

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noxafil 40 mg/mL sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di sospensione orale contiene 40 mg di posaconazolo.

Eccipiente(i) con effetti noti

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

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio benzoato (E211) per 5 mL di sospensione.

Questo medicinale contiene fino a 1,25 mg di alcol benzilico per 5 mL di sospensione.

Questo medicinale contiene fino a 24,75 mg di propilene glicole (E1520) per 5 mL di sospensione.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale

Sospensione bianca

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Noxafil sospensione orale è indicato per l'uso nel trattamento delle seguenti infezioni fungine negli adulti (vedere paragrafo 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;
- Candidiasi orofaringea: come terapia di prima linea nei pazienti con malattia severa o immunocompromessi, in cui ci si aspetta scarsa risposta ad una terapia topica.

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

Noxafil sospensione orale è indicato anche nella profilassi delle infezioni fungine invasive nei seguenti pazienti:

- Pazienti in chemioterapia per induzione della remissione di leucemia mieloblastica acuta (AML) o sindromi mielodisplastiche (MDS) per le quali si prevede una neutropenia prolungata e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive;
- 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 concentrato per soluzione per infusione e compresse gastroresistenti per l'uso nel trattamento primario dell'aspergillosi invasiva.

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 sospensione orale e Noxafil compresse o Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale

Noxafil sospensione orale è indicato solo per la popolazione adulta (di età ≥ 18 anni). Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni è disponibile un'altra formulazione (Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale).

La sospensione orale non deve essere usata in modo intercambiabile né con la compressa né con la polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale a causa delle differenze 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 compresse gastroresistenti da 100 mg, 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 rispetto alla sospensione orale per ottimizzare le concentrazioni plasmatiche.

La dose raccomandata è indicata nella Tabella 1.

Tabella 1. Dose raccomandata negli adulti in base all'indicazione

Indicazione	Dose e durata della terapia (Vedere paragrafo 5.2)
Infezioni fungine invasive refrattarie (IFI)/pazienti con IFI intolleranti al trattamento di 1 ^a linea	200 mg (5 mL) quattro volte al giorno. In alternativa, i pazienti che riescono a tollerare il cibo o un integratore alimentare possono assumere 400 mg (10 mL) due volte al giorno durante o immediatamente dopo l'assunzione di cibo o di un integratore alimentare. La durata della terapia deve essere basata sulla severità della malattia di base, sulla guarigione dalla immunosoppressione e sulla risposta clinica.
Candidiasi orofaringea	La dose di carico è di 200 mg (5 mL) una volta al giorno il primo giorno, seguita da 100 mg (2,5 mL) una volta al giorno per 13 giorni. Ciascuna dose di Noxafil deve essere somministrata durante o immediatamente dopo l'assunzione di cibo o di un integratore alimentare nei pazienti che non possono tollerare il cibo, per aumentare l'assorbimento orale ed assicurare una adeguata esposizione al medicinale.
Profilassi delle infezioni fungine invasive	200 mg (5 mL) tre volte al giorno. Ciascuna dose di Noxafil deve essere somministrata durante o immediatamente dopo l'assunzione di cibo o di un integratore alimentare, nei pazienti che non possono tollerare il cibo, per aumentare l'assorbimento orale ed assicurare una adeguata esposizione al medicinale. La durata della terapia deve essere basata sulla guarigione dalla neutropenia o dalla immunosoppressione. 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 ³ .

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

I dati limitati sull'effetto della compromissione epatica (compresa la classificazione Child-Pugh C della malattia epatica cronica) sulla farmacocinetica 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 sospensione orale nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Per la popolazione pediatrica sono disponibili altre due formulazioni orali, Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale e Noxafil compresse.

Modo di somministrazione

Per uso orale

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

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

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

Tossicità epatica

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

Posaconazolo deve essere usato con cautela 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 una 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 disordini 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), efavirenz e cimetidina

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

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.

Glucosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Sodio benzoato

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio benzoato (E211) per 5 mL di sospensione.

Alcol benzilico

Questo medicinale contiene fino a 1,25 mg di alcol benzilico per 5 mL di sospensione. Alcol benzilico può causare reazioni anafilattoidi.

Propilene glicole

Questo medicinale contiene fino a 24,75 mg di propilene glicole (E1520) per 5 mL di sospensione.

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 H₂ e inibitori della pompa protonica

Le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo (C_{max} e AUC) sono state ridotte del 39 % quando posaconazolo è stato somministrato con cimetidina (400 mg due volte al giorno) a causa del ridotto assorbimento possibilmente secondario ad una diminuzione della produzione di acido gastrico. La co-somministrazione di posaconazolo e di antagonisti del recettore H₂, se possibile, deve essere evitata. Similmente, la somministrazione di 400 mg di posaconazolo con esomeprazolo (40 mg al giorno) ha diminuito la C_{max} e l'AUC media del 46 % e del 32 % rispettivamente, in confronto alla somministrazione di posaconazolo 400 mg da solo. La co-somministrazione di posaconazolo con inibitori di pompa protonica, se possibile, deve essere evitata.

Cibo

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

Effetti di posaconazolo su altri medicinali

Posaconazolo è un potente inibitore di CYP3A4. La co-somministrazione di posaconazolo e substrati di CYP3A4 può provocare un elevato aumento dell'esposizione ai substrati di CYP3A4, come viene esemplificato più sotto dagli effetti su tacrolimus, sirolimus, atazanavir e midazolam. Si raccomanda cautela durante la somministrazione concomitante di posaconazolo e substrati di CYP3A4 somministrati per via endovenosa e può essere necessario ridurre la dose del substrato di CYP3A4. Se posaconazolo viene usato in concomitanza con substrati di CYP3A4 somministrati per via orale, e per i quali un aumento delle concentrazioni plasmatiche può essere associato a reazioni avverse inaccettabili, le concentrazioni plasmatiche del substrato di CYP3A4 e/o le reazioni avverse devono essere attentamente monitorate e, se necessario, la dose deve essere aggiustata. Diversi studi di interazione sono stati condotti in volontari sani nei quali si è verificata una più elevata esposizione a posaconazolo in confronto ai pazienti trattati con la stessa dose. L'effetto 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, a meno che posaconazolo venga somministrato in modo strettamente standardizzato col cibo, dato il considerevole effetto del cibo sull'esposizione a posaconazolo (vedere paragrafo 5.2).

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

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

Alcaloidi derivati dalla segale cornuta

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

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

Posaconazolo può aumentare notevolmente i livelli plasmatici degli inibitori di HMG-CoA reduttasi che vengono metabolizzati da CYP3A4. Il trattamento con questi inibitori di HMG-CoA reduttasi deve essere interrotto durante il trattamento con posaconazolo poiché l'aumento dei livelli è stato associato a rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).

Alcaloidi della vinca

La maggior parte degli alcaloidi della vinca (ad es. vincristina e vinblastina) sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante di antifungini azolici, incluso posaconazolo, con vincristina è stata associata a gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4). Posaconazolo può

aumentare 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.

Rifabutina

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

Sirolimus

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

Ciclosporina

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 glipizide è stata somministrata insieme a posaconazolo. Nei pazienti diabetici è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni di glucosio.

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

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

Venetoclax

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

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono sufficienti informazioni sull'uso di posaconazolo in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato 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 (1,7 volte il regime di 400 mg due volte al giorno basato sulle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario nei volontari sani) o ratti femmine a dosi fino a 45 mg/kg (2,2 volte il regime di 400 mg due volte al giorno). Non c'è esperienza clinica che valuti l'impatto 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

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, piresia e aumento della bilirubina.

Tabella delle reazioni avverse

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico Comune: Non comune: Raro:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, infarto della milza sindrome uremica emolitica, porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, coagulopatia, emorragia
Disturbi del sistema immunitario Non comune: Raro:	reazione allergica reazione da ipersensibilità
Patologie endocrine Raro:	insufficienza surrenalica, diminuzione della gonadotropina sierica, pseudoaldosteronismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune: Non comune:	squilibrio elettrolitico, anoressia, diminuzione dell'appetito, ipopotassiemia, ipomagnesiemia iperglicemia, ipoglicemia
Disturbi psichiatrici Non comune: Raro:	sogni anormali, stato confusionale, disturbi del sonno disturbi psicotici, depressione
Patologie del sistema nervoso Comune: Non comune: Raro:	parestesia, capogiro, sonnolenza, cefalea, disgeusia convulsioni, neuropatia, ipoestesia, tremore, afasia, insonnia accidente cerebrovascolare, encefalopatia, neuropatia periferica, sincope
Patologie dell'occhio Non comune: Raro:	visione offuscata, fotofobia, acuità visiva ridotta diplopia, scotoma
Patologie dell'orecchio e del labirinto Raro:	deficit dell'udito
Patologie cardiache Non comune: Raro:	sindrome del QT lungo ^s , elettrocardiogramma anormale ^s , palpitazioni, bradicardia, extrasistoli sopraventricolari, tachicardia torsione di punta, morte improvvisa, tachicardia ventricolare, arresto cardio-respiratorio, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio
Patologie vascolari Comune: Non comune: Raro:	ipertensione ipotensione, vasculite embolia polmonare, trombosi venosa profonda
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Non comune: Raro:	tosse, epistassi, singhiozzo, congestione nasale, dolore pleurítico, tachipnea ipertensione polmonare, polmonite interstiziale, polmonite
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	nausea vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia, bocca secca, flatulenza, stipsi, fastidio anorettale

Non comune:	pancreatite, distensione addominale, enterite, fastidio epigastrico, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, edema della bocca
Raro:	emorragia gastrointestinale, ileo
Patologie epatobiliari	
Comune:	test di funzionalità epatica elevati (aumenti di ALT, AST, bilirubina, fosfatasi alcalina, GGT)
Non comune:	danno epatocellulare, epatite, ittero, epatomegalia, colestasi, tossicità epatica, funzionalità epatica anormale
Raro:	insufficienza epatica, epatite colestatica, epatosplenomegalia, dolorabilità epatica, asterissi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	eruzione cutanea, prurito
Non comune:	ulcerazione alla bocca, alopecia, dermatite, eritema, petecchie
Raro:	sindrome di Stevens Johnson, eritema vescicolare
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune:	dolore alla schiena, dolore al collo, dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, aumento della creatinina sierica
Raro:	acidosi tubulare renale, nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	disturbi mestruali
Raro:	dolore mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	ipertensione (febbre), astenia, affaticamento
Non comune:	edema, dolore, brividi, malessere, fastidio al torace, intolleranza al farmaco, senso di nervosismo, infiammazione della mucosa
Raro:	edema alla lingua, edema facciale
Esami diagnostici	
Non comune:	alterazione dei livelli di medicinale, diminuzione del fosforo ematico, radiografia del torace anormale

* Sulla base delle reazioni avverse osservate con la sospensione orale, con le compresse gastroresistenti, 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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Microbiologia

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

Sono disponibili i seguenti dati *in vitro*, ma la loro significatività clinica non è nota. In uno studio di sorveglianza su > 3.000 isolati clinici di muffe dal 2010 al 2018, il 90 % dei funghi non-*Aspergillus* ha mostrato la seguente concentrazione minima inibente (*minimum inhibitory concentration*, MIC) *in vitro*: *Mucorales spp* (n=81) di 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 ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida dubliniensis*: S ≤ 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.

Rapporto farmacocinetica / farmacodinamica

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

Esperienza clinica

Riassunto degli studi con posaconazolo sospensione orale

Aspergillosi invasiva

Posaconazolo sospensione orale 800 mg/die in dosi separate è stato valutato per il trattamento dell'aspergillosi invasiva 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 3, una risposta positiva (risoluzione completa o parziale) alla fine del trattamento è stata osservata nel 42 % dei pazienti trattati con posaconazolo in confronto al 26 % del gruppo esterno di controllo. Tuttavia, questo non è stato uno studio prospettico, controllato randomizzato e quindi tutti i confronti con il gruppo esterno di controllo devono essere valutati con cautela.

Tabella 3. Efficacia complessiva di posaconazolo sospensione orale alla fine del trattamento per aspergillosi invasiva in confronto a un gruppo di controllo esterno

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

¹ Compresa le altre specie meno comuni o sconosciute

<i>A. terreus</i>	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
<i>A. niger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

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.

Cromblastomicosi/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 cromblastomicosi 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.

Trattamento di Candidiasi Orofaringea sensibile agli azolici (OPC)

Uno studio controllato, randomizzato e in cieco per il valutatore è stato completato nei pazienti infetti con HIV con candidiasi orofaringea sensibile agli azolici (la maggior parte dei pazienti dello studio aveva *C. albicans* isolata al basale). La variabile primaria di efficacia consisteva nella percentuale di successo clinico (definito come guarigione o miglioramento) dopo 14 giorni di trattamento. I pazienti sono stati trattati con sospensione orale di posaconazolo o fluconazolo (sia posaconazolo che fluconazolo sono stati somministrati come segue: 100 mg due volte al giorno per 1 giorno, seguiti da 100 mg una volta al giorno per 13 giorni).

Le percentuali di risposta clinica dello studio sopra menzionato sono mostrati nella seguente Tabella 4. Posaconazolo è risultato non essere inferiore a fluconazolo per quanto riguarda i tassi di successo clinico sia al Giorno 14 che 4 settimane dopo la fine del trattamento.

Tabella 4. Percentuali di successo clinico nella Candidiasi orofaringea

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

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

Profilassi 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 e oltre (dalla prima all'ultima dose del medicinale in studio + 7 giorni). All'inizio dello studio, la maggioranza dei pazienti inclusi (377/600, [63 %]) era affetta da GVHD acuta di grado 2 o 3 oppure cronica estensiva (195/600, [32,5 %]). La durata media della terapia è stata di 80 giorni per posaconazolo e di 77 giorni per fluconazolo.

Lo Studio 1899 era uno studio randomizzato, con valutatore in cieco condotto su pazienti neutropenici in corso di chemioterapia citotossica per leucemia mieloblastica acuta o sindromi mielodisplastiche che valutava l'utilizzo di posaconazolo sospensione orale (200 mg tre volte al giorno) rispetto a fluconazolo sospensione (400 mg una volta al giorno) oppure a itraconazolo soluzione orale (200 mg due volte al giorno). L'endpoint primario di efficacia era l'incidenza di IFI provate/probabili durante il periodo di trattamento, determinata in cieco da un gruppo esterno indipendente di esperti. Un endpoint 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 5 e 6 per i risultati di entrambi gli studi. Sono state riscontrate meno infezioni intercorrenti da *Aspergillus* nei pazienti trattati con posaconazolo rispetto ai controlli.

Tabella 5. Risultati dagli studi clinici nella profilassi delle infezioni fungine invasive

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

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

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

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

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

d: Tutti randomizzati

e: Tutti trattati

Tabella 6. Risultati degli studi clinici nella profilassi delle infezioni fungine invasive

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

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

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

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

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

d: Tutti randomizzati

e: Tutti trattati

Nello Studio 1899 è stata osservata una significativa diminuzione di tutte le cause di mortalità a favore 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

Nessuna dose di posaconazolo sospensione orale può essere raccomandata per i pazienti pediatrici. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia delle altre formulazioni di 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. Fare riferimento ai rispettivi RCP per ulteriori informazioni.

Valutazione elettrocardiografica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

Distribuzione

Posaconazolo viene lentamente assorbito e lentamente eliminato con un ampio volume apparente di distribuzione (1.774 litri) e si lega fortemente alle proteine (> 98 %), soprattutto all'albumina sierica.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Posaconazolo viene eliminato lentamente con un'emivita media ($t_{1/2}$) di 35 ore (con un range da 20 a 66 ore). Dopo la somministrazione di ^{14}C -posaconazolo, la radioattività è stata ritrovata

principalmente nelle feci (77 % del dose marcata) con il principale componente presente come composto madre (66 % della dose marcata). La clearance renale è una via di eliminazione minore, con il 14 % della dose marcata escreta nelle urine (< 0,2 % della dose marcata è composto madre). Lo stato stazionario viene raggiunto da 7 a 10 giorni dopo la somministrazione di dosi multiple.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Bambini (< 18 anni)

A seguito della somministrazione di 800 mg al giorno di posaconazolo a dosi divise per il trattamento di infezioni fungine invasive, le minime concentrazioni plasmatiche medie ottenute in 12 pazienti di età compresa fra 8 e 17 anni (776 ng/mL) sono state simili a quelle ottenute in 194 pazienti di età compresa fra 18 e 64 anni (817 ng/mL). Allo stesso modo, negli studi di profilassi, la concentrazione media (*average concentration*, C_{av}) di posaconazolo allo stato stazionario in dieci adolescenti (13-17 anni) era paragonabile alla C_{av} osservata negli adulti (età ≥ 18 anni). In uno studio su 136 pazienti pediatrici neutropenici di età compresa tra 11 mesi e 17 anni, trattati con posaconazolo sospensione orale a dosi fino a 18 mg/kg/die, suddivise in tre somministrazioni giornaliere, circa il 50 % ha raggiunto l'obiettivo prespecificato (Giorno 7 C_{av} compresa tra 500 ng/mL e 2.500 ng/mL). In genere, le esposizioni tendevano ad essere più elevate nei pazienti di età maggiore (da 7 a < 18 anni) rispetto ai pazienti più giovani (da 2 a < 7 anni).

Sesso

La farmacocinetica del posaconazolo è comparabile in uomini e donne.

Anziani

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

Razza

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

Peso

Il modello di farmacocinetica di popolazione di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e compresse indica che la clearance di posaconazolo è correlata al peso. Nei pazienti > 120 kg, la 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 m²) 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 m²), 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.

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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Fosfolipidosi neuronale si è verificata in cani trattati per ≥ 3 mesi a livelli di esposizione sistemica più bassi rispetto a quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo. Questo 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 per somministrazioni ripetute nelle scimmie a livelli di esposizione sistemica 4,6 volte maggiori rispetto alle concentrazioni ottenute a dosi terapeutiche nell'uomo. L'ecocardiografia non ha rilevato indicazione di scompenso cardiaco in uno studio farmacologico di sicurezza per somministrazioni ripetute nei ratti ad un livello di esposizione sistemica 1,4 volte maggiore di quello raggiunto clinicamente. Un aumento della pressione sanguigna sistolica e arteriosa (fino a 29 mm-Hg) è stato osservato in ratti e scimmie a livelli di esposizione sistemica 1,4 volte e 4,6 volte maggiori, rispettivamente, di quelli raggiunti a dosi terapeutiche nell'uomo.

Studi sulla riproduzione e sullo sviluppo peri- e postnatale sono stati condotti nei ratti. A livelli di esposizione più bassi di quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo, posaconazolo ha causato modifiche dello scheletro e malformazioni, distocia, aumento del periodo di gestazione, riduzione della dimensione media della nidiata e della vitalità postnatale. Nei conigli, posaconazolo si è rivelato embriotossico a livelli di esposizione superiori a quelli ottenuti a dosi terapeutiche. Come osservato con altri agenti antifungini azolici, questi effetti sulla riproduzione sono stati considerati causati da un effetto del trattamento sulla steroidogenesi.

Posaconazolo non si è dimostrato genotossico in studi *in vitro* ed *in vivo*. Studi di carcinogenesi non hanno evidenziato rischi particolari per gli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80

Simeticone

Sodio benzoato (E211)

Sodio citrato diidrato

Acido citrico monoidrato

Glicerolo

Gomma xantano

Glucosio liquido

Titanio diossido (E171)

Aromatizzante artificiale alla ciliegia contenente alcool benzilico e propilene glicole (E1520)

Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Contenitore chiuso: 3 anni.

Dopo la prima apertura del contenitore: 4 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

105 mL di sospensione orale in un flacone (vetro ambrato tipo IV) chiuso da un tappo di sicurezza a prova di bambino in plastica (polipropilene) e con un cucchiaino dosatore (polistirene) con 2 tacche dei dosaggi: 2,5 mL e 5 mL.

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/1/05/320/001

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

<{MM/AAAA}>

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

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 ^a 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 neutropenia o 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 ³ .
--	---

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 reduttasi simvastatina, lovastatina e atorvastatina (vedere paragrafo 4.5).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

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

Tossicità epatica

Reazioni epatiche (ad esempio da lieve a moderato innalzamento di ALT, AST, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e/o epatite clinica) sono state riportate durante il trattamento con posaconazolo.

L'aumento dei parametri di funzionalità epatica è 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 la 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 H₂ e inibitori della pompa protonica

Quando le compresse di posaconazolo sono usate in concomitanza con antiacidi, antagonisti del recettore H₂ 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 H₂ e inibitori della pompa protonica.

Effetti di posaconazolo su altri medicinali

Posaconazolo è un potente inibitore di CYP3A4. La co-somministrazione di posaconazolo e substrati di CYP3A4 può provocare un elevato aumento dell'esposizione ai substrati di CYP3A4, come viene esemplificato più sotto dagli effetti su tacrolimus, sirolimus, atazanavir e midazolam. Si raccomanda cautela durante la somministrazione concomitante di posaconazolo e substrati di CYP3A4 somministrati per via endovenosa e può essere necessario ridurre la dose del substrato di CYP3A4. Se posaconazolo 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 rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).

Alcaloidi della vinca

La maggior parte degli alcaloidi della vinca (ad es. vincristina e vinblastina) sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante di antifungini azolici, incluso posaconazolo, con vincristina è stata associata a gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4). Posaconazolo può aumentare 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.

