

## Material exclusivo para cuerpo Médico

**Continuar**

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO Y FORMA FARMACÉUTICA

Noxafil® (posaconazol) Tableta recubierta de liberación retardada, 100 mg.

Tableta recubierta amarilla con “100” marcado en una cara y con forma de cápsula.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### 2.1. SUSTANCIA ACTIVA

El nombre químico de Posaconazol es 4-[4-[4-[4-[[[(3R,5R)-5-(2,4-difluorofenil) tetrahidro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetil)-3-furanil] metoxi] fenil]-1-piperazinil] fenil] -2-[(1S,2S)-1-etil- 2-hidroxiopropil]- 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, con una fórmula empírica de  $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$  y un peso molecular de 700,8. La fórmula estructural es:

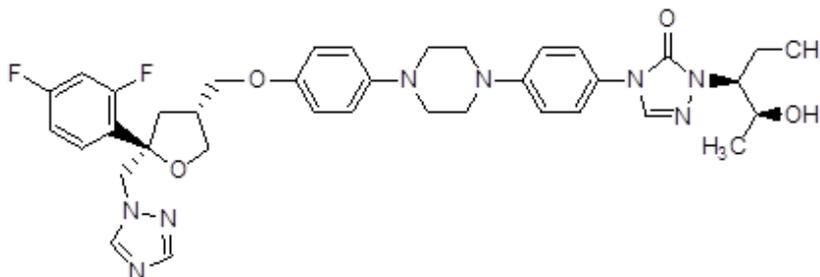


FIGURA 1: Fórmula estructural del Posaconazol.

### 2.2. PRODUCTO

#### 2.2.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Noxafil® Tableta recubierta de liberación retardada: Hipromelosa Acetato Succinato, Celulosa Microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Silica tipo dental, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio y Opadryl® II Amarillo (consiste de los siguientes ingredientes: Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado, Macrogol/ PEG3350 (Polietilenglicol 3350), Dióxido de Titanio (E171), Talco y Óxido de Hierro Amarillo (E172)).

### 3. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

#### 3.1. Lista de excipientes de interés especial:

Ninguno.

#### 3.2. Incompatibilidades:

Ninguna.

#### 3.3. Precauciones especiales de Almacenamiento

Noxafil® tableta recubierta de liberación retardada: Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C.

#### 3.4. Instrucciones de uso, manejo y disposición

No hay requerimientos especiales.

### 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

#### 4.1. Indicaciones Terapéuticas

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada está indicado para la profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas, incluyendo levaduras y mohos, en pacientes de 13 años de edad o mayores, que están en alto riesgo de desarrollar estas infecciones, tales como pacientes con neutropenia prolongada o con trasplante de células madre Hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés).

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada está indicado para el uso en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 13 años o mayores:

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria a la anfotericina B, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos. La refractariedad se define como progresión de la infección o falla en la mejoría después de al menos 7 días de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

- Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina B, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos. La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no fungémicas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.
- Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.
- Coccidioidomicosis

## 4.2. Posología y Método de Administración

### 4.2.1. General

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada puede ser administrado sin tener en cuenta el consumo de un alimento.

### Instrucciones importantes de administración para Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada y Noxafil® suspensión oral

El médico prescriptor debe seguir las instrucciones específicas de dosificación para cada formulación. Las tabletas recubiertas de liberación retardada y la Suspensión Oral no son para ser utilizadas de forma intercambiable debido a las diferencias en la dosificación de cada formulación.

### 4.2.2. Dosis y Duración

**Tabla 1.** Dosis Recomendada para Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada de acuerdo a la indicación

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Profilaxis de Infecciones fúngicas invasivas	Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) dos veces al día el primer día, luego 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) una vez al día, a partir de ahí. Cada dosis debe ser tomada sin

