei ventricoli cerebrali tra gli animali di controllo e quelli trattati dopo il successivo periodo di non trattamento di 5 mesi. Nei cani che presentavano tale riscontro non sono state documentate anomalie neurologiche, comportamentali o dello sviluppo e un riscontro cerebrale simile non è stato osservato in caso di somministrazione di posaconazolo orale a

giovani esemplari di cane (età compresa tra 4 giorni e 9 mesi) o in caso di somministrazione di posaconazolo per via endovenosa a giovani esemplari di cane (età compresa tra 10 settimane e 23 settimane). Il significato clinico di tale riscontro non è noto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Ipromellosa acetato succinato

Cellulosa microcristallina

Idrossipropilcellulosa (E463)

Silice per uso dentale

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

alcol polivinilico

macrogol 3350

titanio diossido (E171)

talco

ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Noxafil 100 mg compresse gastroresistenti è confezionato in blister in PVC/policlorotrifluoroetilene laminato con copertura in alluminio e apertura a pressione.

Noxafil compresse gastroresistenti è confezionato in blister in astucci da 24 (2x12) o 96 (8x12) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Paesi Bassi

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

EU/1/05/320/002                      24 compresse

EU/1/05/320/003                      96 compresse

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

Data della prima autorizzazione: 25 ottobre 2005

Data del rinnovo più recente: 25 ottobre 2010

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

4 febbraio 2022

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







# NOXAFIL®

posaconazolo



[www.msdsalute.it](http://www.msdsalute.it)  
[www.msd-italia.it](http://www.msd-italia.it)

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - internista, infettivologo, ematologo (RNRL).

Classe A

Prezzo al pubblico: 24 compresse da 100 mg € 1.106,48

Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.