Rifabutina

Posaconazolo ha aumentato la C_{max} e l'AUC di rifabutina del 31 % e 72 %, rispettivamente. L'uso concomitante di posaconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio (vedere anche sopra per quanto riguarda gli effetti di rifabutina sui livelli plasmatici di posaconazolo). Se questi medicinali vengono somministrati insieme, si raccomanda di monitorare

attentamente la conta ematica totale e le reazioni avverse correlate all'aumento dei livelli di rifabutina (ad esempio uveite).

Sirolimus

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

Ciclosporina

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 glipizide è stata somministrata insieme a posaconazolo. Nei pazienti diabetici è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni di glucosio.

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

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

Venetoclax

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

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono sufficienti informazioni sull'uso di posaconazolo in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato 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*

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

Patologie vascolari Comune: Non comune: Raro:	ipertensione ipotensione, vasculite embolia polmonare, trombosi venosa profonda
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Non comune: Raro:	tosse, epistassi, singhiozzo, congestione nasale, dolore pleurítico, tachipnea ipertensione polmonare, polmonite interstiziale, polmonite
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	nausea vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia, bocca secca, flatulenza, stipsi, fastidio anoretale pancreatite, distensione addominale, enterite, fastidio epigastroico, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, edema della bocca emorragia gastrointestinale, ileo
Patologie epatobiliari Comune: Non comune: Raro:	test di funzionalità epatica elevati (aumenti di ALT, AST, bilirubina, fosfatasi alcalina, GGT) danno epatocellulare, epatite, ittero, epatomegalia, colestasi, tossicità epatica, funzionalità epatica anormale insufficienza epatica, epatite colestatica, epatosplenomegalia, dolorabilità epatica, asterissi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune: Non comune: Raro:	eruzione cutanea, prurito ulcerazione alla bocca, alopecia, dermatite, eritema, petecchie sindrome di Stevens Johnson, eritema vescicolare
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Non comune:	dolore alla schiena, dolore al collo, dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie Non comune: Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, aumento della creatinina sierica acidosi tubulare renale, nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Non comune: Raro:	disturbi mestruali dolore mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune: Non comune: Raro:	piressia (febbre), astenia, affaticamento edema, dolore, brividi, malessere, fastidio al torace, intolleranza al farmaco, senso di nervosismo, infiammazione delle mucose edema alla lingua, edema facciale

Esami diagnostici	
Non comune:	alterazione dei livelli di medicinale, diminuzione del fosforo ematico, radiografia del torace anormale

* Sulla base delle reazioni avverse osservate con la sospensione orale, con le compresse gastroresistenti, 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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

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 α -demetilasi (CYP51), che catalizza un passaggio essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo.

Microbiologia

Posaconazolo ha dimostrato di essere attivo *in vitro* verso i seguenti microrganismi: *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida spp.* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* e specie di *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. I dati microbiologici suggeriscono che 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 IA) 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 seriat 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)
Q1	442 - 1.223	22 - 557	90 - 322	55 - 277
Q2	1.240 - 1.710	557 - 915	322 - 490	290 - 544
Q3	1.719 - 2.291	915 - 1.563	490 - 734	550 - 861
Q4	2.304 - 9.523	1.563 - 3.650	734 - 2.200	877 - 2.010
<p>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)</p>				

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 %)
Successo per specie Tutte confermate all'analisi micologica		
<i>Aspergillus spp.</i> ²	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 %)

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,

² Compresa le altre specie meno comuni o sconosciute

[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 ^a	Valore P
Percentuale (%) di pazienti con IFI provate/probabili			
Periodo di trattamento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Periodo di tempo prefissato^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	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 ^a
Percentuale (%) di pazienti con Aspergillosi provata/probabile		
Periodo di trattamento^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Periodo di tempo prefissato^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	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)
Compresa-(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 (1317 anni) era paragonabile alla C_{av} osservata negli adulti (età ≥ 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 ≥ 65 anni); tuttavia, la C_{av} è aumentata dell'11 % nei pazienti molto anziani (≥ 80 anni). Pertanto, si consiglia di monitorare attentamente i pazienti molto anziani (≥ 80 anni) per gli effetti indesiderati.

La farmacocinetica di posaconazolo compresse è comparabile nei soggetti giovani e anziani (età ≥ 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 m²) 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 m²), 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 ≥ 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

<{MM/AAAA}>

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noxafil 300 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 300 mg di posaconazolo.

Ogni mL contiene 18 mg di posaconazolo.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 462 mg (20 mmol) di sodio.

Ogni flaconcino contiene 6.680 mg di ciclodestrina (come solfobutil etere-beta-ciclodestrina sodica (SBECD)).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido limpido, da incolore a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Noxafil concentrato per soluzione per infusione è indicato per l'uso nel trattamento delle seguenti infezioni fungine negli adulti (vedere paragrafi 4.2 e 5.1):

- Aspergilloso invasiva

Noxafil concentrato per soluzione per infusione è indicato per l'uso nel trattamento delle seguenti infezioni fungine negli adulti e nei pazienti pediatrici da 2 anni di età (vedere paragrafi 4.2 e 5.1):

- Aspergilloso 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 ad 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.

Noxafil concentrato per soluzione per infusione è indicato anche nella profilassi delle infezioni fungine invasive nei seguenti pazienti adulti e pediatrici da 2 anni di età (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 (GVHD) e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive.

Consultare il 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.

Posologia

Noxafil è disponibile anche per la somministrazione orale (Noxafil 100 mg compresse gastroresistenti, 40 mg/mL sospensione orale e 300 mg polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale). Si raccomanda il passaggio alla somministrazione orale non appena le condizioni del paziente lo consentano (vedere paragrafo 4.4).

La dose raccomandata è indicata nella Tabella 1.

Tabella 1. Dose raccomandata in base all'indicazione

Indicazione	Dose e durata della terapia (Vedere paragrafo 5.2)
Tattamento dell'aspergillosi invasiva (solo per gli adulti)	Dose di carico di 300 mg di Noxafil (300 mg concentrato per soluzione per infusione o tre compresse da 100 mg) due volte al giorno il primo giorno, seguita da 300 mg (300 mg concentrato per soluzione per infusione o tre compresse da 100 mg) 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 (IFI) refrattarie/pazienti con IFI intolleranti al trattamento di 1 ^a linea	Adulti: Dose di carico da 300 mg di Noxafil due volte al giorno il primo giorno, seguita da 300 mg una volta al giorno. La durata della terapia deve essere basata sulla severità della malattia di base, sulla guarigione dalla immunosoppressione e sulla risposta clinica.
	Pazienti pediatrici di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni: Dose di carico da 6 mg/kg (fino a un massimo di 300 mg) due volte al giorno il primo giorno, seguita da 6 mg/kg (fino a un massimo di 300 mg) una volta al giorno successivamente. 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	Adulti: Dose di carico da 300 mg di Noxafil due volte al giorno il primo giorno, seguita da 300 mg una volta al giorno. La durata della terapia deve essere basata sulla guarigione dalla neutropenia o dalla immunosoppressione. Nei pazienti con AML o MDS, 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 ³ .
	Pazienti pediatrici di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni: Dose di carico da 6 mg/kg (fino a un massimo di 300 mg) due volte al giorno il primo giorno, seguita da 6 mg/kg (fino a un massimo di 300 mg) una volta al giorno successivamente. La durata della

	<p>terapia deve essere basata sulla guarigione dalla neutropenia o 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 mm³.</p>
--	--

Noxafil deve essere somministrato utilizzando una linea venosa centrale, incluso un catetere venoso centrale o un catetere centrale inserito per via periferica (PICC), mediante infusione endovenosa lenta nell'arco di circa 90 minuti. Noxafil concentrato per soluzione per infusione non deve essere somministrato mediante bolo. Qualora non sia disponibile un catetere venoso centrale è possibile somministrare una singola infusione mediante un catetere venoso periferico. Quando si somministra mediante un catetere venoso periferico, l'infusione deve essere somministrata nell'arco di circa 30 minuti (vedere paragrafi 4.8 e 6.6).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina <50 mL/min) si prevede un accumulo dell'eccipiente per la solubilità endovenosa, solfobutil etere-beta-ciclodestrina sodica, (SBECD). In questi pazienti devono essere utilizzate le formulazioni orali di Noxafil salvo il caso in cui la valutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente giustifichi l'uso di Noxafil concentrato per soluzione per infusione. I livelli di creatinina sierica devono essere mantenuti sotto stretto monitoraggio in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

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 la necessità di un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Si raccomanda di prestare cautela a causa della possibilità di un 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.

Noxafil concentrato per soluzione per infusione non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 2 anni a causa di problematiche di sicurezza preclinica (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Noxafil concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito (vedere paragrafo 6.6) prima della somministrazione. Noxafil deve essere somministrato utilizzando una linea venosa centrale, incluso un catetere venoso centrale o un catetere centrale inserito per via periferica (PICC), mediante infusione endovenosa (ev) lenta nell'arco di circa 90 minuti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Noxafil concentrato per soluzione per infusione non deve essere somministrato mediante bolo.

Qualora non sia disponibile un catetere venoso centrale è possibile somministrare una singola infusione mediante un catetere venoso periferico. Quando si somministra mediante un catetere venoso periferico, l'infusione deve essere somministrata nell'arco di circa 30 minuti per ridurre le probabilità di reazioni in sede di infusione (vedere paragrafo 4.8).

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

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

Tossicità epatica

Reazioni epatiche (ad esempio innalzamenti 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 risultato generalmente reversibile dopo interruzione della terapia e in qualche caso questi parametri si sono normalizzati senza interrompere il trattamento. 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 di pazienti con compromissione renale severa

Data la variabilità dell'esposizione, i pazienti con compromissione renale severa devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per l'insorgenza di infezioni fungine intercorrenti (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 relativi alla funzionalità epatica (in particolare i test di funzionalità del fegato e la bilirubina). Deve essere presa in considerazione l'interruzione di posaconazolo se i segni e i sintomi clinici sono consistenti con lo 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. Nei pazienti, le concentrazioni plasmatiche massime medie (C_{max}) dopo la somministrazione di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione sono quattro volte più elevate rispetto a quanto osservato dopo la somministrazione della sospensione orale. Non è possibile escludere un effetto più pronunciato sull'intervallo QTc. Si raccomanda particolare cautela nei casi in cui posaconazolo venga somministrato per via periferica, poiché il tempo di infusione raccomandato di 30 minuti può aumentare ulteriormente la C_{max} .

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 susseguenti alla somministrazione di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione per via endovenosa sono in genere più alte rispetto a quelle ottenute con posaconazolo sospensione orale. In alcuni pazienti, le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo susseguenti alla somministrazione di posaconazolo possono aumentare con il passare del tempo (vedere paragrafo 5.2).

Eventi tromboembolici

Gli eventi tromboembolici sono stati identificati come un rischio potenziale per posaconazolo concentrato per soluzione per infusione per via endovenosa ma non sono stati osservati negli studi clinici. La tromboflebite è stata osservata negli studi clinici. Si deve usare cautela su qualsiasi segno o sintomo di eventi tromboembolici (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

Sodio

Questo medicinale contiene 462 mg (20 mmol) di sodio per flaconcino, equivalente al 23 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS.

La dose massima giornaliera di questo prodotto è equivalente al 46 % dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS.

Noxafil 300 mg concentrato per soluzione per infusione è considerato ad alto contenuto di sodio. Ciò deve essere particolarmente preso in considerazione per coloro che seguono una dieta a basso contenuto di sale.

Ciclodestrina

Questo medicinale contiene 6.680 mg di ciclodestrina per flaconcino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le seguenti informazioni sono state derivate dai dati ottenuti con posaconazolo sospensione orale o con la iniziale formulazione in compresse. Tutte le interazioni con posaconazolo sospensione orale, fatta eccezione per quelle aventi un effetto sull'assorbimento di posaconazolo (mediante l'alterazione del pH e della motilità gastrica), sono considerate rilevanti anche per posaconazolo concentrato per soluzione per infusione.

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, si raccomanda 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.

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.

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

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

Alcaloidi derivati dalla segale cornuta

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

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

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

Rifabutina

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

Sirolimus

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

Ciclosporina

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, rendendo necessarie riduzioni della dose. In studi di efficacia clinica sono stati riportati casi di innalzamento dei livelli di ciclosporina con conseguenti reazioni avverse gravi, compresa nefrotossicità e 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 es. a circa tre quarti della dose correntemente 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 in media 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 si raccomanda 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 glipizide è stata somministrata insieme a posaconazolo. Nei pazienti diabetici è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni di glucosio.

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

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

Venetoclax

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

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono sufficienti informazioni sull'uso di posaconazolo in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato 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 (2,8 volte l'esposizione ottenuta con una dose da 300 mg per via endovenosa nell'uomo) o nei ratti femmine a dosi fino a 45 mg/kg (3,4 volte l'esposizione ottenuta con una dose da 300 mg per via endovenosa 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 condotti 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, piresia e aumento della bilirubina.

Posaconazolo concentrato per soluzione per infusione

La sicurezza di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione è stata valutata in 72 volontari sani e 268 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.

Posaconazolo concentrato per soluzione per infusione è stato studiato esclusivamente nei pazienti affetti da AML e MDS e nei pazienti sottoposti a HSCT con GVHD o a rischio di GVHD. La durata massima dell'esposizione al concentrato per soluzione per infusione è stata inferiore a quella con la sospensione orale. L'esposizione plasmatica ottenuta con la soluzione per infusione è stata più elevata rispetto a quella osservata con la sospensione orale.

Negli studi iniziali condotti su volontari sani, la somministrazione di una dose singola di posaconazolo mediante infusione nell'arco di 30 minuti con catetere venoso periferico è stata associata a un'incidenza del 12 % di reazioni in sede di infusione (incidenza del 4 % per la tromboflebite). Dosi ripetute di posaconazolo somministrate mediante catetere venoso periferico sono state associate a tromboflebite (incidenza del 60 %). Pertanto, negli studi successivi, posaconazolo è stato somministrato mediante catetere venoso centrale. Quando un catetere venoso centrale non era prontamente disponibile, i pazienti potevano ricevere un'infusione singola nell'arco di 30 minuti mediante catetere venoso periferico. Un tempo di infusione periferica superiore ai 30 minuti porta ad una maggiore incidenza di reazioni in sede di infusione e di tromboflebite.

Negli studi clinici la sicurezza di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione è stata valutata in 268 pazienti. I pazienti sono stati arruolati in uno studio non comparativo di farmacocinetica e di sicurezza del posaconazolo concentrato per soluzione per infusione somministrato come profilassi antifungina (studio 5520). Undici pazienti hanno ricevuto una dose singola da 200 mg di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione, 21 pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera di 200 mg per un tempo mediano di 14 giorni e 237 pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera di 300 mg per un tempo mediano di 9 giorni. Non sono disponibili dati sulla sicurezza per un periodo di somministrazione superiore ai 28 giorni. I dati di sicurezza nell'anziano sono limitati.

La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza (> 25 %) con insorgenza durante la fase di somministrazione endovenosa di posaconazolo alla dose di 300 mg una volta al giorno è stata la diarrea (32 %).

La reazione avversa più comune (> 1 %) che ha portato alla sospensione del trattamento con posaconazolo concentrato per soluzione per infusione alla dose di 300 mg una volta al giorno è stata l'AML (1 %).

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.

Sicurezza del posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale e concentrato per soluzione per infusione

La sicurezza del posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale e concentrato per soluzione per infusione è stata valutata in 115 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni per l'uso nella profilassi. I pazienti pediatriche immunocompromessi con neutropenia nota o attesa sono stati esposti a posaconazolo a 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg o 6 mg/kg.

Le reazioni avverse riportate sono state generalmente consistenti con quelle attese in una popolazione oncologica pediatrica sottoposta a trattamento per tumori maligni o con il profilo di sicurezza di posaconazolo negli adulti.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente (> 2 %) durante il trattamento sono state alanina aminotransferasi aumentata (2,6 %), aspartato aminotransferasi aumentata (3,5 %) e eruzione cutanea (2,6 %).

Tabella delle reazioni avverse

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico Comune: Non comune: Raro:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, infarto della milza sindrome uremica emolitica, porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, coagulopatia, emorragia
Disturbi del sistema immunitario Non comune: Raro:	reazione allergica reazione da ipersensibilità
Patologie endocrine Raro:	insufficienza surrenalica, diminuzione della gonadotropina ematica, pseudoaldosteronismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune: Non comune:	squilibro elettrolitico, anoressia, diminuzione dell'appetito, ipopotassiemia, ipomagnesiemia iperglicemia, ipoglicemia
Disturbi psichiatrici Non comune: Raro:	sogni anormali, stato confusionale, disturbi del sonno disturbi psicotici, depressione
Patologie del sistema nervoso Comune: Non comune: Raro:	parestesia, capogiro, sonnolenza, cefalea, disgeusia convulsioni, neuropatia, ipoestesia, tremore, afasia, insonnia accidente cerebrovascolare, encefalopatia, neuropatia periferica, sincope
Patologie dell'occhio Non comune: Raro:	visione offuscata, fotofobia, acuità visiva ridotta diplopia, scotoma

Patologie dell'orecchio e del labirinto Raro:	deficit dell'udito
Patologie cardiache Non comune: Raro:	sindrome del QT lungo [§] , elettrocardiogramma anormale [§] , palpitazioni, bradicardia, extrasistoli sopraventricolari, tachicardia torsione di punta, morte improvvisa, tachicardia ventricolare, arresto cardio-respiratorio, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio
Patologie vascolari Comune: Non comune: Raro:	ipertensione ipotensione, tromboflebite, vasculite embolia polmonare, trombosi venosa profonda
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Non comune: Raro:	tosse, epistassi, singhiozzo, congestione nasale, dolore pleurítico, tachipnea ipertensione polmonare, polmonite interstiziale, polmonite
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	nausea vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia, bocca secca, flatulenza, stipsi, fastidio anoretale pancreatite, distensione addominale, enterite, fastidio epigastrico, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, edema della bocca emorragia gastrointestinale, ileo
Patologie epatobiliari Comune: Non comune: Raro:	test di funzionalità epatica elevati (aumenti di ALT, AST, bilirubina, fosfatasi alcalina, GGT) danno epatocellulare, epatite, ittero, epatomegalia, colestasi, tossicità epatica, funzionalità epatica anormale insufficienza epatica, epatite colestatica, epatosplenomegalia, dolorabilità epatica, asterissi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune: Non comune: Raro:	eruzione cutanea, prurito ulcerazione della bocca, alopecia, dermatite, eritema, petecchie sindrome di Stevens Johnson, eritema vescicolare
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Non comune:	dolore alla schiena, dolore al collo, dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie Non comune: Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, aumento della creatinina ematica acidosi tubulare renale, nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Non comune: Raro:	disturbi mestruali dolore mammario

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

* 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 è stato riportato danno epatico severo con esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non c'è alcuna esperienza con il sovradosaggio di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione.

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 nei 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 α -demetilasi (CYP51), che catalizza un passaggio essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo.

Microbiologia

Posaconazolo ha dimostrato di essere attivo *in vitro* verso i seguenti microorganismi: *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida spp.* (*Candida*

albicans, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* e specie di *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. I dati microbiologici suggeriscono che posaconazolo è attivo verso *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; tuttavia i dati clinici sono al momento troppo limitati per stabilire l'efficacia di posaconazolo nei confronti di questi agenti.

Sono disponibili i seguenti dati *in vitro*, ma la loro significatività clinica non è nota. In uno studio di sorveglianza su > 3.000 isolati clinici di muffe dal 2010 al 2018, il 90 % dei funghi non-*Aspergillus* ha mostrato la seguente concentrazione minima inibente (*minimum inhibitory concentration*, MIC) *in vitro*: *Mucorales* spp (n=81) di 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 ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida dubliniensis*: S ≤ 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 di bridging su posaconazolo concentrato per soluzione per infusione

Lo studio 5520 è stato uno studio multicentrico non comparativo condotto al fine di valutare le proprietà farmacocinetiche, la sicurezza e la tollerabilità di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione.

Nello studio 5520 sono stati arruolati un totale di 279 soggetti, 268 dei quali hanno ricevuto almeno una dose di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione. La Coorte 0 era concepita per valutare la tollerabilità di una dose singola di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione somministrato mediante una linea centrale.

La popolazione delle Coorti 1 e 2 includeva soggetti 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. Nelle Coorti 1 e 2 sono stati valutati due differenti gruppi di dosaggio: 200 mg due volte al giorno il Giorno 1, seguiti da 200 mg una volta al giorno nel periodo successivo (Coorte 1) e 300 mg due volte al giorno il Giorno 1, seguiti da 300 mg una volta al giorno nel periodo successivo (Coorte 2).

La popolazione della Coorte 3 includeva: 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 che erano stati sottoposti ad un HSCT e che stavano ricevendo una terapia immunosoppressiva per la prevenzione o il trattamento di GVHD. Queste tipologie di pazienti erano state precedentemente studiate in uno studio pilota controllato su posaconazolo sospensione orale. Sulla base dei risultati di farmacocinetica e di sicurezza delle Coorti 1 e 2, tutti i soggetti della Coorte 3 sono stati trattati con 300 mg due volte al giorno il Giorno 1, seguiti da 300 mg una volta al giorno nel periodo successivo.