	<p>tener en cuenta el consumo de alimentos.</p> <p>La duración del tratamiento está basada en la recuperación de la neutropenia o la inmunosupresión. Para pacientes con leucemia mielogénica aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis con Noxafil® debe iniciar varios días antes del inicio anticipado de la neutropenia y continuar por 7 días después de que el conteo de neutrófilos aumente por encima de 500 células por mm<sup>3</sup>.</p>
<p>Infecciones fúngicas Invasivas Refractarias (IFI, por sus siglas en inglés) / Pacientes con IFI Intolerantes a la Terapia de Primera Línea.</p>	<p>Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) dos veces al día el primer día, luego 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) una vez al día, a partir de ahí.</p> <p>La duración del tratamiento debe estar basada en la severidad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.</p>
Coccidioidomicosis	
<p>Candidiasis Esofágica refractaria</p>	<p>Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) dos veces al día el primer día, luego 300 mg (tres tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg) una vez al día, a partir de ahí. Cada dosis debe ser tomada sin tener en cuenta el consumo de alimentos.</p> <p>La duración del tratamiento debe estar basada en la severidad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.</p>

Uso en pacientes con enfermedad renal: No se requiere ajuste de dosis en disfunción renal, pues posaconazol no tiene eliminación renal significativa y no se espera que la insuficiencia renal severa cause algún efecto sobre la farmacocinética de este y no se recomienda ningún ajuste de dosis.

Uso en pacientes con enfermedad hepática: Existen datos limitados acerca de la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis. En el escaso número de pacientes estudiados que tenían insuficiencia hepática, hubo un incremento de la vida media en relación con la disminución de la función hepática.

Uso en pediatría: La seguridad y la eficacia en adolescentes y niños por debajo de los 13 años de edad no han sido establecidas.

#### 4.2.3. Método de Administración

### No intercambiabilidad entre Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada y Noxafil® suspensión oral

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada y Noxafil® suspensión oral no se deben usar intercambiablemente debido a las diferencias en la dosificación de cada formulación. Por lo tanto siga las recomendaciones de dosificación específicas para cada una de las formulaciones.

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada está previsto solamente para administración oral.

Noxafil® tabletas recubiertas de liberación retardada debe ser tragado entero, y no ser dividido, triturado o masticado.

## 5. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

### 5.1. Contraindicaciones

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o a cualquier componente del producto.
- Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de los sustratos CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina con posaconazol está contraindicada, ya que las concentraciones plasmáticas altas de estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torcida de puntas.
- La co-administración con inhibidores de HMG-CoA reductasa que son metabolizados en primer lugar por el CYP3A4 está contraindicado puesto que el incremento en la concentración plasmática de estos medicamentos puede llevar a rhabdomiólisis.
- Aunque no se ha estudiado *in vitro* ni *in vivo*, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot

que pueden causar ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides ergot está contraindicada.

- La administración concomitante de posaconazol con sirolimus aumenta las concentraciones en sangre de sirolimus en aproximadamente 9 veces y puede resultar en toxicidad por sirolimus.

## 5.2. Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso

Hipersensibilidad: No existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática: En estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (por ejemplo, elevación leve a moderada de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). La elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la interrupción del medicamento. En casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que han resultado en desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes serias (por ejemplo, neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol.

Prolongación del intervalo QT: Algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo QT. Los resultados de un análisis múltiple con tiempo pareado de ECG en voluntarios sanos no demostraron ningún aumento en el promedio del intervalo QTc. De todas formas, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QTc y que sean metabolizados a través de la CYP3A4.

Alteraciones Electrolíticas: Las alteraciones electrolíticas, especialmente las que involucren los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser monitoreadas y corregidas si es necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Toxicidad de Vincristina: La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética e íleo paralítico. Reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo el posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, que no tienen opciones alternativas de tratamiento antifúngico (ver 5.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### **5.3. Interacciones con otros Medicamentos y otras formas de interacción**

#### **Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada:**

Posaconazol es metabolizado por la vía de la glucuronidación del UDP (enzimas fase 2) y es un sustrato del flujo de la glicoproteína-p (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de depuración pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

**Rifabutina** (300mg una vez al día) disminuyó la  $C_{máx}$  (concentración plasmática máxima) y el AUC (área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo) del posaconazol en 43% y 49%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

**Fenitoína** (200mg una vez al día) disminuyó la  $C_{máx}$  y el AUC de posaconazol en 41% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de

posaconazol y fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

**Los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub>, los Inhibidores de la Bomba de Protones (PPIs, por sus siglas en inglés) y los Antiácidos:**

*Posaconazol Tabletas recubiertas de liberación retardada:*

No se observó ningún efecto clínicamente relevante cuando se administró posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada de forma concomitante con antiácidos, antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, o con inhibidores de la bomba de protones. No se requiere ajuste de dosis de posaconazol tabletas cuando se administre Posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada concomitantemente con antiácidos, antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, o con inhibidores de la bomba de protones.

