

ANTIFUNGINI

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

Policlinico S. Orsola-Malpighi



Malattie Infettive - Viale

**SOMMINISTRAZIONE DELLA TERAPIA ANTIMICOTICA NELL'ADULTO E NEL BAMBINO
IN OSPEDALE**

POSACONAZOLO

PRINCIPIO ATTIVO	Posaconazolo
Nome commerciale	Noxafil
Categoria farmacologica	Antimicotico triazolico.
Dosaggi disponibili	-Sospensione orale 40mg/ml, 105 ml.
Via di somministrazione	-orale.
Dose e Tempo somministrazione con range	<p>Adulti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Infezioni invasive fungine refrattarie (IFI)/pazienti intolleranti con IFI</u>: 200 mg (5 ml) quattro volte al giorno. In alternativa, se il paziente riesce a tollerare il cibo o un integratore alimentare, 400 mg (10 ml) due volte al giorno durante o immediatamente dopo l'assunzione di cibo; - <u>Candidiasi orofaringea</u>: 200 mg (5 ml) una volta al giorno il primo giorno, poi 100 mg (2,5 ml) una volta al giorno per 13 giorni; - <u>Profilassi di infezioni fungine invasive</u>: 200 mg (5 ml) tre volte al giorno. La durata della terapia deve essere basata sulla guarigione della neutropenia o dalla immunosoppressione. In pazienti con leucemia mieloblastica acuta o sindromi mielodisplastiche, la profilassi con posaconazolo deve iniziare parecchi giorni prima dell'attesa comparsa della neutropenia e proseguire per 7 giorni dopo che la conta dei neutrofili è salita sopra le 500 cellule per mm³. <p>Non è necessario un aggiustamento posologico nei pazienti con alterata funzionalità renale o insufficienza epatica.</p> <p>Bambini:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la sicurezza e la efficacia nei bambini e adolescenti sotto i 18 anni non sono state stabilite, per questo motivo l'uso non è raccomandato.
Ricostituzione e diluizione del farmaco	Conservare in frigorifero fra 2 e 8°C. La sospensione orale deve essere agitata bene prima dell'uso.
Conservazione e Stabilità del farmaco	<p>Confezione integra: Non è richiesta alcuna condizione particolare di conservazione. Non congelare.</p> <p>Stabilità del prodotto ricostituito: Dopo la prima apertura del contenitore: 4 settimane.</p>
Incompatibilità	
Incompatibilità alimentari	Ciascuna dose di Noxafil deve essere somministrata durante o immediatamente dopo l'assunzione di cibo o di un integratore alimentare in pazienti che non possono tollerare il cibo, per aumentare l'assorbimento orale ed assicurare una adeguata esposizione al farmaco. Il Succo di pompelmo può incrementare la concentrazione sierica del farmaco. Evitare l'assunzione di prodotti contenenti derivati della segale cornuta.

<p>Interazioni</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inibitori degli enzimi di fase 2 (enzimi che catalizzano la glucuronazione dell'UDP) e della p-glicoproteina quali: verapamil, ciclosporina, chinidina, claritromicina ed eritromicina, possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo; - Induttori degli enzimi di fase 2 (enzimi che catalizzano la glucuronazione dell'UDP) e della p-glicoproteina quali: rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital, primidone, possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo; - <u>Efavirenz, Fenitoina</u>: riduce la Cmax e l'AUC di posaconazolo. L'uso concomitante deve essere evitato a meno che il beneficio atteso non superi il rischio; - <u>Propafenone, Mifepristone, Meflochina, Quetiapina, Nilotinib, Sparfloxacin, Domperidone, Trazodone, Amiodarone, Dasatinib, Clozapina, Pazopanib, Citalopram, Dronedarone, Sunitinib, Lopinavir, Alfuzosina</u>: aumentato rischio di prolungamento del tratto QT; - <u>Cimetidina ed altri antagonisti del recettore H2, Esomeprazolo</u>: riduce la Cmax e l'AUC di posaconazolo a causa del ridotto assorbimento secondario ad una diminuzione della produzione di acido gastrico; - Posaconazolo è un potente inibitore di CYP3A4. La somministrazione concomitante di posaconazolo e substrati di CYP3A4 può provocare un elevato aumento dell'esposizione ai substrati di CYP3A4. Può essere necessario ridurre la dose del substrato di CYP3A4. - <u>Pimozide e chinidina (substrati di CYP 3A4)</u>: la cosomministrazione è controindicata. La somministrazione concomitante porta ad un aumento della concentrazione plasmatica di questi farmaci, con conseguente maggior rischio di prolungamento del tratto QT; - <u>Inibitori della HMG-CoA redattasi metabolizzati attraverso CYP3A4 (simvastatina, lovastatina, atorvastatina)</u>: il trattamento con questi farmaci deve essere interrotto poiché l'aumento dei livelli di questi è stato associato a rhabdomiolisi; - <u>Alcaloidi della Vinca</u>: posaconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica degli alcaloidi della vinca quali vincristina e vinblastina, il che può provocare neurotossicità - <u>Rifabutina</u>: l'uso concomitante è controindicato; - <u>Ciclosporina</u>: l'aumento della concentrazione di ciclosporina potrebbe rendere necessario l'aggiustamento del dosaggio; - <u>Tacrolimus</u>: la dose di tacrolimus deve essere ridotta (circa un terzo della dose assunta), le interazioni tra questi due farmaci sono significative e hanno portato all'ospedalizzazione o alla sospensione di posaconazolo; - <u>Sirolimus</u>: si raccomanda di ridurre ampiamente la dose di sirolimus al momento dell'inizio della terapia; - <u>Inibitori delle proteasi dell'HIV</u>: aumento dei livelli plasmatici del farmaco antiretrovirale, a cui può essere associato un aumento dei livelli di bilirubina; - <u>Midazolam ed altre benzodiazepine metabolizzate da CYP3A4</u>: aumento della concentrazione plasmatica di questi farmaci e prolungamento dell'emivita terminale media di midazolam; - <u>Calcio-antagonisti metabolizzati attraverso CYP 3°4(diltiazem, verapamil, nifedipina, nisoldipina)</u>: aumento degli effetti indesiderati e della tossicità correlata ai calcio-antagonisti. Può essere richiesto un aggiustamento della dose dei calcio-antagonisti; - <u>Diossina</u>: aumento dei livelli di diossina; - <u>Sulfaniluree</u>: le concentrazioni di glucosio sono diminuite in alcuni volontari sani quando glipizide è somministrata insieme a posaconazolo.
<p>Controindicazioni</p>	<p>Posaconazolo è controindicato in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti; - l'ipersensibilità ad altri antifungini azoici;