La popolazione totale aveva un'età media di 51 anni (range = 18-82 anni), era di razza bianca per il 95 %, di etnia predominante diversa da quella ispanica o latina (92 %) e di sesso maschile per il 55 %. Nello studio sono stati trattati 155 (65 %) soggetti affetti da AML o MDS e 82 soggetti (35 %) con HSCT quali malattie primarie al momento dell'accesso allo studio.

Campioni seriati per la farmacocinetica sono stati prelevati il Giorno 1 e allo stato stazionario il Giorno 14 per tutti i soggetti delle Coorti 1 e 2 e il Giorno 10 per un sottogruppo di soggetti della Coorte 3. Questa analisi seriata di farmacocinetica ha dimostrato che il 94 % dei soggetti trattati con le dosi da 300 mg una volta al giorno raggiungeva una C_{av} allo stato stazionario compresa tra 500 e 2.500 ng/mL [La C_{av} consisteva nella concentrazione media di posaconazolo allo stato stazionario, calcolata come AUC/intervallo di somministrazione (24 ore)]. Questa esposizione è stata selezionata sulla base di considerazioni di farmacocinetica/farmacodinamica con posaconazolo sospensione orale. I soggetti trattati con 300 mg una volta al giorno hanno raggiunto una C_{av} media allo stato stazionario di 1.500 ng/mL.

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)

Popolazione	Posaconazolo		Voriconazolo		Differenza* (IC 95 %)
	N	n (%)	N	n (%)	
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 sulla polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale e sul concentrato per soluzione per infusione

La farmacocinetica e la sicurezza del posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale sono state valutate in 115 soggetti pediatrici di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni in uno studio con aumento di dosaggio progressivo, non randomizzato, multicentrico, in aperto (Studio 097). I soggetti pediatrici immunocompromessi con neutropenia nota o attesa sono stati esposti a posaconazolo a 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg o 6,0 mg/kg al giorno (due volte al giorno al Giorno 1). Tutti i 115 soggetti hanno ricevuto inizialmente posaconazolo concentrato per soluzione per infusione per almeno 7 giorni e 63 soggetti sono passati al trattamento con la polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale. La durata media complessiva del trattamento (posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale) di tutti i soggetti trattati è stata di 20,6 giorni (vedere paragrafo 5.2).

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. 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 5, 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 5. 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 di controllo esterno
Risposta complessiva	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Successo per specie Tutte confermate all'analisi micologica <i>Aspergillus spp.</i> ³		
	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 %)

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,

³ Compresa le altre specie meno comuni o sconosciute

[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 6 e 7 per i risultati di entrambi gli studi. Sono state riscontrate meno infezioni intercorrenti da *Aspergillus* nei pazienti trattati con posaconazolo rispetto ai controlli.

Tabella 6. Risultati degli studi clinici nella profilassi delle infezioni fungine invasive

Studio	Posaconazolo sospensione orale	Controllo ^a	Valore P
Percentuale (%) di pazienti con IFI accertate/probabili			
Periodo di trattamento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Periodo di tempo prefissato^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	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 alla somministrazione dell'ultima dose del medicinale in studio più 7 giorni; nello studio 316: periodo che va dalla prima all'ultima dose del medicinale in studio più 7 giorni.

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

d: Tutti randomizzati

e: Tutti trattati

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

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

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

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

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

c: Nello studio 1899: periodo che va dalla randomizzazione a 100 giorni dopo la randomizzazione; nello studio 316: periodo che va 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 concentrato per soluzione per infusione 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 di Noxafil 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).

Distribuzione

Dopo la somministrazione di 300 mg di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione nell'arco di 90 minuti, la concentrazione plasmatica media di picco al termine dell'infusione è stata di 3.280 ng/mL (CV 74 %). Posaconazolo mostra una farmacocinetica proporzionale alla dose dopo somministrazione di dose singola e di dosi multiple nell'intervallo di dosaggio terapeutico (200-300 mg). Posaconazolo ha un volume di distribuzione di 261 l, indicativo di distribuzione extravascolare.

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

Biotrasformazione

Posaconazolo non ha nessun metabolita principale circolante. Fra i metaboliti circolanti, la maggior parte è costituita da coniugati glucuronidi di posaconazolo con solo minime quantità di metaboliti ossidativi osservati (CYP450-mediati). Si stima che i metaboliti escreti nelle urine e nelle feci corrispondano al 17 % circa della dose radiomarcata di posaconazolo sospensione orale somministrata.

Eliminazione

Posaconazolo, dopo somministrazione di 300 mg di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione, viene eliminato lentamente con un'emivita media ($t_{1/2}$) di 27 ore e una clearance media di 7,3 l/h. Dopo la somministrazione di ¹⁴C-posaconazolo sospensione orale, la radioattività è stata

ritrovata principalmente nelle feci (77 % della dose radiomarcata) con il principale componente che consisteva nel composto originario (66 % della dose radiomarcata). La clearance renale è una via di eliminazione minore, con il 14 % della dose radiomarcata escreta nelle urine (il composto originario è <0,2 % della dose radiomarcata). Le concentrazioni plasmatiche di stato stazionario vengono raggiunte entro il Giorno 6 con la dose da 300 mg (una volta al giorno dopo una dose di carico di due volte al giorno al Giorno 1).

Le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo dopo somministrazione di una dose singola di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione aumentavano in misura maggiore rispetto al modo proporzionale alla dose per dosi comprese tra 50-200 mg; in confronto, aumenti dose-dipendenti sono stati osservati per dosi comprese tra 200-300 mg.

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 8. 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)
Compresa-(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 concentrato per soluzione per infusione nello studio per il trattamento dell'aspergillosi invasiva è limitata (n=3) (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

Nella Tabella 9 sono riportati i parametri farmacocinetici medi dopo somministrazione di dosi multiple di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale nei pazienti pediatrici neutropenici di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni. I pazienti sono stati arruolati in 2 gruppi di età e hanno ricevuto posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale a dosi di 6 mg/kg (massimo 300 mg) una volta al giorno (due volte al giorno al Giorno 1) (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 9. Riassunto dei parametri farmacocinetici della media geometrica allo stato stazionario (CV geometrica %) a seguito della somministrazione multipla di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale 6 mg/kg nei pazienti pediatrici con neutropenia o neutropenia attesa

Gruppo di età	Tipo di dose	N	AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)	C _{av} * (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	T _{max} † (h)	CL/F‡ (L/h)
Da 2 a <7 anni	e.v.	17	31.100 (48,9)	1.300 (48,9)	3.060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57-1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23.000 (47,3)	960 (47,3)	1.510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17-7,92)	4,60 (35,2)
Da 7 a 17 anni	e.v.	24	44.200 (41,5)	1.840 (41,5)	3.340 (39,4)	1.160 (60,4)	1,77 (1,33-6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25.000 (184,3)	1.040 (184,3)	1.370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00-4,00)	8,39 (190,3)

e.v. = posaconazolo concentrato per soluzione per infusione; PFS = posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale; AUC₀₋₂₄ = Area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo dal tempo zero a 24 h; C_{max} = concentrazione massima osservata; C_{min} = concentrazione plasmatica minima osservata; T_{max} = tempo di massima concentrazione osservata; CL/F = clearance corporea totale apparente
* C_{av} = concentrazioni medie nel tempo (cioè AUC_{0-24 h}/24h)
† Mediana (minimo-massimo)
‡ Clearance (CL per e.v. e CL/F per PFS)

Sulla base di un modello di farmacocinetica di popolazione che valuta la farmacocinetica del posaconazolo e prevede le esposizioni nei pazienti pediatrici, si raggiunge il target di esposizione della concentrazione media di posaconazolo allo stato stazionario (C_{av}) di circa 1.200 ng/mL e C_{av} ≥ 500 ng/mL in circa il 90 % dei pazienti con la dose raccomandata di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale. Le simulazioni, utilizzando il modello di farmacocinetica di popolazione, prevedono una C_{av} ≥ 500 ng/mL nel 90 % dei pazienti pediatrici di peso pari ad almeno 40 kg dopo la somministrazione della dose per adulti di posaconazolo compresse gastroresistenti (300 mg due volte al giorno al Giorno 1 e 300 mg una volta al giorno a partire dal Giorno 2).

L'analisi della farmacocinetica di popolazione di posaconazolo nei pazienti pediatrici suggerisce che età, sesso, compromissione renale ed etnia non hanno alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del posaconazolo.

Sesso

La farmacocinetica di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione 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 ≥ 65 anni); tuttavia, la C_{av} è aumentata dell'11 % nei pazienti molto anziani (≥ 80 anni). Pertanto, si consiglia di monitorare attentamente i pazienti molto anziani (≥ 80 anni) per gli effetti indesiderati.

La farmacocinetica di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione è comparabile nei soggetti giovani e anziani (età ≥ 65 anni).

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

Razza

Non si dispone di dati sufficienti sull'impiego di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione in razze diverse.

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 m²) non ha mostrato di produrre effetti sulla farmacocinetica del posaconazolo in seguito alla 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 m²), l'AUC di posaconazolo è risultata estremamente variabile [>96 % CV (coefficiente di varianza)] in confronto ad altri gruppi con danno renale [<40 % CV]. Tuttavia, poiché posaconazolo non viene eliminato significativamente per via renale, non si prevede 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. Data la variabilità dell'esposizione, i pazienti con compromissione renale severa devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per l'insorgenza di infezioni fungine intercorrenti (vedere paragrafo 4.2).

Raccomandazioni analoghe valgono per posaconazolo concentrato per soluzione per infusione; non è stato tuttavia condotto uno studio specifico con posaconazolo concentrato per soluzione per infusione.

Compromissione epatica

Dopo una dose singola da 400 mg di posaconazolo sospensione orale a pazienti (6 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 concentrato per soluzione per infusione; tuttavia non è stato condotto uno studio specifico con posaconazolo concentrato per soluzione per infusione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Fosfolipidosi neuronale si è verificata in cani trattati per ≥ 3 mesi a livelli di esposizione sistemica più bassi rispetto a quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo. Questo 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 8,9 volte maggiori rispetto a quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo con la somministrazione di 300 mg per infusione endovenosa. L'ecocardiografia non ha fornito evidenze di scompenso cardiaco in uno studio farmacologico di sicurezza a dosi ripetute nei ratti ad un livello di esposizione sistemica 2,2 volte maggiore di quello raggiunto nella terapia clinica. 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 rispettivamente 2,2 volte e 8,9 volte maggiori di quelli raggiunti a dosaggi terapeutici nell'uomo.

Nello studio di 1 mese con dosi ripetute condotto sulla scimmia è stata osservata un'incidenza non dose-correlata di trombosi/embolia polmonare. Il significato clinico di tale riscontro non è noto.

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 superiori a quelli ottenuti a dosi terapeutiche. Come osservato con altri agenti antifungini azolici, questi effetti sulla riproduzione sono stati considerati causati da un effetto del trattamento sulla steroidogenesi.

Posaconazolo non 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

Solfobutil etere-betaciclodestrina sodica (SBECD)

Disodio edetato

Acido cloridrico [per la correzione del pH]

Idrossido di sodio [per la correzione del pH]

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Noxafil non deve essere diluito con:

Ringer lattato USP
glucosio 5 % con Ringer lattato USP
infusione di bicarbonato di sodio 4,2 %

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Da un punto di vista microbiologico, una volta miscelato, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, la soluzione può essere conservata fino a 24 ore in ambiente refrigerato a 2 °C–8 °C. Questo medicinale è esclusivamente monouso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I chiuso con tappo in gomma bromobutilica e sigillo in alluminio contenente 16,7 mL di soluzione.

Confezione: 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la somministrazione di Noxafil concentrato per soluzione per infusione

- Portare il flaconcino di Noxafil refrigerato a temperatura ambiente.
- Trasferire asetticamente 16,7 mL di posaconazolo in una sacca (o flacone) per infusione endovenosa contenente una miscela diluente compatibile (vedere sotto la lista dei diluenti) usando il volume da 150 mL a 283 mL a seconda della concentrazione finale che si deve ottenere (non inferiore a 1 mg/mL e non superiore a 2 mg/mL).
- Somministrare utilizzando una linea venosa centrale, incluso un catetere venoso centrale o un catetere centrale inserito per via periferica (PICC), mediante infusione endovenosa lenta nell'arco di circa 90 minuti. Noxafil concentrato per soluzione per infusione non deve essere somministrato mediante bolo.
- Qualora non sia disponibile un catetere venoso centrale, è possibile somministrare una singola infusione mediante un catetere venoso periferico con un volume necessario ad ottenere una diluizione di circa 2 mg/mL. Quando si somministra mediante un catetere venoso periferico, l'infusione deve essere somministrata nell'arco di circa 30 minuti.
Nota: negli studi clinici, l'uso di una stessa vena per infusioni periferiche multiple ha portato allo sviluppo di reazioni in sede di infusione (vedere paragrafo 4.8).
- Noxafil è per uso singolo.

I seguenti medicinali possono essere infusi contemporaneamente utilizzando la stessa linea (o cannula) endovenosa impiegata per la somministrazione di Noxafil concentrato per soluzione per infusione:

Amicacina solfato
Caspofungin
Ciprofloxacina

Daptomicina
Dobutamina cloridrato
Famotidina
Filgrastim
Gentamicina solfato
Idromorfone cloridrato
Levofloxacina
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Morfina solfato
Noradrenalina bitartrato
Potassio cloruro
Vancomicina cloridrato

Qualsiasi altro prodotto non elencato nella tabella soprastante non deve essere somministrato in concomitanza con Noxafil utilizzando la stessa linea (o cannula) endovenosa.

Prima della somministrazione, Noxafil concentrato per soluzione per infusione deve essere ispezionato visivamente per verificare la presenza di particelle. La soluzione di Noxafil varia da incolore a giallo chiaro. Le variazioni di colore all'interno di questa gamma cromatica non alterano la qualità del prodotto.

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

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli di seguito menzionati:

glucosio 5 % in acqua
 cloruro di sodio 0,9 %
 cloruro di sodio 0,45 %
 glucosio 5 % e cloruro di sodio 0,45 %
 glucosio 5 % e cloruro di sodio 0,9 %
 glucosio 5 % e 20 mEq di KCl

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/1/05/320/004 1 flaconcino

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

<{MM/AAAA}>

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noxafil 300 mg polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 300 mg di posaconazolo. Dopo la ricostituzione, la sospensione orale gastroresistente ha una concentrazione di circa 30 mg per mL.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,28 mg/mL di metile paraidrossibenzoato (E218) e 0,04 mg/mL di propilene paraidrossibenzoato.

Questo medicinale contiene 47 mg di sorbitolo (E420) per mL.

Questo medicinale contiene 7 mg di propilene glicole (E1520) per mL.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale.

Polvere da biancastra a gialla.

Il solvente è un liquido opalescente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale è indicato per l'uso nel trattamento delle seguenti infezioni fungine nei pazienti pediatrici da 2 anni di età (vedere paragrafi 4.2 e 5.1):

- Aspergilloso invasivo 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 con precedenti dosi terapeutiche di una terapia antifungina efficace.

Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale è indicato nella profilassi delle infezioni fungine invasive nei seguenti pazienti pediatrici da 2 anni di età:

- 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 concentrato per soluzione per infusione e compresse gastroresistenti per l'uso nel trattamento primario dell'aspergilloso invasivo.

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

Non intercambiabilità tra Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale e Noxafil sospensione orale

Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale è indicato solo per la popolazione pediatrica (di età < 18 anni). Per i pazienti adulti di età ≥ 18 anni è disponibile un'altra formulazione (Noxafil sospensione orale).

La polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale non deve essere usata in modo intercambiabile con la sospensione orale a causa delle differenze nel dosaggio di ciascuna formulazione. Pertanto, seguire le specifiche raccomandazioni sulla dose per ogni formulazione.

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

Posologia

Noxafil è disponibile anche in sospensione orale da 40 mg/mL; compresse gastroresistenti da 100 mg; e in concentrato per soluzione per infusione da 300 mg.

Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni è indicato nella Tabella 1.

Il volume massimo della dose che può essere somministrata con una siringa dosatrice da 10 mL è di 8 mL utilizzando una bustina in commercio di Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale, corrispondente a una dose massima di 240 mg (cioè la dose raccomandata per i pazienti di peso pari a 40 kg). Per i pazienti pediatrici di peso > 40 kg, si raccomanda di usare le compresse di posaconazolo se il paziente può deglutire le compresse intere. Fare riferimento al RCP delle compresse per ulteriori informazioni sul dosaggio.

Tabella 1. Dose raccomandata nei pazienti pediatrici (da 2 anni a meno di 18 anni di età) e di peso compreso tra 10 e 40 kg

Peso (kg)	Dose (volume)
10-< 12 kg	90 mg (3 mL)
12-< 17 kg	120 mg (4 mL)
17-< 21 kg	150 mg (5 mL)
21-< 26 kg	180 mg (6 mL)
26-< 36 kg	210 mg (7 mL)
36-40 kg	240 mg (8 mL)

Al Giorno 1, la dose raccomandata viene somministrata due volte.

Dopo il Giorno 1, la dose raccomandata viene somministrata una volta al giorno.

Durata della terapia

Nei pazienti con infezioni fungine invasive (*invasive fungal infections*, IFI) refrattarie o nei pazienti con IFI intolleranti alla terapia di prima linea, la durata della terapia deve essere basata sulla severità della malattia di base, sulla guarigione dalla immunosoppressione e sulla risposta clinica.

Nei pazienti con leucemia mieloide acuta o sindromi mielodisplastiche, la profilassi delle infezioni fungine invasive 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 mm³. La durata della terapia deve essere basata sulla guarigione dalla neutropenia o dalla immunosoppressione.

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

La dose deve essere somministrata per via orale entro 30 minuti dalla miscelazione.

Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale deve essere somministrato con le siringhe con punta dentellata fornite.

Per i dettagli sulla preparazione e somministrazione della polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale, vedere paragrafo 6.6 e le Istruzioni per l'uso.

Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

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

Tossicità epatica

Reazioni epatiche (ad esempio, da lieve a moderato innalzamento di ALT, AST, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e/o epatite clinica) sono state riportate durante il trattamento con posaconazolo. L'aumento dei parametri di funzionalità epatica è 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.

Metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato

Questo medicinale contiene metile paraidrossibenzoato (E218) e propile paraidrossibenzoato. Possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Sorbitolo

Questo medicinale contiene 47 mg di sorbitolo (E420) per mL.

Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

I/Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (*hereditary fructose intolerance*, HFI) non devono assumere/deve essere somministrato questo medicinale.

Propilene glicole

Questo medicinale contiene 7 mg di propilene glicole (E1520) per mL.

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su posaconazolo

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

Rifabutina

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenitoina

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

Antagonisti del recettore H_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 rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).

Alcaloidi della vinca

La maggior parte degli alcaloidi della vinca (ad es. vincristina e vinblastina) sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante di antifungini azolici, incluso posaconazolo, con vincristina è stata associata a gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4). Posaconazolo può aumentare 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.

Rifabutina

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

Sirolimus

La somministrazione di una dose ripetuta di posaconazolo sospensione orale nei soggetti sani (400 mg due volte al giorno per 16 giorni) ha aumentato rispettivamente la C_{max} e l'AUC di sirolimus (dose singola di 2 mg) mediamente di 6,7 e 8,9 volte (range da 3,1 a 17,5 volte). L'effetto del 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 glipizide è stata somministrata insieme a posaconazolo. Nei pazienti diabetici è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni di glucosio.

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

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

Venetoclax

Rispetto alla somministrazione di venetoclax 400 mg da solo, la somministrazione concomitante di 300 mg di posaconazolo, un potente inibitore del CYP3A, con venetoclax 50 mg e 100 mg per 7 giorni

in 12 pazienti, ha aumentato la C_{max} di venetoclax rispettivamente di 1,6 volte e 1,9 volte e l'AUC rispettivamente di 1,9 volte e 2,4 volte (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Fare riferimento al RCP di venetoclax.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono sufficienti informazioni sull'uso di posaconazolo in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato 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 condotti 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, piressia e aumento della bilirubina.

Sicurezza del posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale e concentrato per soluzione per infusione

La sicurezza del posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale e concentrato per soluzione per infusione è stata valutata in 115 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni per l'uso nella profilassi.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente durante il trattamento sono state alanina aminotransferasi aumentata (2,6 %), aspartato aminotransferasi aumentata (3,5 %) e eruzione cutanea (2,6 %).