**Agentes de Motilidad gastrointestinal**

*Posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada:*

No se observó un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de posaconazol cuando posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada fue administrado concomitantemente con metoclopramida. No se requiere ajuste de la dosis de posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada cuando es administrado de forma concomitante con metoclopramida.

Loperamida no afecta las concentraciones plasmáticas del posaconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando se administra posaconazol y loperamida de forma concomitante.

**Glipizida:** (dosis única de 10mg) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la C<sub>máx</sub> o el AUC del posaconazol.

**Efavirenz:** (400 mg una vez al día) disminuyó la C<sub>máx</sub> y el AUC de posaconazol en un 45% y 50%, respectivamente. El uso concomitante

de posaconazol con efavirenz se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

**Fosamprenavir:** La combinación de fosamprenavir con posaconazol puede conducir a la disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, se recomienda una estrecha vigilancia del progreso de las infecciones fúngicas. Repetir la administración de dosis de fosamprenavir (700 mg dos veces al día x 10 días) disminuyó la  $C_{máx}$  y el AUC de posaconazol (200 mg suspensión oral una vez al día en el 1er día, 200 mg suspensión oral dos veces al día en el segundo día, luego 400 mg suspensión oral dos veces al día x 8 días) por 21% y 23%, respectivamente.

**Efectos de Posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada sobre otros medicamentos:**

Posaconazol no es metabolizado en niveles clínicamente significativos a través del sistema del citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor de la CYP3A4 y por lo tanto los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados a través de esta vía, pueden aumentar cuando se administran con posaconazol.

**Alcaloides del ergot:** Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina) lo que puede producir ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada.

**Alcaloides de la vinca:** La mayoría de alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina) son sustratos del CYP3A4. La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con reacciones adversas serias (ver 5.2.Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de

Uso). Posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca lo cual puede llevar a neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias. Por lo tanto, reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina que no tengan otra opción alternativa de tratamiento antifúngico.

**Ciclosporina:** En los pacientes con trasplante cardiaco que reciben dosis estables de ciclosporina, una dosis diaria de 200mg de posaconazol suspensión oral aumentó las concentraciones de ciclosporina requiriéndose reducción de dosis. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, la dosis de ciclosporina debe ser reducida (por ejemplo, a tres cuartas partes de la dosis actual). Por lo tanto los niveles sanguíneos de la ciclosporina deben ser monitoreados cuidadosamente durante la administración concomitante y hasta la interrupción del tratamiento con posaconazol, la dosis de ciclosporina debe ser ajustada según necesidad.

**Tacrolimus:** El posaconazol aumentó la  $C_{máx}$  y el AUC de tacrolimus (dosis única de 0,05mg/kg) en 121% y 358%, respectivamente, Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo tacrolimus, la dosis de este debe ser reducida (por ejemplo, aproximadamente hasta un tercio de la dosis actual). Por lo tanto los niveles sanguíneos del tacrolimus deben ser monitoreados cuidadosamente durante la administración concomitante, y hasta la interrupción del posaconazol, y se debe realizar ajuste de dosis de tacrolimus según necesidad.

**Sirolimus:** La administración de dosis repetidas de Posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día por 16 días) aumentó la  $C_{máx}$  y AUC del sirolimus (2mg dosis única) un promedio de 6.7 veces y 8.9 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Cuando se inicia la

terapia en pacientes que ya están tomando sirolimus, la dosis de sirolimus debe ser reducida (p. ej., cerca de 1/10 de la dosis actual) con monitoreo frecuente de las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total. Las concentraciones de sirolimus deben ser determinadas al iniciar, durante la administración concomitante, y en la interrupción del tratamiento con posaconazol, con dosis ajustadas de sirolimus en consecuencia.