	<ul style="list-style-type: none"> - Somministrazione contemporanea ad alcaloidi derivati dalla segale cornuta; - Somministrazione in associazione agli inibitori della HMG.CoA redattasi simvastatina, lovastatina e atorvastatina; - Posaconazolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti che presentano condizioni potenzialmente favorevoli a una aritmia quali: prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QT, cardiomiopatia, soprattutto in presenza di insufficienza cardiaca, bradicardia sinusale, preesistenti aritmie sintomatiche, uso concomitante di farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT.
Gravidanza	<p>Risk Factor C. Non è stato studiato nelle donne gravide, il farmaco va utilizzato solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.</p> <p>Donne in età fertile devono assumere anticoncezionali durante il trattamento.</p>
Allattamento	<p>L'escrezione di posaconazolo nel latte materno non è stata studiata. L'allattamento deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con posaconazolo.</p>
Reazioni avverse comuni	<ul style="list-style-type: none"> - Patologie del sistema emolinfopoietico: neutopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, sindrome uremica emolitica, porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia; - Disturbi del metabolismo e della nutrizione: squilibrio elettrolitico, anoressia; - Patologie del sistema nervoso: parestesia, capogiro, sonnolenza, cefalea; - Patologie gastrointestinali: vomito, nausea, dolore addominale, diarrea, dispepsia, bocca secca; - Patologie epatobiliari: test di funzionalità epatica elevati (compresi aumenti di ALT, AST, bilirubina, fosfatasi alcalina, GGT); - Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash; - Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: piressia (febbre), astenia, affaticamento.
Parametri da monitorare	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoraggio della funzionalità epatica: i pazienti che sviluppano i parametri della funzionalità epatica anormali durante la terapia devono essere monitorati di routine per lo sviluppo di danni epatici più gravi (test della funzionalità del fegato e bilirubina); - I disordini degli elettroliti, soprattutto quelli che coinvolgono i livelli di potassio, magnesio o calcio, devono essere monitorati e se necessario corretti prima e durante la terapia con posaconazolo; - Quando posaconazolo è somministrato in concomitanza con substrati di CYP3A4 è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche dei substrati e, se necessario, aggiustare la dose; - Se somministrato a Rifabutina: monitorare attentamente la conta ematica totale e gli effetti indesiderati correlati all'aumento dei livelli di rifabutina (uveite); - Le concentrazioni di sirolimus devono essere misurate all'inizio, durante la somministrazione concomitante e all'interruzione del trattamento con posaconazolo, con conseguente aggiustamento della dose di sirolimus; - Nei pazienti diabetici che assumono sulfaniluree è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni di glucosio.
Info pazienti	
Avvertenze	<ul style="list-style-type: none"> - I pazienti con diarrea grave o vomito devono essere attentamente monitorati per le infezioni fungine intercorrenti; - Questo farmaco contiene approssimativamente 1,75 g di glucosio ogni 5 ml di sospensione. I pazienti con problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.