Tabella delle reazioni avverse

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

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

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

Raro:	ipertensione polmonare, polmonite interstiziale, polmonite
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	nausea
Comune:	vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia, bocca secca, flatulenza, stipsi, fastidio anorrettale
Non comune:	pancreatite, distensione addominale, enterite, fastidio epigastrico, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, edema della bocca
Raro:	emorragia gastrointestinale, ileo
Patologie epatobiliari	
Comune:	test di funzionalità epatica elevati (aumenti di ALT, AST, bilirubina, fosfatasi alcalina, GGT)
Non comune:	danno epatocellulare, epatite, ittero, epatomegalia, colestasi, tossicità epatica, funzionalità epatica anormale
Raro:	insufficienza epatica, epatite colestatica, epatosplenomegalia, dolorabilità epatica, asterissi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	eruzione cutanea, prurito
Non comune:	ulcerazione alla bocca, alopecia, dermatite, eritema, petecchie
Raro:	sindrome di Stevens Johnson, eritema vescicolare
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune:	dolore alla schiena, dolore al collo, dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, aumento della creatinina sierica
Raro:	acidosi tubulare renale, nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	disturbi mestruali
Raro:	dolore mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	ipertensione (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
Esami diagnostici	
Non comune:	alterazione dei livelli di medicinale, diminuzione del fosforo ematico, radiografia del torace anormale

* Sulla base delle reazioni avverse osservate con la sospensione orale, con le compresse gastroresistenti, 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 [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non c'è alcuna esperienza con il sovradosaggio di posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale.

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 α -demetilasi (CYP51), che catalizza un passaggio essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo.

Microbiologia

Posaconazolo ha dimostrato di essere attivo *in vitro* verso i seguenti microorganismi: *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida spp.* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* e specie di *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. I dati microbiologici suggeriscono che il 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 ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida dubliniensis*: S ≤ 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 di bridging sulla polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale e sul concentrato per soluzione per infusione

La farmacocinetica e la sicurezza del posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale sono state valutate in 115 soggetti pediatrici di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni in uno studio con aumento di dosaggio progressivo, non randomizzato, multicentrico, in aperto (Studio 097). I soggetti pediatrici immunocompromessi con neutropenia nota o attesa sono stati esposti a posaconazolo a 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg o 6,0 mg/kg al giorno (due volte al giorno al Giorno 1). Tutti i 115 soggetti hanno ricevuto inizialmente posaconazolo concentrato per soluzione per infusione per almeno 7 giorni e 63 soggetti sono passati al trattamento con la polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale. La durata media complessiva del trattamento (posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale) di tutti i soggetti trattati è stata di 20,6 giorni (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del posaconazolo 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 e da modelli farmacocinetici di popolazione (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 di Noxafil 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

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta della polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale è di circa l'83 %. La somministrazione di posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale dopo il consumo di un pasto ricco di grassi negli adulti non ha avuto effetti significativi sull'AUC e ha determinato una diminuzione moderata (dal 23 % al 41 %) della C_{max} . Sulla base di un modello di farmacocinetica di popolazione, non è stato identificato alcun effetto significativo di un pasto sulla biodisponibilità di posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni. Pertanto, la polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale possono essere somministrati indipendentemente dal cibo.

La somministrazione concomitante di posaconazolo polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale con medicinali che influiscono sul pH gastrico o sulla motilità gastrica non dovrebbe dimostrare alcun effetto significativo sull'esposizione farmacocinetica del posaconazolo in base alla somiglianza con le compresse gastroresistenti.

È stato condotto uno studio di dissoluzione *in vitro* per valutare l'impatto dell'alcol (5, 10, 20 e 40 %) sulla dissoluzione di Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale. È stato riscontrato che posaconazolo viene rilasciato più velocemente da Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale in presenza di alcol *in vitro*, che può interferire con le sue caratteristiche di rilascio ritardato.

Distribuzione

Posaconazolo ha un volume centrale di distribuzione di 112 L (RSE 5,2 %) sulla base del modello di farmacocinetica di popolazione in soggetti pediatrici che ricevono formulazioni e.v. o PFS. 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 viene eliminato lentamente con una clearance media di 4,7 L/h (RSE 3,9 %) e una corrispondente emivita ($t_{1/2}$) di 24 ore sulla base del modello di farmacocinetica di popolazione in soggetti pediatrici che ricevono e.v. o PFS. 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 7 dopo somministrazione una volta al giorno (due volte al giorno al Giorno 1) in soggetti pediatrici che ricevono PFS.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Bambini (< 18 anni)

Sulla base di un modello di farmacocinetica di popolazione che valuta la farmacocinetica del posaconazolo e prevede le esposizioni nei pazienti pediatrici, si raggiunge il target di esposizione della concentrazione media di posaconazolo allo stato stazionario (C_{av}) di circa 1.200 ng/mL e $C_{av} \geq 500$ ng/mL in circa il 90 % dei pazienti con la dose raccomandata di posaconazolo concentrato per soluzione per infusione e polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale. Le simulazioni, utilizzando il modello di farmacocinetica di popolazione, prevedono una $C_{av} \geq 500$ ng/mL nel 90 % dei pazienti pediatrici di peso pari ad almeno 40 kg dopo la somministrazione della dose per adulti di posaconazolo compresse gastroresistenti (300 mg due volte al giorno al Giorno 1 e 300 mg una volta al giorno a partire dal Giorno 2).

L'analisi della farmacocinetica di popolazione di posaconazolo nei pazienti pediatrici suggerisce che età, sesso, compromissione renale ed etnia non hanno alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del posaconazolo.

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Fosfolipidosi neuronale si è verificata in cani trattati per ≥ 3 mesi a livelli di esposizione sistemica più bassi rispetto a quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo. Questo 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.

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.

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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Ipromellosa acetato succinato

Solvente

acqua purificata

glicerolo (E422)

metile paraidrossibenzoato (E218)

propile paraidrossibenzoato

sodio diidrogeno fosfato monoidrato

acido citrico anidro (E330)

gomma xantano (E415)

sodio citrato (E331)

saccarina sodica (E954)

cellulosa microcristallina

carmellosa sodica

carragenina calcio solfato fosfato trisodico (E407)

soluzione di sorbitolo (E420)

sorbato di potassio (E202)

aroma dolce di bacche di agrumi contenente propilene glicole (E1520), acqua, aroma naturale e artificiale

emulsione antischiuma Af contenente glicole polietilene (E1521), ottametilciclotetrasilossano, decametilciclopentasilossano e poli(ossi-1,2-etanodiile), alfa-(1-ossoottadecil)-omega-idrossi

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la ricostituzione: 30 minuti.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale è fornito in una confezione che contiene:

Confezione 1: Il kit contiene 8 bustine monouso a prova di bambino (PET/alluminio/LLDPE), due siringhe con punta dentellata da 3 mL (verdi), due siringhe con punta dentellata da 10 mL (blu), due contenitori per la miscelazione, un flacone di solvente da 473 mL (HDPE) con chiusura in polipropilene (PP) con un rivestimento sigillante a induzione in lamina e un adattatore per flacone per il flacone di solvente.

Confezione 2: Una scatola di sei siringhe con punta dentellata da 3 mL (verdi) e sei siringhe con punta dentellata da 10 mL (blu).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I dettagli completi sulla preparazione e somministrazione della polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale si trovano nell'opuscolo di istruzioni per l'uso che è incluso nel kit. I genitori e/o coloro che si prendono cura del bambino devono essere informati di leggere l'opuscolo di istruzioni per l'uso prima di preparare e somministrare Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale.

Ogni bustina monouso contiene 300 mg di posaconazolo che deve essere sospeso in 9 mL di solvente per ottenere 10 mL totali di sospensione con una concentrazione finale di circa 30 mg per mL.

Nota: Per preparare Noxafil deve essere utilizzato SOLO il solvente incluso nel kit.

Nota: Per garantire l'erogazione della dose corretta, devono essere utilizzate SOLO le siringhe con punta dentellata fornite per la preparazione e la somministrazione. Il disegno della siringa con punta dentellata impedisce l'aggregazione della sospensione durante la preparazione e la somministrazione.

La siringa con punta dentellata fornita nel kit deve essere utilizzata per somministrare Noxafil con il sondino per alimentazione enterale. La dimensione del sondino per alimentazione enterale deve essere selezionata in base alle caratteristiche del paziente. Utilizzare un sondino per alimentazione enterale adatto in base al materiale del sondino secondo la seguente tabella.

<u>Tipo</u>	<u>Materiale del sondino</u>	<u>Dimensione del sondino</u>
Sondino gastrico	Poliuretano	16 Fr o superiore
	Silicone	14 Fr o superiore
Sondino nasogastrico	PVC*	12 Fr o superiore
	Poliuretano	12 Fr o superiore

*PVC – polivinilcloruro

Il sondino deve essere lavato di nuovo con almeno 10 mL di acqua per garantire la somministrazione di Noxafil e per pulire il sondino.

Dopo la somministrazione del volume richiesto, la sospensione rimanente nel contenitore per la miscelazione non può essere riutilizzata e deve essere eliminata.

La dose deve essere somministrata per via orale entro 30 minuti dalla miscelazione.

Il medicinale non utilizzato, il solvente 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/1/05/320/005

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

<{MM/AAAA}>

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Organon Heist bv, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgio

Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, Paesi Bassi

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noxafil 40 mg/mL sospensione orale
posaconazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di sospensione orale contiene 40 mg di posaconazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche glucosio liquido, sodio benzoato (E211), alcol benzilico, propilene glicole (E1520).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Un flacone con 105 mL di sospensione orale.
Cucchiaino dosatore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

La sospensione orale e le compresse di Noxafil NON sono intercambiabili.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo quattro settimane dall'apertura del flacone, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.
Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/05/320/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Noxafil sospensione orale

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noxafil 40 mg/mL sospensione orale
posaconazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di sospensione contiene 40 mg di posaconazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche glucosio liquido, sodio benzoato (E211), alcol benzilico, propilene glicole (E1520).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

105 mL
sospensione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Eliminare dopo 4 settimane. Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.

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

EU/1/05/320/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noxafil 100 mg compresse gastroresistenti
posaconazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa gastroresistente contiene 100 mg di posaconazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

24 compresse gastroresistenti
96 compresse gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

La sospensione orale e le compresse di Noxafil NON sono intercambiabili.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/05/320/002 24 compresse
EU/1/05/320/003 96 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

noxafil compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noxafil 100 mg compresse gastroresistenti
posaconazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noxafil 300 mg concentrato per soluzione per infusione
posaconazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene 300 mg di posaconazolo.
Ogni mL contiene 18 mg di posaconazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: solfobutil etere-beta-ciclodestrina sodica (SBECD), disodio edetato, acido cloridrico e idrossido di sodio (per la correzione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.
Flaconcino monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/05/320/004 1 flaconcino

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Noxafil 300 mg concentrato sterile
posaconazolo
Usa endovenoso dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Vedere il foglio illustrativo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO – (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noxafil 300 mg polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale
posaconazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 300 mg di posaconazolo. Dopo la ricostituzione, la sospensione orale gastroresistente ha una concentrazione di circa 30 mg per mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Il medicinale ricostituito contiene metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato, propilene glicole (E1520) e soluzione di sorbitolo (E420). Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale

Questa scatola contiene una confezione (confezione 1) con: 8 bustine, due siringhe con punta dentellata da 3 mL e due siringhe con punta dentellata da 10 mL, due contenitori per la miscelazione, un flacone di solvente e un adattatore per flacone; e una confezione (confezione 2) con: sei ulteriori siringhe con punta dentellata da 3 mL e sei ulteriori siringhe con punta dentellata da 10 mL.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale **NON** è intercambiabile con Noxafil sospensione orale.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricostituzione: la sospensione orale gastroresistente deve essere usata entro 30 minuti.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/05/320/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

noxafil 300 mg polvere per sospensione orale

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO INTERNO – Confezione 1 (di 2) (SENZA BLUE BOX)
NOXAFIL 300 mg polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noxafil 300 mg polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale
posaconazolo

Confezione 1 (di 2)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 300 mg di posaconazolo. Dopo la ricostituzione, la sospensione orale gastroresistente ha una concentrazione di circa 30 mg per mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Il medicinale ricostituito contiene metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato, propilene glicole (E1520) e soluzione di sorbitolo (E420). Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale

Questa confezione contiene: 8 bustine, due siringhe con punta dentellata da 3 mL e due siringhe con punta dentellata da 10 mL, due contenitori per la miscelazione, un flacone di solvente e un adattatore per flacone.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo e l'opuscolo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale **NON** è intercambiabile con Noxafil sospensione orale.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricostituzione: la sospensione orale gastroresistente deve essere usata entro 30 minuti.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/05/320/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

noxafil 300 mg polvere per sospensione orale

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA della BUSTINA di NOXAFIL 300 mg polvere gastroresistente per sospensione
orale**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Noxafil 300 mg polvere gastroresistente per sospensione orale
posaconazolo

uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo e l'opuscolo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

MSD

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA per il flacone di SOLVENTE da usare con Noxafil 300 mg polvere gastroresistente per sospensione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Solvente per Noxafil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato, propilene glicole (E1520) e soluzione di sorbitolo (E420). Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

473 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo e l'opuscolo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/05/320/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO INTERNO (SENZA BLUE BOX) – Confezione 2 (di 2) – ULTERIORI SIRINGHE da usare con Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Da usare solo con il kit di **Noxafil 300 mg** polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale

Confezione 2 (di 2)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Questa scatola contiene sei siringhe con punta dentellata da 3 mL per somministrazione orale e sei siringhe con punta dentellata da 10 mL per somministrazione orale confezionate singolarmente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/05/320/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Leggere l'opuscolo con le istruzioni per l'uso fornito con il kit di Noxafil 300 mg polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non pertinente

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Noxafil 40 mg/mL sospensione orale posaconazolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Noxafil e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Noxafil
3. Come prendere Noxafil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Noxafil
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Noxafil e a cosa serve

Noxafil contiene un medicinale chiamato posaconazolo. Appartiene a una categoria di medicinali chiamati "antifungini". Viene utilizzato per prevenire e trattare molte varietà differenti di infezioni fungine.

Questo medicinale agisce uccidendo o bloccando la crescita di alcuni tipi di funghi che possono causare infezioni.

Noxafil può essere utilizzato negli adulti per trattare i seguenti tipi di infezioni fungine quando gli altri medicinali antifungini non hanno agito o ha dovuto interrompere la loro assunzione:

- infezioni causate da funghi della famiglia *Aspergillus* che non sono migliorate durante il trattamento con i medicinali antifungini amfotericina B o itraconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questi medicinali;
- infezioni causate da funghi della famiglia *Fusarium* che non sono migliorate durante il trattamento con amfotericina B o quando si è dovuto interrompere il trattamento con amfotericina B;
- infezioni causate da funghi che provocano le condizioni conosciute come "cromblastomicosi" e "micetoma" che non sono migliorate durante il trattamento con itraconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con itraconazolo;
- infezioni causate da un fungo chiamato *Coccidioides* che non sono migliorate durante il trattamento con uno o più dei seguenti medicinali amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questi medicinali;
- infezioni della bocca o della gola (note come "mughetto") causate da funghi chiamati *Candida* non precedentemente trattate.

Questo medicinale può essere utilizzato anche per prevenire le infezioni fungine in adulti che sono ad alto rischio di contrarre un'infezione fungina, come:

- pazienti che hanno un sistema immunitario debole a causa della chemioterapia per "leucemia mieloide acuta" (AML) o "sindromi mielodisplastiche" (MDS);
- pazienti che utilizzano una "terapia immunosoppressiva ad alte dosi" a seguito di "trapianto di cellule staminali ematopoietiche" (HSCT).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Noxafil

Non prenda Noxafil

- se è allergico a posaconazolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta assumendo terfenadina, astemizolo, cisapride, pimizide, alofantrina, chinidina, qualsiasi medicinale che contiene “alcaloidi derivati dalla segale cornuta” come ergotamina o deidroergotamina o una “statina” come simvastatina, atorvastatina o lovastatina.
- se ha appena iniziato a prendere venetoclax o se la dose di venetoclax viene lentamente aumentata per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC).

Non prenda Noxafil se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate. Se non è sicuro, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Noxafil.

Vedere sotto “Altri medicinali e Noxafil” per maggiori informazioni comprese le informazioni sugli altri medicinali che possono interagire con Noxafil.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Noxafil se:

- ha avuto una reazione allergica ad un altro medicinale antifungino come chetoconazolo, fluconazolo, itraconazolo o voriconazolo
- ha o ha mai avuto problemi al fegato. Può avere necessità di effettuare esami del sangue mentre sta assumendo questo medicinale
- sviluppa grave diarrea o vomito, poiché queste condizioni possono limitare l’efficacia di questo medicinale
- ha un tracciato del ritmo cardiaco (ECG) anormale che evidenzia un problema detto intervallo QTc lungo
- ha una debolezza del muscolo cardiaco o insufficienza cardiaca
- ha un battito cardiaco molto lento
- ha un disturbo del ritmo cardiaco
- ha un qualsiasi problema con i livelli di potassio, magnesio o calcio nel sangue
- sta assumendo vincristina, vinblastina o altri “alcaloidi della vinca” (medicinali usati per il trattamento del cancro)
- sta assumendo venetoclax (un medicinale usato per il trattamento del cancro).

Se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate (o se non è sicuro) si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Noxafil.

Se sviluppa grave diarrea o vomito (sensazione di malessere) mentre sta assumendo Noxafil, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all’infermiere, poiché ciò può impedire che esso agisca correttamente. Vedere paragrafo 4 per maggiori informazioni.

Bambini

Noxafil sospensione orale non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti (età pari o inferiore a 17 anni).

Altri medicinali e Noxafil

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Noxafil se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti:

- terfenadina (usata per il trattamento delle allergie)
- astemizolo (usato per il trattamento delle allergie)
- cisapride (usata per il trattamento dei problemi allo stomaco)

- pimozide (usata per il trattamento dei sintomi della sindrome di Tourette e delle malattie mentali)
- alofantrina (usata per il trattamento della malaria)
- chinidina (usata per il trattamento delle anomalie del ritmo cardiaco).

Noxafil può aumentare la quantità di questi medicinali nel sangue, cosa che può portare a variazioni molto gravi del ritmo cardiaco.

- qualsiasi medicinale che contiene “alcaloidi derivati dalla segale cornuta” come ergotamina o deidroergotamina usate per il trattamento dell’emicrania. Noxafil può aumentare la quantità di questi medicinali nel sangue, cosa che può portare ad una grave riduzione del flusso di sangue a livello delle dita delle mani o dei piedi e può danneggiarle.
- una “statina” come simvastatina, atorvastatina o lovastatina, usate per il trattamento di livelli elevati di colesterolo.
- venetoclax se usato all’inizio del trattamento di un tipo di cancro, la leucemia linfatica cronica (LLC).

Non prenda Noxafil se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate. Se non è sicuro si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Altri medicinali

Controlli la lista dei medicinali, riportata sopra, che non devono essere presi mentre sta prendendo Noxafil. Oltre ai medicinali indicati sopra ci sono altri medicinali che comportano un rischio di alterazioni del ritmo che può essere maggiore qualora vengano presi con Noxafil. Si assicuri di informare il medico su tutti i medicinali che sta prendendo (con o senza prescrizione).

Alcuni medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di Noxafil aumentando la quantità di Noxafil nel sangue.

I seguenti medicinali possono diminuire l’efficacia di Noxafil diminuendo la quantità di Noxafil nel sangue:

- rifabutina e rifampicina (usate per il trattamento di alcune infezioni). Se è già in trattamento con rifabutina, dovrà effettuare un esame del sangue e dovrà prestare attenzione ad alcuni possibili effetti indesiderati della rifabutina.
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o primidone (usati per il trattamento o la prevenzione di crivi convulsive).
- efavirenz e fosamprenavir usati per il trattamento dell’infezione da HIV.
- medicinali usati per diminuire l’acidità di stomaco quali cimetidina e ranitidina o omeprazolo e medicinali simili chiamati inibitori della pompa protonica.

Noxafil può verosimilmente aumentare il rischio di effetti indesiderati di alcuni altri medicinali aumentando la quantità di questi medicinali nel sangue. Questi medicinali comprendono:

- vincristina, vinblastina ed altri “alcaloidi della vinca” (usati per il trattamento di tumori)
- venetoclax (usato per il trattamento del cancro)
- ciclosporina (usata durante o dopo la chirurgia dei trapianti)
- tacrolimus e sirolimus (usati durante o dopo la chirurgia dei trapianti)
- rifabutina (usata per il trattamento di alcune infezioni)
- medicinali usati per il trattamento dell’HIV detti inibitori della proteasi (compresi lopinavir e atazanavir, che vengono somministrati con ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam o altre “benzodiazepine” (usate come sedativi o rilassanti muscolari)
- diltiazem, verapamil, nifedipina, nisoldipina o altri “calcio-antagonisti” (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- digossina (usata per il trattamento dell’insufficienza cardiaca)
- glipizide o altre “sulfoniluree” (usate per il trattamento di alti livelli di zucchero nel sangue)
- acido all-trans retinoico (*all-trans retinoic acid*, ATRA), chiamato anche tretinoina (usato per trattare alcuni tumori del sangue).

Se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate (o se non è sicuro), si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Noxafil.

Noxafil con cibi e bevande

Per aumentare l'assorbimento di posaconazolo, ogni volta sia possibile deve essere somministrato durante o immediatamente dopo l'assunzione di cibo o di un integratore alimentare (vedere paragrafo 3 "Come prendere Noxafil"). Non ci sono informazioni sull'effetto dell'alcool su posaconazolo.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico prima di prendere Noxafil se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza.

Non prenda Noxafil durante la gravidanza a meno che non le sia stato richiesto dal medico.