**Rifabutina:** El posaconazol aumentó la  $C_{máx}$  y el AUC de rifabutina en 31% y 72%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo. Si los medicamentos son administrados concomitantemente, se recomienda monitorear cuidadosamente el cuadro hemático y los efectos adversos relacionados con niveles incrementados de rifabutina (por ejemplo, uveítis).

**Midazolam:** La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (200 mg de suspensión oral dos veces al día por 7 días) aumentó el  $C_{max}$  y el AUC del midazolam IV (0.4 mg dosis única) en un promedio de 1.3 y 4.6 veces, respectivamente. Posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día por 7 días, incrementó el  $C_{máx}$  y AUC del midazolam IV en 1.6 y 6.2 veces, respectivamente. Ambas dosis de posaconazol incrementaron el  $C_{máx}$  y el AUC de midazolam oral (2mg de dosis única oral) en 2.2 y 4.5 veces, respectivamente. Adicionalmente, el posaconazol oral (200 mg o 400 mg suspensión oral) prolongó la vida media terminal promedio del midazolam de aproximadamente 3-4 horas a 8-10 horas durante la administración concomitante.

Se recomienda, que sean considerados los ajustes en la dosis de benzodiazepinas, metabolizadas por el CYP3A4 durante la administración concomitante de posaconazol.

**Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir:** Los estudios clínicos no demostraron ningún efecto clínicamente significativo sobre la

zidovudina, lamivudina o indinavir cuando se administraron con posaconazol; por lo tanto no se requieren ajustes de la dosis durante la administración concomitante.

**Inhibidores de la proteasa del VIH:** Como los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos de CYP3A4, se espera que posaconazol incremente los niveles plasmáticos de estos agentes antirretrovirales. Repetir la administración de dosis de posaconazol oral (400 mg suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de atazanavir (300 mg una vez al día durante 7 días) un promedio de 2,6 veces y 3,7 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Repetir la administración de dosis de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de atazanavir en menor medida cuando se administra como un régimen potenciado con ritonavir (300 mg de atazanavir más ritonavir 100 mg una vez al día durante 7 días) con un promedio de 1,5 veces y 2,5 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Se recomienda un monitoreo frecuente de eventos adversos y la toxicidad relacionados con los agentes antirretrovirales que son sustratos de CYP3A4 durante la administración concomitante con posaconazol.

**Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través de la CYP3A4:** La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (50, 100 y 200 mg suspensión oral una vez al día por 13 días) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de la simvastatina (40 mg dosis única) en un promedio de 7,4 a 11,4 veces y 5,7 a 10,6 veces respectivamente. Las concentraciones elevadas de inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el plasma pueden asociarse con rabdomiólisis. La administración concomitante de posaconazol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados principalmente por la CYP3A4 está contraindicada.

**Bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través de la CYP3A4:** Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, se recomienda un monitoreo frecuente de efectos adversos y toxicidad relacionada con bloqueadores de canales de calcio durante la coadministración con posaconazol. Puede ser necesario ajustar la dosis de los bloqueadores de canales de calcio.

**Digoxina:** La administración de otros azoles ha sido asociada con incrementos en los niveles de Digoxina. Por lo tanto, posaconazol puede incrementar la concentración plasmática de Digoxina y los niveles de Digoxina necesitan ser monitoreados cuando se inicia o se suspende el tratamiento con posaconazol.

**Sulfonilureas:** No se requieren ajustes de dosis. Las concentraciones de glucosa disminuyeron en algunos voluntarios sanos cuando la glipizida se administró junto con posaconazol. Las concentraciones de glucosa deben controlarse de acuerdo con el estándar de atención actual para pacientes con diabetes cuando posaconazol se administra de forma conjunta con glipizida.

#### **5.4. Embarazo y Lactancia**

No existe suficiente información acerca del uso de posaconazol en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Posaconazol ha demostrado causar malformaciones esqueléticas en ratas expuestas a dosis menores que las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos. En conejos, posaconazol fue embriotóxico con exposiciones mayores que las obtenidas con dosis terapéuticas. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Posaconazol debe ser utilizado durante el embarazo solamente si el potencial de beneficio justifica los posibles riesgos para el feto.

Posaconazol es excretado en la leche de las ratas lactantes. La excreción del posaconazol en leche humana no ha sido investigada. Posaconazol no

debe ser utilizado por madres lactantes a menos que el beneficio claramente sobrepase el riesgo para el hijo.

## 5.5. Eventos Adversos

### 5.5.1. Experiencia de Estudios Clínicos

#### Seguridad de Posaconazol Tabletas recubiertas de liberación retardada:

La seguridad de los comprimidos de posaconazol se ha evaluado en 230 pacientes incluidos en el estudio clínico pivotal. Los pacientes fueron incluidos en un estudio farmacocinético y de seguridad no comparativo de posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada cuando se administra como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes como cáncer hematológico, neutropenia posterior a la quimioterapia, enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), y después de un HSCT (por sus siglas en inglés). El tratamiento con posaconazol fue dado para una duración media de 28 días. Veinte pacientes recibieron 200 mg diarios y 210 pacientes recibieron 300 mg de dosis diaria (después de la dosificación dos veces al día en el día 1 de cada cohorte).

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas ( $\geq 5\%$ ) con posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada (300mg una vez al día), fueron náuseas y diarrea.

La reacción adversa más frecuentemente reportada que lleva a la interrupción de las tabletas de posaconazol 300 mg una vez al día fueron las náuseas.

#### Seguridad de Posaconazol Suspensión Oral:

La seguridad de posaconazol suspensión oral ha sido evaluada en 2.400 pacientes y voluntarios sanos incluidos en los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización. Ciento setenta y dos pacientes

recibieron tratamiento con posaconazol durante  $\geq 6$  meses, 58 de ellos recibieron tratamiento con posaconazol durante  $\geq 12$  meses.

Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento reportados en 428 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral con infecciones fúngicas invasivas (1% cada uno) incluyeron la concentración alterada de otros medicamentos, aumento de las enzimas hepáticas, náuseas, erupción cutánea y vómito. Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento y reportados en 605 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral para la profilaxis (1% cada uno) incluyeron bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas, daño hepatocelular, náuseas y vómito.

Eventos adversos poco comunes y raros, medicamento relevantes relacionados con el tratamiento reportados durante los ensayos clínicos con posaconazol suspensión oral han incluido la insuficiencia suprarrenal, pancreatitis, reacciones alérgicas y/o de hipersensibilidad.

Además, se han notificado casos raros de torcida de puntas en pacientes tratados con posaconazol suspensión oral.

Adicionalmente, se han reportado casos raros de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombótica trombocitopénica principalmente entre los pacientes que habían estado recibiendo ciclosporina o tacrolimus de forma concomitante con posaconazol suspensión oral para el manejo del rechazo del trasplante o enfermedad injerto contra huésped (GVHD).

*Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento (TRAEs, por sus siglas en inglés), Reportadas en Estudios de Posaconazol Tabletas y Suspensión Oral:*

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento, reportadas en estudios de posaconazol tabletas recubiertas de liberación

retardada y suspensión oral a través de toda la población de voluntarios sanos y pacientes se muestran en la Tabla 2.

<b>Tabla 2. Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento (TRAEs), Reportadas en Pacientes Tratados con Posaconazol Tabletas y Suspensión Oral por Sistema Corporal</b> Incluye todas las TRAEs con incidencia de igual o mayor al 1% Común (>1/100, <1/10)	
<b>Alteraciones sanguíneas y del sistema linfático</b> Común:	Neutropenia
<b>Alteraciones del metabolismo y la nutrición</b> Común:	Anorexia, alteración electrolítica, hipokalemia
<b>Alteraciones del sistema nervioso</b> Común:	Mareo, cefalea, parestesias, somnolencia
<b>Alteraciones gastrointestinales</b> Común:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómito, constipación
<b>Alteraciones hepatobiliares</b> Común:	Elevación de pruebas de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
<b>Alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo</b> Común:	Rash, prurito
<b>Alteraciones generales y relacionadas con el sitio de administración</b> Común:	Astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

### 5.5.2 Experiencia post-comercialización

La siguiente experiencia adversa post-comercialización ha sido reportada:

Trastornos endocrinos: pseudoaldosteronismo.