Se è una donna in età fertile deve usare un efficace metodo contraccettivo mentre sta prendendo questo medicinale. Si rivolga immediatamente al medico se inizia una gravidanza mentre è in trattamento con Noxafil.

Non allatti mentre è in trattamento con Noxafil. Questo perchè piccoli quantitativi possono passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con Noxafil può avvertire capogiro, sonnolenza o avere la visione offuscata, che possono interferire con la capacità di guidare o di usare strumenti o macchinari. Qualora ciò si verifici, non guidi o non usi strumenti o macchinari e contatti il medico.

Noxafil contiene glucosio

Noxafil contiene circa 1,75 g di glucosio per 5 mL di sospensione. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Noxafil contiene sodio

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

Noxafil contiene sodio benzoato

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio benzoato (E211) per 5 mL di sospensione.

Noxafil contiene alcol benzilico

Questo medicinale contiene fino a 1,25 mg di alcol benzilico per 5 mL di sospensione. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Noxafil contiene propilene glicole

Questo medicinale contiene fino a 24,75 mg di propilene glicole (E1520) per 5 mL di sospensione.

3. Come prendere Noxafil

Non passi da Noxafil sospensione orale a Noxafil compresse o Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale senza rivolgersi al medico o al farmacista perché ciò può comportare una mancanza di efficacia o un aumento del rischio di reazioni avverse.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Il medico monitorerà la sua risposta e la sua condizione per determinare per quanto tempo deve prendere Noxafil e se si rendesse necessario un qualsiasi cambiamento della dose giornaliera.

La seguente tabella mostra la dose raccomandata e la durata del trattamento che dipendono dal tipo di infezione che ha e possono essere modificate dal medico per adattarle a lei. Non modifichi da solo la dose o il regime di trattamento senza consultare il medico.

Tutte le volte che è possibile, deve prendere posaconazolo durante o immediatamente dopo l'assunzione di cibo o un integratore alimentare.

Indicazione	Dosi raccomandate e durata della terapia
Trattamento di infezioni fungine refrattarie (<i>Aspergillosoi invasiva, Fusariosi, Cromoblastomicosi/Micetoma, Coccidioidomicosi</i>)	La dose raccomandata è 200 mg (un cucchiaino da 5 mL) quattro volte al giorno. Alternativamente, se raccomandato dal medico, prenda 400 mg (due cucchiaini da 5 mL) due volte al giorno se è in grado di prendere le due dosi durante o immediatamente dopo un pasto o un integratore alimentare.
Trattamento di 1 ^a linea del Mugghetto	Il primo giorno di trattamento prenda 200 mg (un cucchiaino da 5 mL) in una sola volta. Dopo il primo giorno, prenda 100 mg (2,5 mL) una volta al giorno.
Prevenzione di gravi infezioni fungine	Prenda 200 mg (un cucchiaino da 5 mL) tre volte al giorno.

Se prende più Noxafil di quanto deve

Se ha l'impressione di averne preso troppo, contatti immediatamente il medico o l'operatore sanitario.

Se dimentica di prendere Noxafil

Se ha dimenticato di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda e poi continui come prima. Tuttavia, se è quasi il momento della prossima dose, la prenda quando previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi – può avere bisogno di un trattamento medico urgente:

- nausea o vomito (sensazione o stato di malessere), diarrea
- segni di problemi al fegato, questi comprendono ingiallimento della pelle o della porzione bianca degli occhi, urine di colore insolitamente scuro o feci pallide, sensazione ingiustificata di malessere, problemi allo stomaco, perdita di appetito o inusuale stanchezza o debolezza, aumento degli enzimi del fegato rilevato nelle analisi del sangue
- reazione allergica

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comune: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 10

- una variazione nei livelli di sale nel sangue rilevata nelle analisi del sangue – i segni comprendono sensazione di confusione o debolezza
- sensazioni anormali della pelle, come intorpidimento, formicolio, prurito, pelle d'oca, pizzicore o bruciore
- mal di testa

- bassi livelli di potassio – rilevati nelle analisi del sangue
- bassi livelli di magnesio – rilevati nelle analisi del sangue
- pressione sanguigna elevata
- perdita di appetito, mal di stomaco o disturbi di stomaco, rilascio di gas intestinali, bocca secca, alterazioni del gusto
- bruciore di stomaco (una sensazione di bruciore al petto che sale fino alla gola)
- bassi livelli di “neutrofili” un tipo di globuli bianchi (neutropenia) – ciò può aumentare il rischio di contrarre infezioni e può essere rilevato nelle analisi del sangue
- febbre
- sensazione di debolezza, capogiro, stanchezza o sonnolenza
- eruzione cutanea
- prurito
- stipsi
- fastidio rettale

Non comune: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 100

- anemia – i segni comprendono mal di testa, sensazione di stanchezza o capogiro, respiro corto o aspetto pallido e un basso livello di emoglobina rilevato nelle analisi del sangue
- basso livello di piastrine (trombocitopenia) rilevato nelle analisi del sangue – ciò può portare a sanguinamento
- basso livello di “leucociti” un tipo di globuli bianchi (leucopenia) rilevato nelle analisi del sangue – ciò può aumentare il rischio di contrarre infezioni
- alto livello di “eosinofili” un tipo di globuli bianchi (eosinofilia) – ciò può verificarsi se ha un’infezione
- infiammazione dei vasi del sangue
- alterazioni del ritmo cardiaco
- convulsioni
- danno ai nervi (neuropatia)
- ritmo cardiaco anormale – rilevato nel tracciato cardiaco (ECG), palpitazioni, battito cardiaco lento o veloce, pressione sanguigna alta o bassa
- pressione sanguigna bassa
- infiammazione del pancreas (pancreatite) – ciò può causare un grave dolore di stomaco
- interruzione dell’apporto di ossigeno alla milza (infarto della milza) – ciò può causare un grave dolore di stomaco
- gravi problemi renali – i segni comprendono aumento o diminuzione della produzione di urina che ha un colore diverso dal solito
- alti livelli di creatinina – rilevati nelle analisi del sangue
- tosse, singhiozzo
- sangue dal naso
- grave dolore acuto al torace durante la respirazione (dolore pleurítico)
- ingrossamento delle ghiandole linfatiche (linfadenopatia)
- ridotta sensazione di sensibilità specialmente a livello cutaneo
- tremore
- livelli di zuccheri nel sangue alti o bassi
- visione offuscata, sensibilità alla luce
- perdita di capelli (alopecia)
- ulcere della bocca
- brividi, sensazione di malessere generale
- dolore, dolore alla schiena o dolore al collo, dolore alle braccia o alle gambe
- ritenzione di liquidi (edema)
- disturbi mestruali (sanguinamento anomalo dalla vagina)
- incapacità di dormire (insonnia)
- essere completamente o parzialmente incapace di parlare
- gonfiore della bocca

- sogni anormali o difficoltà a dormire
- problemi di coordinazione o di equilibrio
- infiammazione della mucosa
- congestione nasale
- respirazione difficoltosa
- fastidio al torace
- sensazione di gonfiore
- nausea da lieve a grave, vomito, crampi e diarrea, generalmente causati da un virus, dolore allo stomaco
- eruttazione
- senso di nervosismo

Raro: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- polmonite – i segni comprendono sensazione di respiro corto ed espettorato di colore alterato
- pressione sanguigna alta nei vasi sanguigni dei polmoni (ipertensione polmonare) che può causare un grave danno ai polmoni e al cuore
- problemi del sangue come insolita coagulazione del sangue o sanguinamento prolungato
- gravi reazioni allergiche, comprese estese eruzioni cutanee bollose e desquamazione della cute
- problemi mentali come sentire voci o vedere cose che non ci sono
- svenimenti
- problemi nel pensare o nel parlare, movimenti a scatto, soprattutto alle mani che non può controllare
- ictus – i segni comprendono dolore, debolezza, intorpidimento o formicolio agli arti
- avere un punto cieco o scuro nel campo visivo
- insufficienza cardiaca o attacco cardiaco che possono portare ad arresto del battito cardiaco e alla morte, alterazioni del ritmo cardiaco con morte improvvisa
- coaguli di sangue nelle gambe (trombosi venosa profonda) – i segni comprendono dolore intenso o gonfiore delle gambe
- coaguli di sangue nei polmoni (embolia polmonare) – i segni comprendono sensazione di respiro corto o dolore durante la respirazione
- emorragia nello stomaco o nell'intestino – i segni comprendono vomito di sangue o presenza di sangue nelle feci
- blocco nell'intestino (ostruzione intestinale) specialmente nell' "ileo". Il blocco impedirà al contenuto dell'intestino di passare nella parte più bassa dell'intestino – i segni comprendono sensazione di gonfiore, vomito, grave stipsi, perdita di appetito e crampi
- "sindrome emolitica uremica" quando i globuli rossi si rompono (emolisi) condizione che può verificarsi con o senza insufficienza renale
- "pancitopenia" un basso livello di tutte le cellule del sangue (globuli rossi e bianchi e piastrine) rilevato nelle analisi del sangue
- esteso scolorimento violaceo sulla pelle (porpora trombotica trombocitopenica)
- gonfiore del viso o della lingua
- depressione
- visione sdoppiata
- dolore al seno
- malfunzionamento delle ghiandole surrenali – ciò può causare debolezza, stanchezza, perdita di appetito, scolorimento della pelle
- malfunzionamento della ghiandola ipofisaria – ciò può causare bassi livelli ematici di alcuni ormoni che influiscono sul funzionamento degli organi sessuali maschili o femminili
- alterazioni dell'udito
- pseudoaldosteronismo, che causa pressione sanguigna alta con un basso livello di potassio (rilevato nelle analisi del sangue)

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- alcuni pazienti hanno anche riferito di sentirsi confusi dopo l'assunzione di Noxafil.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra elencati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Noxafil

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non congelare.

Se rimane della sospensione in un flacone aperto per la prima volta da più di quattro settimane, non deve usare questo medicinale. Riporti il flacone contenente la sospensione rimanente al farmacista.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Noxafil

- Il principio attivo di Noxafil è posaconazolo. Ogni millilitro di sospensione orale contiene 40 milligrammi di posaconazolo.
- Gli eccipienti della sospensione sono polisorbato 80, simeticone, sodio benzoato (E211), sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, glicerolo, gomma xantano, glucosio liquido, titanio diossido (E171), aromatizzante artificiale alla ciliegia contenente alcool benzilico e propilene glicole (E1520) e acqua purificata.

Descrizione dell'aspetto di Noxafil e contenuto della confezione

Noxafil è una sospensione orale bianca, aromatizzata alla ciliegia, pari a 105 mL contenuti in flaconi di vetro ambrato. Con ciascun flacone viene fornito un cucchiaino dosatore per misurare dosaggi da 2,5 e 5 mL di sospensione orale.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Organon Heist by
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece @merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak @merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}><{mese AAAA}>.

Altre fonti d'informazioni

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Noxafil 100 mg compresse gastroresistenti posaconazolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Noxafil e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Noxafil
3. Come prendere Noxafil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Noxafil
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Noxafil e a cosa serve

Noxafil contiene un medicinale chiamato posaconazolo. Appartiene a una categoria di medicinali chiamati "antifungini". Viene utilizzato per prevenire e trattare molte varietà differenti di infezioni fungine.

Questo medicinale agisce uccidendo o bloccando la crescita di alcuni tipi di funghi che possono causare infezioni.

Noxafil può essere utilizzato negli adulti per trattare le infezioni fungine causate da funghi della famiglia *Aspergillus*.

Noxafil può essere utilizzato negli adulti e nei bambini da 2 anni di età con peso superiore a 40 kg per trattare i seguenti tipi di infezioni fungine:

- infezioni causate da funghi della famiglia *Aspergillus* che non sono migliorate durante il trattamento con i medicinali antifungini amfotericina B o itraconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questi medicinali;
- infezioni causate da funghi della famiglia *Fusarium* che non sono migliorate durante il trattamento con amfotericina B o quando si è dovuto interrompere il trattamento con amfotericina B;
- infezioni causate da funghi che provocano le condizioni conosciute come "cromoblastomicosi" e "micetoma" che non sono migliorate durante il trattamento con itraconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con itraconazolo;
- infezioni causate da un fungo chiamato *Coccidioides* che non sono migliorate durante il trattamento con uno o più dei seguenti medicinali amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questi medicinali.

Questo medicinale può essere utilizzato anche per prevenire le infezioni fungine in adulti e nei bambini da 2 anni di età con peso superiore a 40 kg che sono ad alto rischio di contrarre un'infezione fungina, come:

- pazienti che hanno un sistema immunitario debole a causa della chemioterapia per "leucemia mieloide acuta" (AML) o "sindromi mielodisplastiche" (MDS);

- pazienti che utilizzano una “terapia immunosoppressiva ad alte dosi” a seguito di “trapianto di cellule staminali ematopoietiche” (HSCT).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Noxafil

Non prenda Noxafil

- se è allergico a posaconazolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta assumendo terfenadina, astemizolo, cisapride, pimizide, alofantrina, chinidina, qualsiasi medicinale che contiene “alcaloidi derivati dalla segale cornuta” come ergotamina o deidroergotamina o una “statina” come simvastatina, atorvastatina o lovastatina.
- se ha appena iniziato a prendere venetoclax o se la dose di venetoclax viene lentamente aumentata per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC).

Non prenda Noxafil se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate. Se non è sicuro, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Noxafil.

Vedere sotto “Altri medicinali e Noxafil” per maggiori informazioni comprese le informazioni sugli altri medicinali che possono interagire con Noxafil.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Noxafil se:

- ha avuto una reazione allergica ad un altro medicinale antifungino come chetoconazolo, fluconazolo, itraconazolo o voriconazolo
- ha o ha mai avuto problemi al fegato. Può avere necessità di effettuare esami del sangue mentre sta assumendo questo medicinale
- sviluppa grave diarrea o vomito, poiché queste condizioni possono limitare l’efficacia di questo medicinale
- ha un tracciato del ritmo cardiaco (ECG) anormale che evidenzia un problema detto intervallo QTc lungo
- ha una debolezza del muscolo cardiaco o insufficienza cardiaca
- ha un battito cardiaco molto lento
- ha un disturbo del ritmo cardiaco
- ha un qualsiasi problema con i livelli di potassio, magnesio o calcio nel sangue
- sta assumendo vincristina, vinblastina o altri “alcaloidi della vinca” (medicinali usati per il trattamento del cancro)
- sta assumendo venetoclax (un medicinale usato per il trattamento del cancro).

Se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate (o se non è sicuro) si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Noxafil.

Se sviluppa grave diarrea o vomito (sensazione di malessere) mentre sta assumendo Noxafil, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all’infermiere, poiché ciò può impedire che esso agisca correttamente. Vedere paragrafo 4 per maggiori informazioni.

Bambini

Noxafil non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 2 anni.

Altri medicinali e Noxafil

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Noxafil se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti:

- terfenadina (usata per il trattamento delle allergie)

- astemizolo (usato per il trattamento delle allergie)
- cisapride (usata per il trattamento dei problemi allo stomaco)
- pimozide (usata per il trattamento dei sintomi della sindrome di Tourette e delle malattie mentali)
- alofantrina (usata per il trattamento della malaria)
- chinidina (usata per il trattamento delle anomalie del ritmo cardiaco).

Noxafil può aumentare la quantità di questi medicinali nel sangue, cosa che può portare a variazioni molto gravi del ritmo cardiaco.

- qualsiasi medicinale che contiene “alcaloidi derivati dalla segale cornuta” come ergotamina o deidroergotamina usate per il trattamento dell’emicrania. Noxafil può aumentare la quantità di questi medicinali nel sangue, cosa che può portare ad una grave riduzione del flusso di sangue a livello delle dita delle mani o dei piedi e può danneggiarle.
- una “statina” come simvastatina, atorvastatina o lovastatina, usate per il trattamento di livelli elevati di colesterolo.
- venetoclax se usato all’inizio del trattamento di un tipo di cancro, la leucemia linfatica cronica (LLC).

Non prenda Noxafil se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate. Se non è sicuro si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Altri medicinali

Controlli la lista dei medicinali, riportata sopra, che non devono essere presi mentre sta prendendo Noxafil. Oltre ai medicinali indicati sopra ci sono altri medicinali che comportano un rischio di alterazioni del ritmo che può essere maggiore qualora vengano presi con Noxafil. Si assicuri di informare il medico su tutti i medicinali che sta prendendo (con o senza prescrizione).

Alcuni medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di Noxafil aumentando la quantità di Noxafil nel sangue.

I seguenti medicinali possono diminuire l’efficacia di Noxafil diminuendo la quantità di Noxafil nel sangue:

- rifabutina e rifampicina (usate per il trattamento di alcune infezioni). Se è già in trattamento con rifabutina, dovrà effettuare un esame del sangue e dovrà prestare attenzione ad alcuni possibili effetti indesiderati della rifabutina.
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o primidone (usati per il trattamento o la prevenzione di crisi convulsive).
- efavirenz e fosamprenavir usati per il trattamento dell’infezione da HIV.

Noxafil può verosimilmente aumentare il rischio di effetti indesiderati di alcuni altri medicinali aumentando la quantità di questi medicinali nel sangue. Questi medicinali comprendono:

- vincristina, vinblastina ed altri “alcaloidi della vinca” (usati per il trattamento di tumori)
- venetoclax (usato per il trattamento del cancro)
- ciclosporina (usata durante o dopo la chirurgia dei trapianti)
- tacrolimus e sirolimus (usati durante o dopo la chirurgia dei trapianti)
- rifabutina (usata per il trattamento di alcune infezioni)
- medicinali usati per il trattamento dell’HIV detti inibitori della proteasi (compresi lopinavir e atazanavir, che vengono somministrati con ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam o altre “benzodiazepine” (usate come sedativi o rilassanti muscolari)
- diltiazem, verapamil, nifedipina, nisoldipina o altri “calcio-antagonisti” (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- digossina (usata per il trattamento dell’insufficienza cardiaca)
- glipizide o altre “sulfoniluree” (usate per il trattamento di alti livelli di zucchero nel sangue)
- acido all-trans retinoico (*all-trans retinoic acid*, ATRA), chiamato anche tretinoina (usato per trattare alcuni tumori del sangue).

Se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate (o se non è sicuro), si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Noxafil.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico prima di prendere Noxafil se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza. Non prenda Noxafil durante la gravidanza a meno che non le sia stato richiesto dal medico.

Se è una donna in età fertile deve usare un efficace metodo contraccettivo mentre sta prendendo questo medicinale. Si rivolga immediatamente al medico se inizia una gravidanza mentre è in trattamento con Noxafil.

Non allatti mentre è in trattamento con Noxafil. Questo perché piccoli quantitativi possono passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con Noxafil può avvertire capogiro, sonnolenza o avere la visione offuscata, che possono interferire con la capacità di guidare o di usare strumenti o macchinari. Qualora ciò si verifici, non guidi o non usi strumenti o macchinari e contatti il medico.

Noxafil contiene sodio

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

3. Come prendere Noxafil

Non passi da Noxafil compresse a Noxafil sospensione orale senza rivolgersi al medico o al farmacista perché ciò può comportare una mancanza di efficacia o un aumento del rischio di reazioni avverse.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

La dose usuale è 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.

La durata del trattamento può dipendere dal tipo di infezione che ha e può essere adattata in modo personale per lei dal medico. Non adatti la dose da solo prima di consultare il medico o non modifichi il regime di trattamento.

Come prendere questo medicinale

- Deglutire la compressa intera con dell'acqua.
- Non frantumare, masticare, rompere o sciogliere la compressa.
- Le compresse possono essere prese con e senza cibo.

Se prende più Noxafil di quanto deve

Se pensa che possa aver preso più Noxafil di quanto deve, informi un medico o si rechi immediatamente all'ospedale.