### 5.6. Interferencia con pruebas de laboratorio

Ninguna conocida.

### **5.7. Abuso y dependencia**

No se conoce el potencial de abuso para posaconazol.

### **5.8. Sobredosis**

No hay experiencia de sobredosis de posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada.

Durante los estudios clínicos algunos pacientes recibieron posaconazol suspensión oral hasta 1600mg/día sin evidencia de eventos adversos diferentes a los reportados con dosis bajas. Adicionalmente, se presentó una sobredosis accidental en un paciente que tomó 1200mg de posaconazol suspensión oral dos veces al día por 3 días. No se reportó ningún evento adverso relacionado por el investigador.

Posaconazol no es removido mediante hemodiálisis.

### **5.9. Otra información de seguridad relevante**

Ninguna.

## **6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **6.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

#### **6.1.1. Grupo Farmacoterapéutico**

Antiinfecciosos para uso sistémico, derivado del triazol, J02AC04

#### **6.1.2. Mecanismo de Acción**

El Posaconazol es un inhibidor potente de la enzima lanosterol 14 $\alpha$ -demetilasa, que cataliza un paso esencial en la biosíntesis del ergosterol.

#### **6.1.3. Efectos Farmacodinámicos (p. ej., subsecciones: resistencia, datos de susceptibilidad in vitro).**

Microbiología

Posaconazol ha demostrado, tanto in vitro como en infecciones clínicas, ser activo contra los siguientes microorganismos: Especies de *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. Níger*, *A. ustus*, *A. ochraceus*), especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*), *Cryptococo neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Histoplasma capsulatum*, *Pseudallescheria boydii* y especies de *Alternaria*, *exophiala*, *Fusarium*, *Ramichloridium*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Rhizopus*.

Posaconazol también ha demostrado actividad in vitro contra las siguientes levaduras y mohos: *Candida dubliniensis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. tropicales*, *C. zeylanoides*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*, *Cryptococcus laurentii*, *Kluyveromyces marxianus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Yarrowia lipolytica*, especies de *Pichia* y *Trichosporon*, *Aspergillus Sydowii*, *Bjerkandera adusta*, *Blastomyces dermatitidis*, *Epidermophyton floccosum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Scedosporium apiospermum*, *Psorothrix schenckii*, *Wangiella dermatitidis* y especies de *Absidia*, *apophysomyces*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Microsporum*, *Paecilomyces*, *Penicillium* y *Trichophyton*. Sin embargo, la seguridad y efectividad de posaconazol para el tratamiento de infecciones clínicas debido a estos microorganismos no ha sido establecida en estudios clínicos.

Posaconazol muestra actividad antimicótica de amplio espectro contra algunas levaduras y mohos que generalmente no responden a azoles o son resistentes a otros azoles:

- Especies de *Candida* (incluyendo *C. albicans* aislada resistente a fluconazol, voriconazol e itraconazol).
- *C. krusei* y *C. glabrata* las cuales son inherentemente menos susceptibles a fluconazol.
- *C. lusitaniae* que es inherentemente menos susceptible a amfotericina B

- *Aspergillus* (incluyendo cepas aisladas resistentes a fluconazol, voriconazol, itraconazol y amfotericina B).
- Organismos que no habían sido previamente relacionados como susceptibles a azoles como los zigomicetos (ej: especies de *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* and *Rhizomucor*).

*In vitro* Posaconazol muestra actividad antimicótica contra especies de:

- *Aspergillus*.
- Hongos dismórficos (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffe*,
- *Coccidioides immitis*).
- Algunas especies de *Candida*.

En modelos animales de infección, posaconazol fue activo contra una amplia variedad de infecciones micóticas causadas por levaduras o mohos. Sin embargo, no hubo correlación consistente entre la concentración mínima inhibitoria y la eficacia.