Se dimentica di prendere Noxafil

- Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda.
- Tuttavia, se è quasi il momento della dose successiva, tralasci la dose dimenticata e ritorni al normale schema di somministrazione.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi – può avere bisogno di un trattamento medico urgente:

- nausea o vomito (sensazione o stato di malessere), diarrea
- segni di problemi al fegato, questi comprendono ingiallimento della pelle o della porzione bianca degli occhi, urine di colore insolitamente scuro o feci pallide, sensazione ingiustificata di malessere, problemi allo stomaco, perdita di appetito o inusuale stanchezza o debolezza, aumento degli enzimi del fegato rilevato nelle analisi del sangue
- reazione allergica

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comune: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 10

- una variazione nei livelli di sale nel sangue rilevata nelle analisi del sangue – i segni comprendono sensazione di confusione o debolezza
- sensazioni anormali della pelle, come intorpidimento, formicolio, prurito, pelle d'oca, pizzicore o bruciore
- mal di testa
- bassi livelli di potassio – rilevati nelle analisi del sangue
- bassi livelli di magnesio – rilevati nelle analisi del sangue
- pressione sanguigna elevata
- perdita di appetito, mal di stomaco o disturbi di stomaco, rilascio di gas intestinali, bocca secca, alterazioni del gusto
- bruciore di stomaco (una sensazione di bruciore al petto che sale fino alla gola)
- bassi livelli di “neutrofili” un tipo di globuli bianchi (neutropenia) – ciò può aumentare il rischio di contrarre infezioni e può essere rilevato nelle analisi del sangue
- febbre
- sensazione di debolezza, capogiro, stanchezza o sonnolenza
- eruzione cutanea
- prurito
- stipsi
- fastidio rettale

Non comune: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 100

- anemia – i segni comprendono mal di testa, sensazione di stanchezza o capogiro, respiro corto o aspetto pallido e un basso livello di emoglobina rilevato nelle analisi del sangue
- basso livello di piastrine (trombocitopenia) rilevato nelle analisi del sangue – ciò può portare a sanguinamento
- basso livello di “leucociti” un tipo di globuli bianchi (leucopenia) rilevato nelle analisi del sangue – ciò può aumentare il rischio di contrarre infezioni
- alto livello di “eosinofili” un tipo di globuli bianchi (eosinofilia) – ciò può verificarsi se ha un'inflammatione
- infiammazione dei vasi del sangue
- alterazioni del ritmo cardiaco
- convulsioni
- danno ai nervi (neuropatia)
- ritmo cardiaco anormale – rilevato nel tracciato cardiaco (ECG), palpitazioni, battito cardiaco lento o veloce, pressione sanguigna alta o bassa

- pressione sanguigna bassa
- infiammazione del pancreas (pancreatite) – ciò può causare un grave dolore di stomaco
- interruzione dell'apporto di ossigeno alla milza (infarto della milza) – ciò può causare un grave dolore di stomaco
- gravi problemi renali – i segni comprendono aumento o diminuzione della produzione di urina che ha un colore diverso dal solito
- alti livelli di creatinina – rilevati nelle analisi del sangue
- tosse, singhiozzo
- sangue dal naso
- grave dolore acuto al torace durante la respirazione (dolore pleurítico)
- ingrossamento delle ghiandole linfatiche (linfadenopatia)
- ridotta sensazione di sensibilità specialmente a livello cutaneo
- tremore
- livelli di zuccheri nel sangue alti o bassi
- visione offuscata, sensibilità alla luce
- perdita di capelli (alopecia)
- ulcere della bocca
- brividi, sensazione di malessere generale
- dolore, dolore alla schiena o dolore al collo, dolore alle braccia o alle gambe
- ritenzione di liquidi (edema)
- disturbi mestruali (sanguinamento anomalo dalla vagina)
- incapacità di dormire (insonnia)
- essere completamente o parzialmente incapace di parlare
- gonfiore della bocca
- sogni anormali o difficoltà a dormire
- problemi di coordinazione o di equilibrio
- infiammazione della mucosa
- congestione nasale
- respirazione difficoltosa
- fastidio al torace
- sensazione di gonfiore
- nausea da lieve a grave, vomito, crampi e diarrea, generalmente causati da un virus, dolore allo stomaco
- eruttazione
- senso di nervosismo

Raro: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- polmonite – i segni comprendono sensazione di respiro corto ed espettorato di colore alterato
- pressione sanguigna alta nei vasi sanguigni dei polmoni (ipertensione polmonare) che può causare un grave danno ai polmoni e al cuore
- problemi del sangue come insolita coagulazione del sangue o sanguinamento prolungato
- gravi reazioni allergiche, comprese estese eruzioni cutanee bollose e desquamazione della cute
- problemi mentali come sentire voci o vedere cose che non ci sono
- svenimenti
- problemi nel pensare o nel parlare, movimenti a scatto, soprattutto alle mani che non può controllare
- ictus – i segni comprendono dolore, debolezza, intorpidimento o formicolio agli arti
- avere un punto cieco o scuro nel campo visivo
- insufficienza cardiaca o attacco cardiaco che possono portare ad arresto del battito cardiaco e alla morte, alterazioni del ritmo cardiaco con morte improvvisa
- coaguli di sangue nelle gambe (trombosi venosa profonda) – i segni comprendono dolore intenso o gonfiore delle gambe
- coaguli di sangue nei polmoni (embolia polmonare) – i segni comprendono sensazione di respiro corto o dolore durante la respirazione

- emorragia nello stomaco o nell'intestino – i segni comprendono vomito di sangue o presenza di sangue nelle feci
- blocco nell'intestino (ostruzione intestinale) specialmente nell'ileo". Il blocco impedirà al contenuto dell'intestino di passare nella parte più bassa dell'intestino – i segni comprendono sensazione di gonfiore, vomito, grave stipsi, perdita di appetito e crampi
- "sindrome emolitica uremica" quando i globuli rossi si rompono (emolisi) condizione che può verificarsi con o senza insufficienza renale
- "pancitopenia" un basso livello di tutte le cellule del sangue (globuli rossi e bianchi e piastrine) rilevato nelle analisi del sangue
- esteso scolorimento violaceo sulla pelle (porpora trombotica trombocitopenica)
- gonfiore del viso o della lingua
- depressione
- visione sdoppiata
- dolore al seno
- malfunzionamento delle ghiandole surrenali – ciò può causare debolezza, stanchezza, perdita di appetito, scolorimento della pelle
- malfunzionamento della ghiandola ipofisaria – ciò può causare bassi livelli ematici di alcuni ormoni che influiscono sul funzionamento degli organi sessuali maschili o femminili
- alterazioni dell'udito
- pseudoaldosteronismo, che causa pressione sanguigna alta con un basso livello di potassio (rilevato nelle analisi del sangue)

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- alcuni pazienti hanno anche riferito di sentirsi confusi dopo l'assunzione di Noxafil.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra elencati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Noxafil

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Noxafil

- Il principio attivo di Noxafil è posaconazolo. Ogni compressa contiene 100 mg di posaconazolo.
- Gli altri componenti sono: ipromellosa acetato succinato; cellulosa microcristallina; idrossipropilcellulosa (E463); silice per uso dentale; croscarmellosa sodica; magnesio stearato; alcol polivinilico; macrogol 3350; titanio diossido (E171); talco; ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Noxafil e contenuto della confezione

Le compresse gastroresistenti di Noxafil sono a forma di capsula di colore giallo, con impresso "100" su un lato, confezionate in blister in scatole da 24 (2x12) o 96 (8x12) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}><{mese AAAA}>.

Altre fonti d'informazioni

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Noxafil 300 mg concentrato per soluzione per infusione posaconazolo

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Noxafil e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Noxafil
3. Come usare Noxafil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Noxafil
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Noxafil e a cosa serve

Noxafil contiene un medicinale chiamato posaconazolo. Appartiene a una categoria di medicinali chiamati "antifungini". Noxafil viene utilizzato per prevenire e trattare molte varietà differenti di infezioni fungine.

Noxafil agisce uccidendo o bloccando la crescita di alcuni tipi di funghi che possono causare infezioni.

Noxafil può essere utilizzato negli adulti per trattare le infezioni fungine causate da funghi della famiglia *Aspergillus*.

Noxafil può essere utilizzato negli adulti e nei bambini da 2 anni di età per trattare i seguenti tipi di infezioni fungine:

- infezioni causate da funghi della famiglia *Aspergillus* che non sono migliorate durante il trattamento con i medicinali antifungini amfotericina B o itraconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questi medicinali;
- infezioni causate da funghi della famiglia *Fusarium* che non sono migliorate durante il trattamento con amfotericina B o quando si è dovuto interrompere il trattamento con amfotericina B;
- infezioni causate da funghi che provocano le condizioni conosciute come "cromoblastomicosi" e "micetoma" che non sono migliorate durante il trattamento con itraconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con itraconazolo;
- infezioni causate da un fungo chiamato *Coccidioides* che non sono migliorate durante il trattamento con uno o più dei medicinali amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questi medicinali.

Noxafil può essere utilizzato anche per prevenire le infezioni fungine in adulti e nei bambini da 2 anni di età che sono ad alto rischio di contrarre un'infezione fungina, come:

- pazienti che hanno un sistema immunitario debole a causa della chemioterapia per "leucemia mieloide acuta" (AML) o "sindromi mielodisplastiche" (MDS);
- pazienti che utilizzano una "terapia immunosoppressiva ad alte dosi" a seguito di "trapianto di cellule staminali ematopoietiche" (HSCT).

2. Cosa deve sapere prima di usare Noxafil

Non usi Noxafil

- se è allergico a posaconazolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se sta assumendo terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone, alofantrina, chinidina, qualsiasi medicinale che contiene “alcaloidi derivati dalla segale cornuta” come ergotamina o deidroergotamina o una “statina” come simvastatina, atorvastatina o lovastatina.
- se ha appena iniziato a prendere venetoclax o se la dose di venetoclax viene lentamente aumentata per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC).

Non usi Noxafil se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate. Se non è sicuro, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Noxafil.

Vedere sotto “Altri medicinali e Noxafil” per informazioni sugli altri medicinali che possono interagire con Noxafil.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Noxafil se:

- ha avuto una reazione allergica ad un altro medicinale antifungino come chetoconazolo, fluconazolo, itraconazolo o voriconazolo
- ha o ha mai avuto problemi al fegato. Può avere la necessità di effettuare esami del sangue mentre sta assumendo Noxafil
- ha un tracciato del ritmo cardiaco (ECG) anormale che evidenzia un problema detto intervallo QTc lungo
- ha una debolezza del muscolo cardiaco o insufficienza cardiaca
- ha un battito cardiaco molto lento
- ha un disturbo del ritmo cardiaco
- ha un qualsiasi problema con i livelli di potassio, magnesio o calcio nel sangue
- sta assumendo vincristina, vinblastina o altri “alcaloidi della vinca” (medicinali usati per il trattamento del cancro)
- sta assumendo venetoclax (un medicinale usato per il trattamento del cancro).

Se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate (o se non è sicuro), si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di usare Noxafil.

Bambini

Noxafil non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 2 anni.

Altri medicinali e Noxafil

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Noxafil se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti:

- terfenadina (usata per il trattamento delle allergie)
- astemizolo (usato per il trattamento delle allergie)
- cisapride (usata per il trattamento dei problemi allo stomaco)
- pimozone (usata per il trattamento dei sintomi della malattia di Tourette e delle malattie mentali)
- alofantrina (usata per il trattamento della malaria)
- chinidina (usata per il trattamento delle anomalie del ritmo cardiaco).

Noxafil può aumentare la quantità di questi medicinali nel sangue, cosa che può portare a variazioni molto gravi del ritmo cardiaco.

- qualsiasi medicinale che contiene “alcaloidi derivati dalla segale cornuta” come ergotamina o deidroergotamina usate per il trattamento dell’emicrania. Noxafil può aumentare la quantità di

questi medicinali nel sangue, cosa che può portare ad una grave riduzione del flusso di sangue a livello delle dita delle mani o dei piedi e può danneggiarle.

- una “statina” come simvastatina, atorvastatina o lovastatina, usate per il trattamento di livelli elevati di colesterolo.
- venetoclax se usato all’inizio del trattamento di un tipo di cancro, la leucemia linfatica cronica (LLC).

Non prenda Noxafil se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate. Se non è sicuro si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Noxafil.

Altri medicinali

Controlli la lista dei medicinali, riportata sopra, che non devono essere presi mentre sta prendendo Noxafil. Oltre ai medicinali indicati sopra ci sono altri medicinali che comportano un rischio di alterazioni del ritmo che può essere maggiore qualora vengano presi con posaconazolo. Si assicuri di informare il medico su tutti i medicinali che sta prendendo (con o senza prescrizione).

Alcuni medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di Noxafil aumentando la quantità di Noxafil nel sangue.

I seguenti medicinali possono diminuire l’efficacia di Noxafil diminuendo la quantità di Noxafil nel sangue:

- rifabutina e rifampicina (usate per il trattamento di alcune infezioni). Se è già in trattamento con rifabutina, dovrà effettuare un esame del sangue e dovrà prestare attenzione ad alcuni possibili effetti indesiderati della rifabutina.
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o primidone (usati per il trattamento o la prevenzione di crisi convulsive).
- efavirenz e fosamprenavir usati per il trattamento dell’infezione da HIV.

Noxafil può verosimilmente aumentare il rischio di effetti indesiderati di alcuni altri medicinali aumentando la quantità di questi medicinali nel sangue. Questi medicinali comprendono:

- vincristina, vinblastina ed altri “alcaloidi della vinca” (usati per il trattamento di tumori)
- venetoclax (usato per il trattamento del cancro)
- ciclosporina (usata durante o dopo la chirurgia dei trapianti)
- tacrolimus e sirolimus (usati durante o dopo la chirurgia dei trapianti)
- rifabutina (usata per il trattamento di alcune infezioni)
- medicinali usati per il trattamento dell’HIV detti inibitori della proteasi (compresi lopinavir e atazanavir, che vengono somministrati con ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam o altre “benzodiazepine” (usate come sedativi o rilassanti muscolari)
- diltiazem, verapamil, nifedipina, nisoldipina o altri “calcio-antagonisti” (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- digossina (usata per il trattamento dell’insufficienza cardiaca)
- glipizide o altre “sulfoniluree” (usate per il trattamento di alti livelli di zucchero nel sangue)
- acido all-trans retinoico (*all-trans retinoic acid*, ATRA), chiamato anche tretinoina (usato per trattare alcuni tumori del sangue).

Se ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate (o se non è sicuro), si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Noxafil.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico prima di prendere Noxafil se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza. Non usi Noxafil durante la gravidanza a meno che non le sia stato richiesto dal medico.

Se è una donna in età fertile deve usare un efficace metodo contraccettivo mentre sta usando Noxafil. Si rivolga immediatamente al medico se inizia una gravidanza mentre sta usando Noxafil.

Non allatti mentre sta usando Noxafil. Questo perchè piccoli quantitativi di medicinale possono passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con Noxafil può avvertire capogiro, sonnolenza o avere visione offuscata, che possono interferire con la capacità di guidare o di usare strumenti o macchinari. Qualora ciò si verifici, non guidi o non usi strumenti o macchinari e contatti il medico.

Noxafil contiene sodio

La dose massima giornaliera raccomandata di questo medicinale contiene 924 mg di sodio (contenuto nel sale da cucina). Ciò è equivalente al 46 % dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata con la dieta di un adulto.

Parli con il medico o il farmacista se lei ha bisogno di Noxafil 300 mg concentrato per soluzione per infusione o più al giorno per un periodo prolungato, specialmente se lei è stato avvisato di seguire una dieta a basso contenuto di sale (sodio).

Noxafil contiene ciclodestrina

Questo medicinale contiene 6.680 mg di ciclodestrina per flaconcino.

3. Come usare Noxafil

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata negli adulti è di 300 mg due volte al giorno il primo giorno, seguita da 300 mg una volta al giorno, successivamente.

La dose raccomandata nei bambini di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni è di 6 mg/kg fino a un massimo di 300 mg due volte al giorno il primo giorno, seguita da 6 mg/kg fino a un massimo di 300 mg una volta al giorno, successivamente.

Noxafil concentrato per soluzione per infusione verrà diluito alla giusta concentrazione dal farmacista o dall'infermiere.

Noxafil concentrato per soluzione per infusione dovrà essere sempre preparato e somministrato da un operatore sanitario.

Noxafil le sarà somministrato:

- utilizzando un tubicino in plastica inserito in una vena (infusione endovenosa)
- usualmente in un periodo di tempo di 90 minuti

La durata del trattamento può dipendere dal tipo di infezione che ha o dal tempo trascorso da quando il suo sistema immunitario ha cominciato a non funzionare più correttamente e può essere adattata in modo personale per lei dal medico. Non adatti la dose da solo senza avere prima consultato il medico o non modifichi il regime di trattamento.

Se dimentica di prendere una dose di Noxafil

Dato che questo medicinale le sarà somministrato sotto stretta supervisione medica, è improbabile che lei possa dimenticare di prendere una dose. Tuttavia, se pensa che sia stata dimenticata una dose, si rivolga al medico o al farmacista.

Quando il trattamento con Noxafil viene interrotto su indicazione del medico non dovrebbe verificarsi alcun effetto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi – può avere bisogno di un trattamento medico urgente:

- nausea o vomito (sensazione o stato di malessere), diarrea
- segni di problemi al fegato - questi comprendono ingiallimento della pelle o della porzione bianca degli occhi, urine di colore insolitamente scuro o feci pallide, sensazione ingiustificata di malessere, problemi allo stomaco, perdita di appetito o inusuale stanchezza o debolezza, aumento degli enzimi del fegato rilevato nelle analisi del sangue
- reazione allergica

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comune: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 10

- una variazione nei livelli di sale nel sangue rilevata nelle analisi del sangue - i segni comprendono sensazione di confusione o debolezza
- sensazioni anormali della pelle, come intorpidimento, formicolio, prurito, pelle d'oca, pizzicore o bruciore
- gonfiore, arrossamento e dolorabilità in corrispondenza della vena utilizzata per la somministrazione di Noxafil
- mal di testa
- bassi livelli di potassio – rilevati nelle analisi del sangue
- bassi livelli di magnesio – rilevati nelle analisi del sangue
- pressione sanguigna elevata
- perdita di appetito, mal di stomaco o disturbi di stomaco, rilascio di gas intestinali, bocca secca, alterazioni del gusto
- bruciore di stomaco (una sensazione di bruciore al petto che sale fino alla gola)
- bassi livelli di “neutrofili” un tipo di globuli bianchi (neutropenia) – ciò può aumentare il rischio di contrarre infezioni ed è rilevabile nelle analisi del sangue
- febbre
- sensazione di debolezza, capogiro, stanchezza o sonnolenza
- eruzione cutanea
- prurito
- stipsi
- fastidio rettale

Non comune: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 100

- anemia – i segni comprendono mal di testa, sensazione di stanchezza o capogiro, respiro corto o aspetto pallido e un basso livello di emoglobina rilevato nelle analisi del sangue
- basso livello di piastrine (trombocitopenia) rilevato nelle analisi del sangue – ciò può portare a sanguinamento
- basso livello di “leucociti” un tipo di globuli bianchi (leucopenia) rilevato nelle analisi del sangue – ciò può aumentare il rischio di contrarre infezioni
- alto livello di “eosinofili” un tipo di globuli bianchi (eosinofilia) – ciò può verificarsi se ha un'infezione
- infiammazione dei vasi del sangue
- alterazioni del ritmo cardiaco
- convulsioni
- danno ai nervi (neuropatia)

- ritmo cardiaco anormale – rilevato nel tracciato cardiaco (ECG), palpitazioni, battito cardiaco lento o veloce, pressione sanguigna alta o bassa
- pressione sanguigna bassa
- infiammazione del pancreas (pancreatite) – ciò può causare un grave dolore di stomaco
- interruzione dell’apporto di ossigeno alla milza (infarto della milza) – ciò può causare un grave dolore di stomaco
- gravi problemi renali – i segni comprendono aumento o diminuzione della produzione di urina che ha un colore diverso dal solito
- alti livelli di creatinina – rilevati nelle analisi del sangue
- tosse, singhiozzo
- sangue dal naso
- grave dolore acuto al torace durante la respirazione (dolore pleurítico)
- ingrossamento delle ghiandole linfatiche (linfadenopatia)
- ridotta sensazione di sensibilità specialmente a livello cutaneo
- tremore
- livelli di zuccheri nel sangue alti o bassi
- visione offuscata, sensibilità alla luce
- perdita di capelli (alopecia)
- ulcere della bocca
- brividi, sensazione di malessere generale
- dolore, dolore alla schiena o dolore al collo, dolore alle braccia o alle gambe
- ritenzione di liquidi (edema)
- disturbi mestruali (sanguinamento anomalo dalla vagina)
- incapacità di dormire (insonnia)
- essere completamente o parzialmente incapace di parlare
- gonfiore della bocca
- sogni anormali o difficoltà a dormire
- problemi di coordinazione o di equilibrio
- infiammazione della mucosa
- congestione nasale
- respirazione difficoltosa
- fastidio al torace
- sensazione di gonfiore
- nausea da lieve a grave, vomito, crampi e diarrea, generalmente causati da un virus, dolore allo stomaco
- eruttazione
- senso di nervosismo
- infiammazione o dolore in corrispondenza del sito di iniezione

Raro: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- polmonite – i segni comprendono sensazione di respiro corto ed espettorato di colore alterato
- pressione sanguigna alta nei vasi sanguigni dei polmoni (ipertensione polmonare) che può causare un grave danno ai polmoni e al cuore
- problemi del sangue come insolita coagulazione del sangue o sanguinamento prolungato
- gravi reazioni allergiche, comprese estese eruzioni cutanee bollose e desquamazione della cute
- problemi mentali come sentire voci o vedere cose che non ci sono
- svenimenti
- problemi nel pensare o nel parlare, movimenti a scatto, soprattutto alle mani che non può controllare
- ictus – i segni comprendono dolore, debolezza, intorpidimento o formicolio agli arti
- avere un punto cieco o scuro nel campo visivo
- insufficienza cardiaca o attacco cardiaco che possono portare ad arresto del battito cardiaco e alla morte, alterazioni del ritmo cardiaco con morte improvvisa

- coaguli di sangue nelle gambe (trombosi venosa profonda) – i segni comprendono dolore intenso o gonfiore delle gambe
- coaguli di sangue nei polmoni (embolia polmonare) – i segni comprendono sensazione di respiro corto o dolore durante la respirazione
- emorragia nello stomaco o nell'intestino – i segni comprendono vomito di sangue o presenza di sangue nelle feci
- blocco nell'intestino (ostruzione intestinale) specialmente nell'“ileo”. Il blocco impedirà al contenuto dell'intestino di passare nella parte più bassa dell'intestino – i segni comprendono sensazione di gonfiore, vomito, grave stipsi, perdita di appetito e crampi
- “sindrome emolitica uremica” quando i globuli rossi si rompono (emolisi) condizione che può verificarsi con o senza insufficienza renale
- “pancitopenia” un basso livello di tutte le cellule del sangue (globuli rossi e bianchi e piastrine) rilevato nelle analisi del sangue
- esteso scolorimento violaceo sulla pelle (porpora trombotica trombocitopenica)
- gonfiore del viso o della lingua
- depressione
- visione sdoppiata
- dolore al seno
- malfunzionamento delle ghiandole surrenali – ciò può causare debolezza, stanchezza, perdita di appetito, scolorimento della pelle
- malfunzionamento della ghiandola ipofisaria – ciò può causare bassi livelli ematici di alcuni ormoni che influiscono sul funzionamento degli organi sessuali maschili o femminili
- alterazioni dell'udito
- pseudoaldosteronismo, che causa pressione sanguigna alta con un basso livello di potassio (rilevato nelle analisi del sangue)

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- alcuni pazienti hanno anche riferito di sentirsi confusi dopo l'assunzione di Noxafil.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra elencati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Noxafil

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C).

Una volta preparato, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, la soluzione può essere conservata fino a 24 ore a una temperatura di 2 °C–8 °C (in frigorifero). Questo medicinale è esclusivamente monouso e l'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Noxafil

- Il principio attivo è posaconazolo. Ogni flaconcino contiene 300 mg di posaconazolo.
- Gli altri componenti sono: solfobutil etere-beta-ciclodestrina sodica (SBECD), disodio edetato, acido cloridrico (concentrato), idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Noxafil e contenuto della confezione

Noxafil concentrato per soluzione per infusione è un liquido limpido, da incolore a giallo. Le variazioni di colore all'interno di questa gamma cromatica non influiscono sulla qualità del prodotto.

Questo medicinale viene fornito in un flaconcino di vetro per uso singolo chiuso con tappo in gomma bromobutilica e sigillo in alluminio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Norge

MSD (Norge) AS

Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}><{mese AAAA}>.

Altre fonti d'informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la somministrazione di Noxafil concentrato per soluzione per infusione

- Portare il flaconcino di Noxafil refrigerato a temperatura ambiente.
- Trasferire asetticamente 16,7 mL di posaconazolo in una sacca (o flacone) per infusione endovenosa contenente una miscela diluente compatibile (vedere sotto la lista dei diluenti) usando il volume da 150 mL a 283 mL a seconda della concentrazione finale che si deve ottenere (non inferiore a 1 mg/mL e non superiore a 2 mg/mL).
- Somministrare utilizzando una linea venosa centrale, incluso un catetere venoso centrale o un catetere centrale inserito per via periferica (PICC), mediante infusione endovenosa lenta nell'arco di circa 90 minuti. Noxafil concentrato per soluzione per infusione non deve essere somministrato mediante bolo.
- Qualora non sia disponibile un catetere venoso centrale, è possibile somministrare una singola infusione mediante un catetere venoso periferico con un volume necessario ad ottenere una diluizione di circa 2 mg/mL. Quando si somministra mediante un catetere venoso periferico, l'infusione deve essere somministrata nell'arco di circa 30 minuti.
Nota: negli studi clinici, l'uso di una stessa vena per infusioni periferiche multiple ha portato allo sviluppo di reazioni in sede di infusione (vedere paragrafo 4.8).
- Noxafil è per uso singolo.

I seguenti medicinali possono essere infusi contemporaneamente utilizzando la stessa linea (o cannula) endovenosa impiegata per la somministrazione di Noxafil concentrato per soluzione per infusione:

Amicacina solfato
Caspofungin
Ciprofloxacina
Daptomicina
Dobutamina cloridrato
Famotidina
Filgrastim
Gentamicina solfato
Idromorfone cloridrato
Levofloxacina
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Morfina solfato
Noradrenalina bitartrato
Potassio cloruro
Vancomicina cloridrato

Qualsiasi altro prodotto non elencato nella tabella soprastante non deve essere somministrato in concomitanza con Noxafil utilizzando la stessa linea (o cannula) endovenosa.

Prima della somministrazione, la soluzione per infusione deve essere ispezionata visivamente per verificare la presenza di particelle. La soluzione di Noxafil varia da incolore a giallo chiaro. Le variazioni di colore all'interno di questa gamma cromatica non alterano la qualità del prodotto.

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

Noxafil non deve essere diluito con:

Ringer lattato USP

glucosio 5 % con Ringer lattato USP
infusione di bicarbonato di sodio 4,2 %

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli di seguito menzionati:

glucosio 5 % in acqua
cloruro di sodio 0,9 %
cloruro di sodio 0,45 %
glucosio 5 % e cloruro di sodio 0,45 %
glucosio 5 % e cloruro di sodio 0,9 %
glucosio 5 % e 20 mEq di KCl

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Noxafil 300 mg polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale posaconazolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere o somministrare questo medicinale al bambino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Noxafil e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Noxafil
3. Come prendere Noxafil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Noxafil
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Noxafil e a cosa serve

Noxafil contiene un medicinale chiamato posaconazolo. Appartiene a una categoria di medicinali chiamati "antifungini". Viene utilizzato per prevenire e trattare molte varietà differenti di infezioni fungine.

Questo medicinale agisce uccidendo o bloccando la crescita di alcuni tipi di funghi che possono causare infezioni.

Noxafil può essere utilizzato nei bambini da 2 anni di età per trattare i seguenti tipi di infezioni fungine quando gli altri medicinali antifungini non hanno agito o ha dovuto interrompere la loro assunzione:

- infezioni causate da funghi della famiglia *Aspergillus* che non sono migliorate durante il trattamento con i medicinali antifungini amfotericina B o itraconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questi medicinali;
- infezioni causate da funghi della famiglia *Fusarium* che non sono migliorate durante il trattamento con amfotericina B o quando si è dovuto interrompere il trattamento con amfotericina B;
- infezioni causate da funghi che provocano le condizioni conosciute come "cromoblastomicosi" e "micetoma" che non sono migliorate durante il trattamento con itraconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con itraconazolo;
- infezioni causate da un fungo chiamato *Coccidioides* che non sono migliorate durante il trattamento con uno o più dei seguenti medicinali amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questi medicinali.

Questo medicinale può essere utilizzato anche per prevenire le infezioni fungine nei bambini da 2 anni di età che sono ad alto rischio di contrarre un'infezione fungina, come:

- pazienti che hanno un sistema immunitario debole a causa della chemioterapia per "leucemia mieloide acuta" (AML) o "sindromi mielodisplastiche" (MDS);
- pazienti che utilizzano una "terapia immunosoppressiva ad alte dosi" a seguito di "trapianto di cellule staminali ematopoietiche" (HSCT).

2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Noxafil

Non prenda Noxafil

- se lei o il bambino è allergico a posaconazolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se lei o il bambino sta assumendo: terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone, alofantrina, chinidina, qualsiasi medicinale che contiene “alcaloidi derivati dalla segale cornuta” come ergotamina o deidroergotamina o una “statina” come simvastatina, atorvastatina o lovastatina.
- se ha appena iniziato a prendere venetoclax o se la dose di venetoclax viene lentamente aumentata per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC).

Non prenda Noxafil se lei o il bambino ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate. Se non è sicuro, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Noxafil.

Vedere sotto “Altri medicinali e Noxafil” per maggiori informazioni comprese le informazioni sugli altri medicinali che possono interagire con Noxafil.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Noxafil se lei o il bambino:

- ha avuto una reazione allergica ad un altro medicinale antifungino come chetoconazolo, fluconazolo, itraconazolo o voriconazolo
- ha o ha mai avuto problemi al fegato. Può avere necessità di effettuare esami del sangue mentre sta assumendo questo medicinale
- sviluppa grave diarrea o vomito, poiché queste condizioni possono limitare l’efficacia di questo medicinale
- ha un tracciato del ritmo cardiaco (ECG) anormale che evidenzia un problema detto intervallo QTc lungo
- ha una debolezza del muscolo cardiaco o insufficienza cardiaca
- ha un battito cardiaco molto lento
- ha un disturbo del ritmo cardiaco
- ha un qualsiasi problema con i livelli di potassio, magnesio o calcio nel sangue
- sta assumendo vincristina, vinblastina o altri “alcaloidi della vinca” (medicinali usati per il trattamento del cancro)
- sta assumendo venetoclax (un medicinale usato per il trattamento del cancro).

Se lei o il bambino ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate (o se non è sicuro) si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Noxafil.

Se sviluppa grave diarrea o vomito (sensazione di malessere) mentre sta assumendo Noxafil, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all’infermiere, poiché ciò può impedire che esso agisca correttamente. Vedere paragrafo 4 per maggiori informazioni.

Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale con cibo e bevande

Questo medicinale può essere assunto con o senza cibo.

L’alcol può influire sull’assorbimento di questo medicinale.

Bambini

Noxafil non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 2 anni.

Altri medicinali e Noxafil

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Noxafil se lei o il bambino sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti:

- terfenadina (usata per il trattamento delle allergie)
- astemizolo (usato per il trattamento delle allergie)
- cisapride (usata per il trattamento dei problemi allo stomaco)
- pimozide (usata per il trattamento dei sintomi della sindrome di Tourette e delle malattie mentali)
- alofantrina (usata per il trattamento della malaria)
- chinidina (usata per il trattamento delle anomalie del ritmo cardiaco).

Noxafil può aumentare la quantità di questi medicinali nel sangue, cosa che può portare a variazioni molto gravi del ritmo cardiaco.

- qualsiasi medicinale che contiene “alcaloidi derivati dalla segale cornuta” come ergotamina o deidroergotamina usate per il trattamento dell’emicrania. Noxafil può aumentare la quantità di questi medicinali nel sangue, cosa che può portare ad una grave riduzione del flusso di sangue a livello delle dita delle mani o dei piedi e può danneggiarle.
- una “statina” come simvastatina, atorvastatina o lovastatina, usate per il trattamento di livelli elevati di colesterolo.
- venetoclax se usato all’inizio del trattamento di un tipo di cancro, la leucemia linfatica cronica (LLC).

Non prenda Noxafil se lei o il bambino ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate. Se non è sicuro si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Altri medicinali

Controlli la lista dei medicinali, riportata sopra, che non devono essere presi mentre lei o il bambino sta prendendo Noxafil. Oltre ai medicinali indicati sopra ci sono altri medicinali che comportano un rischio di alterazioni del ritmo che può essere maggiore qualora vengano presi con Noxafil. Si assicuri di informare il medico su tutti i medicinali che lei o il bambino sta prendendo (con o senza prescrizione).

Alcuni medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di Noxafil aumentando la quantità di Noxafil nel sangue.

I seguenti medicinali possono diminuire l’efficacia di Noxafil diminuendo la quantità di Noxafil nel sangue:

- rifabutina e rifampicina (usate per il trattamento di alcune infezioni). Se è già in trattamento con rifabutina, dovrà effettuare un esame del sangue e dovrà prestare attenzione ad alcuni possibili effetti indesiderati della rifabutina.
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o primidone (usati per il trattamento o la prevenzione di crisi convulsive).
- efavirenz e fosamprenavir usati per il trattamento dell’infezione da HIV.

Noxafil può verosimilmente aumentare il rischio di effetti indesiderati di alcuni altri medicinali aumentando la quantità di questi medicinali nel sangue. Questi medicinali comprendono:

- vincristina, vinblastina ed altri “alcaloidi della vinca” (usati per il trattamento di tumori)
- venetoclax (usato per il trattamento del cancro)
- ciclosporina (usata durante o dopo la chirurgia dei trapianti)
- tacrolimus e sirolimus (usati durante o dopo la chirurgia dei trapianti)
- rifabutina (usata per il trattamento di alcune infezioni)
- medicinali usati per il trattamento dell’HIV detti inibitori della proteasi (compresi lopinavir e atazanavir, che vengono somministrati con ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam o altre “benzodiazepine” (usate come sedativi o rilassanti muscolari)
- diltiazem, verapamil, nifedipina, nisoldipina o altri “calcio-antagonisti” (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- digossina (usata per il trattamento dell’insufficienza cardiaca)
- glipizide o altre “sulfoniluree” (usate per il trattamento di alti livelli di zucchero nel sangue)

- acido all-trans retinoico (*all-trans retinoic acid*, ATRA), chiamato anche tretinoina (usato per trattare alcuni tumori del sangue).

Se lei o il bambino ha una qualsiasi delle condizioni sopra riportate (o se non è sicuro), si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Noxafil.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico prima di prendere Noxafil se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza. Non prenda Noxafil durante la gravidanza a meno che non le sia stato richiesto dal medico.

Se è una donna in età fertile deve usare un efficace metodo contraccettivo mentre sta prendendo questo medicinale. Si rivolga immediatamente al medico se inizia una gravidanza mentre è in trattamento con Noxafil.

Non allatti mentre è in trattamento con Noxafil. Questo perchè piccoli quantitativi possono passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con Noxafil può avvertire capogiro, sonnolenza o avere la visione offuscata, che possono interferire con la capacità di guidare o di usare strumenti o macchinari. Qualora ciò si verifici, non guidi o non usi strumenti o macchinari e contatti il medico.

Noxafil contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato

Questo medicinale contiene metile paraidrossibenzoato (E218) e propile paraidrossibenzoato. Possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Noxafil contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 47 mg di sorbitolo (E420) per mL.

Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei (o il bambino) è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei (o il bambino) prenda questo medicinale.

Noxafil contiene propilene glicole

Questo medicinale contiene 7 mg di propilene glicole (E1520) per mL.

Noxafil contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Noxafil

Non passi dall'assunzione di Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale all'assunzione di Noxafil sospensione orale.

Somministri questo medicinale al bambino seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il pediatra o il farmacista.

- Consulti le istruzioni per l'uso nell'opuscolo su come preparare e somministrare una dose di Noxafil. Conservi l'opuscolo e lo legga ogni volta che prepara il medicinale. Porti questo opuscolo alle visite del bambino.
- Si assicuri che il medico o il farmacista le spieghino come miscelare e somministrare la giusta dose al bambino.
- Prima dell'utilizzo, la polvere per sospensione orale deve essere miscelata con il solvente fornito. Somministrare al bambino entro 30 minuti dopo la miscelazione.
- Per la preparazione di Noxafil deve essere utilizzato SOLO il solvente fornito nel kit.
- Per garantire l'erogazione della dose corretta devono essere utilizzate SOLO le siringhe con punta dentellata fornite per la preparazione e la somministrazione.

- Si assicuri di seguire le istruzioni del medico. Il medico le dirà se e quando dovrà smettere di somministrare Noxafil al bambino.

Quanto prenderne

La dose raccomandata per i bambini di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni, di peso compreso tra 10 e 40 kg, è mostrata nella tabella seguente.

Peso (kg)	Dose (volume)
10-< 12 kg	90 mg (3 mL)
12-< 17 kg	120 mg (4 mL)
17-< 21 kg	150 mg (5 mL)
21-< 26 kg	180 mg (6 mL)
26-< 36 kg	210 mg (7 mL)
36-40 kg	240 mg (8 mL)

Al Giorno 1, la dose raccomandata viene somministrata due volte.

Dopo il Giorno 1, la dose raccomandata viene somministrata una volta al giorno.

Per i bambini di peso > 40 kg, si raccomanda di utilizzare Noxafil compresse se possono deglutire le compresse intere.

La durata del trattamento può dipendere dal tipo di infezione o dal periodo di tempo in cui il sistema immunitario non funziona correttamente e può essere adattata in modo personale dal medico. Non adatti la dose o il regime di trattamento prima di consultare il medico che ha prescritto il medicinale.

Se lei o il bambino prende più Noxafil di quanto deve

Se pensa che lei o il bambino possa aver preso più Noxafil di quanto deve, informi un medico o si rechi immediatamente all'ospedale.

Se dimentica di prendere Noxafil

- Se dimentica una dose, la prenda o la dia al bambino non appena se ne ricorda.
- Tuttavia, se è quasi il momento della dose successiva, tralasci la dose dimenticata e ritorni al normale schema di somministrazione.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi – lei o il bambino può avere bisogno di un trattamento medico urgente:

- nausea o vomito (sensazione o stato di malessere), diarrea
- segni di problemi al fegato – questi comprendono ingiallimento della pelle o della porzione bianca degli occhi, urine di colore insolitamente scuro o feci pallide, sensazione ingiustificata di malessere, problemi allo stomaco, perdita di appetito o inusuale stanchezza o debolezza, aumento degli enzimi del fegato rilevato nelle analisi del sangue
- reazione allergica

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comune: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 10

- una variazione nei livelli di sale nel sangue rilevata nelle analisi del sangue – i segni comprendono sensazione di confusione o debolezza
- sensazioni anormali della pelle, come intorpidimento, formicolio, prurito, pelle d’oca, pizzicore o bruciore
- mal di testa
- bassi livelli di potassio – rilevati nelle analisi del sangue
- bassi livelli di magnesio – rilevati nelle analisi del sangue
- pressione sanguigna alta
- perdita di appetito, mal di stomaco o disturbi di stomaco, rilascio di gas intestinali, bocca secca, alterazioni del gusto
- bruciore di stomaco (una sensazione di bruciore al petto che sale fino alla gola)
- bassi livelli di “neutrofili” un tipo di globuli bianchi (neutropenia) – ciò può aumentare il rischio di contrarre infezioni e può essere rilevato nelle analisi del sangue
- febbre
- sensazione di debolezza, capogiro, stanchezza o sonnolenza
- eruzione cutanea
- prurito
- stipsi
- fastidio rettale

Non comune: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 100

- anemia – i segni comprendono mal di testa, sensazione di stanchezza o capogiro, respiro corto o aspetto pallido e un basso livello di emoglobina rilevato nelle analisi del sangue
- basso livello di piastrine (trombocitopenia) rilevato nelle analisi del sangue – ciò può portare a sanguinamento
- basso livello di “leucociti” un tipo di globuli bianchi (leucopenia) rilevato nelle analisi del sangue – ciò può aumentare il rischio di contrarre infezioni
- alto livello di “eosinofili” un tipo di globuli bianchi (eosinofilia) – ciò può verificarsi se ha un’infezione
- infiammazione dei vasi del sangue
- alterazioni del ritmo cardiaco
- convulsioni
- danno ai nervi (neuropatia)
- ritmo cardiaco anormale – rilevato nel tracciato cardiaco (ECG), palpitazioni, battito cardiaco lento o veloce, pressione sanguigna alta o bassa
- pressione sanguigna bassa
- infiammazione del pancreas (pancreatite) – ciò può causare un grave dolore di stomaco
- interruzione dell’apporto di ossigeno alla milza (infarto della milza) – ciò può causare un grave dolore di stomaco
- gravi problemi renali – i segni comprendono aumento o diminuzione della produzione di urina che ha un colore diverso dal solito
- alti livelli di creatinina – rilevati nelle analisi del sangue
- tosse, singhiozzo
- sangue dal naso
- grave dolore acuto al torace durante la respirazione (dolore pleurítico)
- ingrossamento delle ghiandole linfatiche (linfadenopatia)
- ridotta sensazione di sensibilità specialmente a livello cutaneo
- tremore
- livelli di zuccheri nel sangue alti o bassi
- visione offuscata, sensibilità alla luce
- perdita di capelli (alopecia)
- ulcere della bocca
- brividi, sensazione di malessere generale

- dolore, dolore alla schiena o dolore al collo, dolore alle braccia o alle gambe
- ritenzione di liquidi (edema)
- disturbi mestruali (sanguinamento anomalo dalla vagina)
- incapacità di dormire (insonnia)
- essere completamente o parzialmente incapace di parlare
- gonfiore della bocca
- sogni anormali o difficoltà a dormire
- problemi di coordinazione o di equilibrio
- infiammazione della mucosa
- congestione nasale
- respirazione difficoltosa
- fastidio al torace
- sensazione di gonfiore
- nausea da lieve a grave, vomito, crampi e diarrea, generalmente causati da un virus, dolore allo stomaco
- eruttazione
- senso di nervosismo

Raro: i seguenti possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- polmonite – i segni comprendono sensazione di respiro corto ed espettorato di colore alterato
- pressione sanguigna alta nei vasi sanguigni dei polmoni (ipertensione polmonare) che può causare un grave danno ai polmoni e al cuore
- problemi del sangue come insolita coagulazione del sangue o sanguinamento prolungato
- gravi reazioni allergiche, comprese estese eruzioni cutanee bollose e desquamazione della cute
- problemi mentali come sentire voci o vedere cose che non ci sono
- svenimenti
- problemi nel pensare o nel parlare, movimenti a scatto, soprattutto alle mani che non può controllare
- ictus – i segni comprendono dolore, debolezza, intorpidimento o formicolio agli arti
- avere un punto cieco o scuro nel campo visivo
- insufficienza cardiaca o attacco cardiaco che possono portare ad arresto del battito cardiaco e alla morte, alterazioni del ritmo cardiaco con morte improvvisa
- coaguli di sangue nelle gambe (trombosi venosa profonda) – i segni comprendono dolore intenso o gonfiore delle gambe
- coaguli di sangue nei polmoni (embolia polmonare) – i segni comprendono sensazione di respiro corto o dolore durante la respirazione
- emorragia nello stomaco o nell'intestino – i segni comprendono vomito di sangue o presenza di sangue nelle feci
- blocco nell'intestino (ostruzione intestinale) specialmente nell'“ileo”. Il blocco impedirà al contenuto dell'intestino di passare nella parte più bassa dell'intestino – i segni comprendono sensazione di gonfiore, vomito, grave stipsi, perdita di appetito e crampi
- “sindrome emolitica uremica” quando i globuli rossi si rompono (emolisi) condizione che può verificarsi con o senza insufficienza renale
- “pancitopenia” un basso livello di tutte le cellule del sangue (globuli rossi e bianchi e piastrine) rilevato nelle analisi del sangue
- esteso scolorimento violaceo sulla pelle (porpora trombotica trombocitopenica)
- gonfiore del viso o della lingua
- depressione
- visione sdoppiata
- dolore al seno
- malfunzionamento delle ghiandole surrenali – ciò può causare debolezza, stanchezza, perdita di appetito, scolorimento della pelle
- malfunzionamento della ghiandola ipofisaria – ciò può causare bassi livelli ematici di alcuni ormoni che influiscono sul funzionamento degli organi sessuali maschili o femminili
- alterazioni dell'udito

- pseudoaldosteronismo, che causa pressione sanguigna alta con un basso livello di potassio (rilevato nelle analisi del sangue)

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- alcuni pazienti hanno anche riferito di sentirsi confusi dopo l'assunzione di Noxafil.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra elencati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se lei o il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Noxafil

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale o solvente nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Consulti l'opuscolo di istruzioni per l'uso su come smaltire in modo corretto il medicinale rimanente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Noxafil

Il principio attivo è posaconazolo. Ogni bustina monouso di polvere gastroresistente per sospensione orale è una polvere da biancastra a gialla contenente 300 mg di posaconazolo.