Las muestras para cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio relevantes (Incluyendo histopatología), deben obtenerse antes de la terapia para aislar e identificar el o los organismos causantes. La terapia podrá establecerse antes de que se conozcan los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles se debe ajustar el tratamiento antifúngico en consecuencia.

#### Resistencia a medicamentos

Las cepas de *C. albicans* resistentes al posaconazol no pudieron ser generadas en el laboratorio; los mutantes espontáneos de laboratorio de *Aspergillus fumigatus* que demostraron una disminución de la susceptibilidad al posaconazol aparecieron con una frecuencia de  $1 \times 10^{-8}$  hasta  $1 \times 10^{-9}$ . Las muestras clínicas aisladas de *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* que muestran disminución significativa de la

susceptibilidad al posaconazol son raras. En estos raros casos en donde se observó baja susceptibilidad al posaconazol, no hubo una correlación clara entre la disminución de la susceptibilidad y la falla clínica. El éxito clínico se ha observado en pacientes infectados con organismos resistentes a otros azoles; de acuerdo con estas observaciones, posaconazol fue activo in vitro contra muchas cepas de *Aspergillus* y de *Candida* que desarrollaron resistencia a otros azoles y/o a la anfotericina B. No se han establecido los puntos de ruptura del posaconazol para ningún hongo.

### COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS

Cuando combinaciones de posaconazol, ya sea con anfotericina B o caspofungina se probaron in vitro e in vivo había poco o ningún antagonismo y en algunos casos no había un efecto aditivo. La importancia clínica de estos resultados es desconocida.

## 6.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

### 6.2.1. Introducción General

Los hallazgos farmacocinéticos generales a través del programa clínico en ambos, voluntarios sanos y pacientes, fueron consistentes en que el posaconazol fue ligeramente absorbido y ligeramente eliminado con un volumen de distribución extenso.

La exposición después de la administración múltiple de tabletas recubiertas de liberación retardada de posaconazol (200 o 300 mg) una vez al día fue 1,3 veces más alta en voluntarios sanos que en pacientes.

La exposición a posaconazol tras la administración de 400 mg de suspensión oral dos veces al día fue ~ 3 veces mayor en voluntarios sanos que en pacientes, sin hallazgos adicionales de seguridad en las concentraciones más altas.

### 6.2.2. Absorción

Posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada es absorbido con una mediana de  $t_{\text{máx}}$  de 4 a 5 horas y exhibe una dosis proporcional a la farmacocinética después de administración única y múltiple de hasta 300 mg.

La disponibilidad absoluta de la tableta oral es de aproximadamente 54%. Posaconazol tabletas puede administrarse una vez al día después de una dosis de dos veces al día en el Día 1.

#### Efecto de los alimentos sobre la absorción oral en voluntarios sanos

Posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada se puede administrar con o sin alimentos.

#### **6.2.3. Distribución**

Después de la administración de la tableta, posaconazol tiene un volumen medio de distribución aparente de 394L (42%), fluctuando entre 294-583L entre los estudios en voluntarios sanos.

Posaconazol presenta alta unión a proteínas (>98.0%), predominantemente a albúmina sérica.

#### **6.2.4. Metabolismo**

Posaconazol no tiene ningún metabolito principal circulante y es improbable que sus concentraciones sean alteradas por los inhibidores de las enzimas del CYP450. De los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados glucurónidos de posaconazol con solo cantidades menores observadas de metabolitos oxidativos (mediados por CYP450). Los metabolitos excretados en orina y heces cuentan por aproximadamente el 17% de la dosis radiomarcada administrada.

#### **6.2.5. Excreción**

Posaconazol se elimina predominantemente en las heces (77% de la dosis radiomarcada) con el componente principal eliminado como el fármaco de origen (66% de la dosis radio marcada). La depuración renal es una vía de eliminación menor, con un 14% de la dosis radio marcada excretada en orina (<0.2% de la dosis radio marcada es el fármaco de origen).

La tableta recubierta de liberación retardada de posaconazol es eliminada con una vida media ( $t_{1/2}$ ) fluctuando entre 26 y 31 horas y una depuración media aparente fluctuando de 7.5 a 11 L/h.