L'altro componente è: ipromellosa acetato succinato.

Il solvente contiene i seguenti componenti: acqua purificata, glicerolo (E422), metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, acido citrico anidro (E330), gomma xantano (E415), sodio citrato (E331), saccarina sodica (E954), cellulosa microcristallina e carmellosa sodica, carragenina calcio solfato fosfato trisodico (E407), soluzione di sorbitolo (E420), sorbato di potassio (E202), aroma dolce di bacche di agrumi (contenente propilene glicole (E1520), acqua, aroma naturale e artificiale), emulsione antischiuma Af (contenente glicole polietilene (E1521), ottametilciclotetrasilossano, decametilciclopentasilossano e poli(ossi-1,2-etanodiile), alfa-(1-ossottadecil)-omega-idrossi).

Descrizione dell'aspetto di Noxafil e contenuto della confezione

Noxafil polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale è fornito in una confezione che contiene:

Confezione 1: Il kit contiene 8 bustine monouso a prova di bambino (PET/alluminio/LLDPE), due siringhe con punta dentellata da 3 mL (verdi), due siringhe con punta dentellata da 10 mL (blu), due contenitori per la miscelazione, un flacone di solvente da 473 mL (HDPE) con chiusura in

polipropilene (PP) con un rivestimento sigillante a induzione in lamina e un adattatore per flacone per il flacone di solvente.

Confezione 2: Una scatola di sei siringhe con punta dentellata da 3 mL (verdi) e sei siringhe con punta dentellata da 10 mL (blu).

Ogni bustina monouso contiene 300 mg di posaconazolo che deve essere sospeso in 9 mL di solvente per ottenere 10 mL totali di sospensione con una concentrazione finale di circa 30 mg per mL.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11

d poc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11

d poc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

d poc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 44 82 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: + 372 6144 200

msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

d poc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

d poc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAA}><{mese AAA}>.

Altre fonti d'informazioni

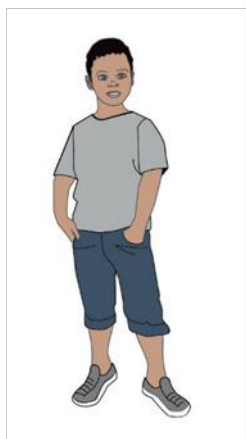
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'Uso

Noxafil 300 mg polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale posaconazolo

Istruzioni per l'Uso

per coloro che si prendono cura dei bambini e dei ragazzi



- **Si assicuri di aver letto e compreso queste istruzioni per l'uso.**
- **Porti questo opuscolo alle visite del bambino.**

Prima di iniziare

- Si assicuri di aver letto e compreso tutte queste istruzioni prima di iniziare. Possono essere diverse da quelle per i medicinali che ha usato in passato.
- È importante effettuare tutte le misurazioni con molta attenzione.
- Prima di somministrare Noxafil, controlli tutte le 3 date di scadenza. La data di scadenza è stampata sulla scatola (Figura 1), sulle bustine di Noxafil (Figura 2) e sul solvente (Figura 3).
- Non apra le bustine di Noxafil fino al momento in cui non si è pronti a miscelare la dose.



Figura 1

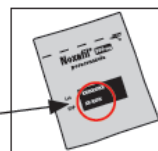


Figura 2



Figura 3

Nota: In caso di dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.



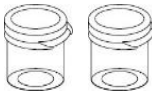



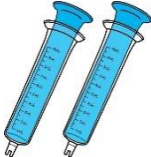
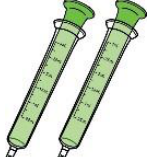
Prima di iniziare

- La quantità di Noxafil da somministrare dipende dal peso del bambino. Il medico le comunicherà la dose corretta che deve somministrare al bambino. Si assicuri di rispettare le visite date dal medico in maniera tale da essere aggiornato sulle nuove informazioni relative al dosaggio durante la crescita del bambino.
- Questo opuscolo le spiega come:
 - Rendere Noxafil in forma liquida
 - Misurare la giusta dose usando una siringa per somministrazione orale
 - Somministrare Noxafil al bambino
 - Pulire

Nota: Metta il bambino in una posizione sicura. Avrà bisogno di entrambe le mani per preparare Noxafil. Lavarsi le mani con acqua e sapone prima di preparare Noxafil.

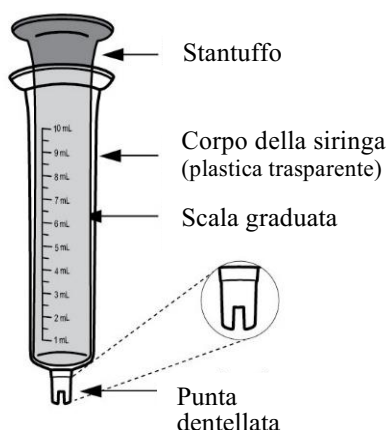
Nota prima di aggiungere Noxafil: Si assicuri che lei e il bambino siate pronti. Se non utilizza Noxafil entro **30 minuti**, dovrà gettarlo e ricominciare dall'inizio.

Contenuto del Kit

- Imballaggio esterno 
 - Istruzioni per l'uso (questo opuscolo)
 - Foglio illustrativo 
 - 4 siringhe (mostrate di seguito)
 - 2 contenitori per la miscelazione 
 - 8 bustine di Noxafil polvere 
 - Adattatore per il flacone 
 - Flacone di solvente per l'uso con Noxafil 
-  **2 siringhe blu (10 mL)**
-  **2 siringhe verdi (3 mL)**

**Il kit include un contenitore per la miscelazione e un set di siringhe in più nel caso in cui un componente sia mancante o danneggiato.
Non usare contenitori o siringhe danneggiati.**

Conoscere le siringhe per somministrazione orale



- Prima di preparare una dose, riveda le parti della siringa e come utilizzarle.
 - In caso di dubbi su come misurare con una siringa, si rivolga al medico o al farmacista.
 - Si assicuri che lo stantuffo sia premuto fino in fondo nel corpo della siringa prima che inizi a misurare la dose.
-
- Controlli che il numero sulla scala graduata corrisponda alla quantità di solvente o di Noxafil di cui ha bisogno.
 - Si assicuri di seguire le istruzioni di questo opuscolo per rimuovere le bolle d'aria dalla siringa. **Le bolle d'aria possono influenzare la quantità di medicinale che riceve il bambino.**

Fase 1. Preparazione del solvente

Nota: Noxafil deve essere preparato usando il solvente.

Non miscelare Noxafil con latte, succo o acqua.



Quando utilizza il solvente per la prima volta:

- Apra il flacone e rimuova il sigillo di sicurezza. Se necessario usi le forbici.
- Posizioni l'adattore del flacone sopra il flacone con il piccolo foro rivolto verso l'alto.
- **Spinga l'adattore del flacone fino in fondo.**
- Una volta posizionato, l'adattore del flacone rimane nel flacone.
- Riposizioni il tappo sul flacone.

Fase 2. Prendere tutto l'occorrente e posizionarlo su una superficie pulita

Nota: Metta il bambino in una posizione sicura. Avrà bisogno di entrambe le mani per preparare Noxafil. Lavarsi le mani con acqua e sapone prima di preparare Noxafil.

Linguetta



1 contenitore per la miscelazione

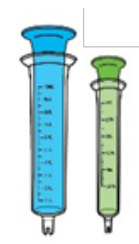
(Apra il coperchio utilizzando la linguetta sul contenitore per la miscelazione.)



1 bustina di Noxafil polvere



Solvente



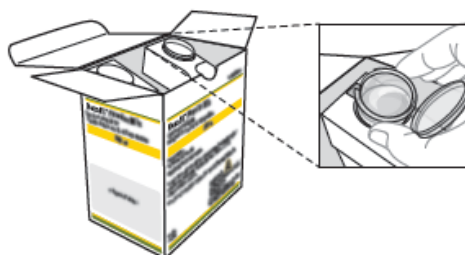
1 siringa blu e 1 siringa verde

(Le prepari entrambe, ma può usarne solo 1, a seconda della dose.)



Forbici

(non incluse nel kit: utilizzi forbici affilate da casa o da cucina)



La scatola di Noxafil contiene all'interno un supporto per il contenitore per la miscelazione per aiutarla ad inclinare il contenitore quando misura la dose.

Fase 3. Aggiungere Noxafil nel contenitore per la miscelazione

Nota prima di aggiungere Noxafil:

Si assicuri che lei e il bambino siate pronti. Se non utilizza Noxafil entro **30 minuti**, dovrà gettarlo e ricominciare dall'inizio.



Figura 1

- Prenda **1 bustina** di Noxafil e la scuota per far depositare la polvere sul fondo della bustina. (Figura 1)

- Tagli la bustina in corrispondenza della linea tratteggiata e aggiunga tutta la polvere nel contenitore per la miscelazione. Si assicuri che la bustina sia completamente vuota. (Figura 2)

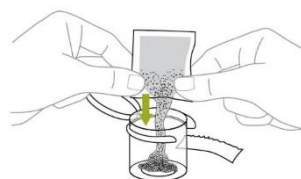


Figura 2

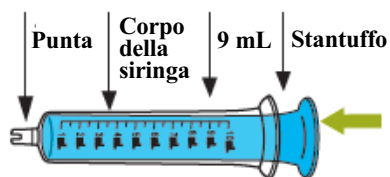
Fase 4. Agitare il flacone di solvente



- Agiti bene il solvente prima di ogni preparazione di Noxafil.

Fase 5. Riempire la siringa blu con 9 mL di solvente

- Spinga fino in fondo lo stantuffo della siringa **blu** nel corpo della siringa.



- Rimuova il tappo dal flacone di solvente.
- Spinga la punta dentellata della siringa nell'adattatore del flacone.
- Con la siringa attaccata al flacone, capovolga il flacone e la siringa. Con l'altra mano, tiri indietro lo stantuffo per aspirare il solvente nella siringa.
- Si fermi quando arriva alla linea dei 9 mL.
- Capovolga di nuovo il flacone e rimuova la siringa per controllare la misurazione.



Fase 6. Controllare la presenza di bolle d'aria

- Tenga la siringa con la punta dentellata rivolta verso l'alto. La picchietti con il dito per spostare eventuali bolle d'aria.
- Spinga lentamente lo stantuffo per far uscire l'aria. (Figura 1)

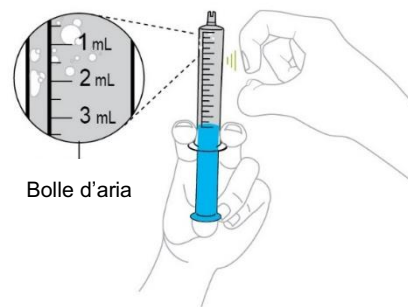


Figura 1

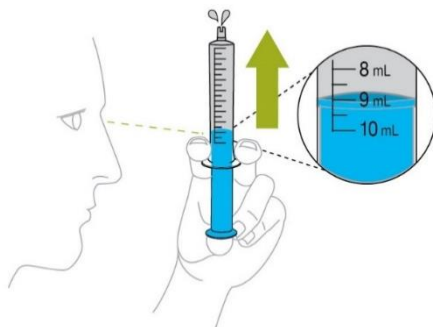
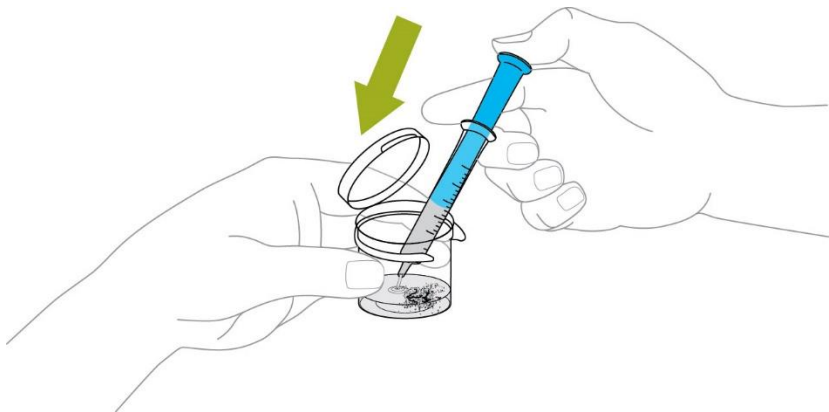


Figura 2

- Ricontrolli la misurazione del solvente nella siringa. Se è meno di 9 mL, metta la punta dentellata nuovamente dentro il solvente e tiri indietro lo stantuffo fino a che non raggiunge il segno dei 9 mL. (Figura 2)

Fase 7. Aggiungere i 9 mL di solvente a Noxafil



- Aggiunga i 9 mL di solvente a Noxafil polvere nel contenitore per la miscelazione spingendo fino in fondo lo stantuffo.

Fase 8. Miscelare Noxafil

- Chiuda il coperchio del contenitore per la miscelazione.
- Agiti energicamente il contenitore per la miscelazione per 45 secondi per miscelare Noxafil. (Figura 1)



Figura 1

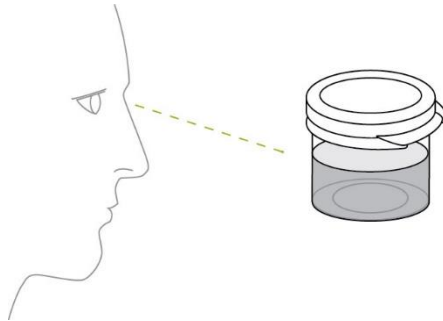


Figura 2

- Controlli e si assicuri che la polvere sia miscelata. Se non fosse miscelata, agiti ancora il contenitore per la miscelazione. Noxafil deve apparire torbido e privo di grumi. (Figura 2)

Fase 9. Controllare la prescrizione

- Usare la quantità della dose in 'mL' prescritta dal medico.

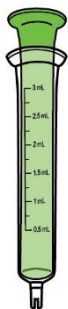
Nota: La dose può cambiare ogni volta che va dal medico, quindi si assicuri di avere le informazioni più recenti. Si assicuri di andare a tutte le visite fissate dal pediatra in modo tale che il bambino assuma la dose corretta.

Fase 10. Scegliere la siringa di cui si ha bisogno

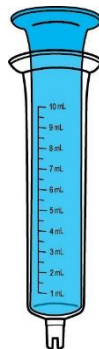
Nota: Usi **solo** le siringhe fornite nel kit.

Scelga la siringa corretta per la dose prescritta al bambino:

Da **1 mL**
a **3 mL**
Verde



Da **3 mL**
a **10 mL**
Blu



- Quindi cerchi il segno degli mL sulla siringa che corrisponda alla dose prescritta al bambino.

Fase 11. Misurare Noxafil

- Spinga fino in fondo lo stantuffo nella siringa dosatrice. (Figura 1)
- Inclini il contenitore nella mano o usi il supporto per il contenitore per la miscelazione contenuto all'interno della scatola di Noxafil. (Figura 2)
- Metta la punta dentellata della siringa dosatrice nella parte più bassa del contenitore con Noxafil e tiri indietro lo stantuffo. (Figura 3)
- Si fermi quando raggiunge la linea che mostra la dose prescritta.

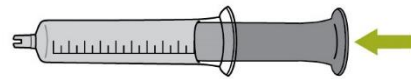


Figura 1

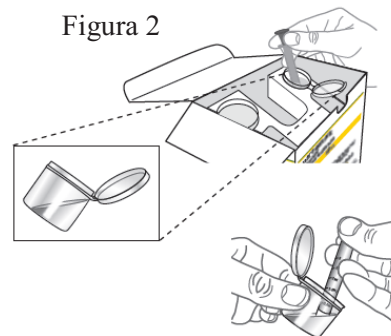


Figura 2

Figura 3

Nota: Non utilizzerà tutta la quantità di Noxafil. Un residuo rimarrà nel contenitore per la miscelazione.

Fase 12. Controllare la presenza di bolle d'aria

- Tenga la siringa con la punta dentellata rivolta verso l'alto. La picchietti con il dito per spostare eventuali bolle d'aria
- Spinga lentamente lo stantuffo per far uscire l'aria. (Figura 1)

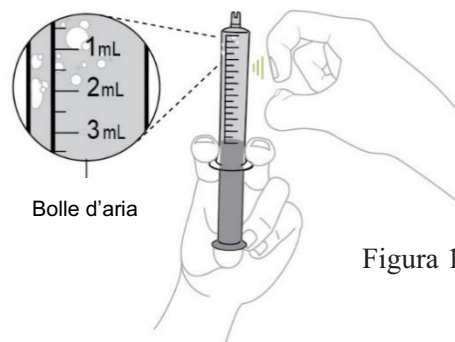


Figura 1

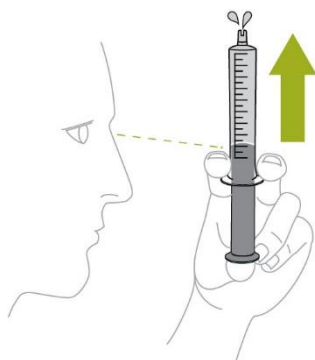


Figura 2

- Ricontrolli la misurazione di Noxafil nella siringa. Se è meno della dose prescritta, metta la punta dentellata nuovamente dentro il contenitore per la miscelazione con Noxafil e tiri indietro lo stantuffo fino a che non raggiunge il segno della dose corretta. (Figura 2)

Fase 13. Somministrare Noxafil al bambino

- Posizioni delicatamente la siringa all'interno della bocca del bambino in maniera tale che la punta dentellata tocchi l'interno della guancia.



- Spinga lentamente lo stantuffo per somministrare la dose di Noxafil. È importante che il bambino assuma tutta la dose (un piccolo residuo nella punta dentellata della siringa va bene).

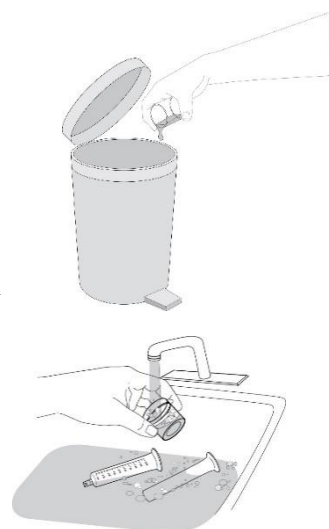
Nota:

- Se il bambino vomita o sputa l'intera dose entro 15 minuti dall'assunzione di Noxafil, una dose può essere ripetuta una volta. Se ciò si verifica, consulti il medico o il farmacista.
- Usi solo il solvente del kit. Non miscelare Noxafil con latte, succo o acqua.

Fase 14. Pulire il contenitore e le siringhe

Nota: Le siringhe e i contenitori per la miscelazione devono essere riutilizzati. Non getti via le siringhe e i contenitori per la miscelazione forniti fino a quando non usa tutte le bustine di Noxafil. Se le siringhe non possono essere lavate e riutilizzate, nella confezione 2 sono fornite ulteriori siringhe.

- Versi il residuo di Noxafil dal contenitore per la miscelazione nel cestino dei rifiuti domestici. **Non lo versi nel lavandino.**
- Tolga gli stantuffi da tutte le siringhe che sono state usate.
- Lavi a mano le siringhe, gli stantuffi e il contenitore per la miscelazione con acqua calda e sapone per piatti. **Non li lavi nella lavastoviglie.**
- Risciacqui con acqua e asciughi all'aria.
- Conservi tutto in un luogo asciutto e pulito.



Fase 15. Dopo che sono state usate tutte le bustine di Noxafil

- Dopo che ha usato l'ultima bustina di Noxafil in questa scatola, avrà un residuo di solvente nel flacone. Getti via il solvente residuo e tutti i componenti del kit.