#### **6.2.6. Poblaciones especiales**

##### Pediátrica

El uso de posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada en pacientes entre 13 y 17 años de edad esta soportado por evidencia adecuada que proviene de estudios bien controlados realizados para la suspensión oral de posaconazol.

Luego de la administración de 800 mg por día de la suspensión oral de posaconazol en dosis fraccionadas para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas, las concentraciones medias plasmáticas mínimas de 12 pacientes de 8 – 17 años de edad (776 ng/mL) fueron similares a las concentraciones de 194 pacientes de 18-64 años de edad (817 ng/mL). No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes pediátricos menores de 8 años de edad. Asimismo, en los estudios de profilaxis, la concentración media en estado de reposo de posaconazol promedio ( $C_{av}$ ) fue comparable en diez adolescentes (13-17 años de edad) en relación con el  $C_{av}$  obtenidos en adultos ( $\geq 18$  años de edad).

En un estudio de 136 pacientes pediátricos neutropénicos de 11 meses-17 años tratados con posaconazol suspensión oral, a dosis de hasta 18mg/kg/día dividido 3 veces al día, aproximadamente el 50% logró el objetivo pre-especificado (día 7  $C_{avg}$  entre 500 ng/mL-2500 ng/mL).

En general, la exposición tendió a ser más alta en los pacientes mayores (7 a <18 años) que en los pacientes más jóvenes (2 a <7 años).

##### Género

La farmacocinética de posaconazol es comparable en hombres y mujeres. No se requiere un ajuste de la dosis de Noxafil® basado en el género.

### Geriátricos

De los 230 pacientes tratados con posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada, 38 (17%) fueron mayores de 65 años de edad. La farmacocinética de las tabletas recubiertas de liberación retardada de posaconazol es comparable en sujetos jóvenes y ancianos. No se observaron diferencias en seguridad entre los pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes, por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes geriátricos.

### Raza

No hay suficientes datos entre diferentes razas con tabletas de posaconazol.

Los resultados de un estudio de dosis múltiples en voluntarios sanos (n = 56) indicaron que sólo hubo una ligera disminución (16%) en el AUC y la C<sub>máx</sub> de posaconazol suspensión oral en sujetos de raza negra con respecto a sujetos caucásicos, por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosis con base en la raza.

### Peso

El modelo farmacocinético de posaconazol sugiere que los pacientes que pesan más de 120 kg pueden tener una inferior exposición a posaconazol. Esto, por lo tanto, sugirió que se debe monitorear de cerca el progreso de las infecciones fúngicas en pacientes que pesan más de 120 kg.

### Insuficiencia renal

Tras la administración de dosis única, no hubo efecto de la insuficiencia renal leve y moderada (n = 18, Cl<sub>cr</sub> ≥ 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) sobre la farmacocinética de posaconazol, por lo tanto, no se requiere ajuste de

dosis. En sujetos con insuficiencia renal grave ( $n = 6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), la exposición de posaconazol fue muy variable (CV 96%) en comparación con la exposición en los otros grupos renales (<40% CV). Sin embargo, dado que posaconazol no se elimina significativamente por vía renal, no se espera un efecto de la insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda un ajuste de dosis. Posaconazol no se elimina por hemodiálisis. Debido a la variabilidad en la exposición, el progreso de infecciones fúngicas debe ser estrechamente monitoreado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Recomendaciones similares se aplican a las tabletas recubiertas de liberación retardada de posaconazol, sin embargo, un estudio específico no se ha llevado a cabo con tabletas recubiertas de liberación retardada de posaconazol.

#### Insuficiencia hepática

En un pequeño número de individuos estudiados ( $n = 12$ ) con insuficiencia hepática (Child-Pugh clase A, B o C), los valores  $C_{máx}$  generalmente disminuyeron con la severidad de la disfunción hepática (545, 414 y 347 ng /mL para los grupos de leve, moderada y severa, respectivamente), a pesar de que los valores de  $C_{máx}$  (promedio 508 ng /mL) para los sujetos normales fueron consistentes con estudios previos realizados en voluntarios sanos. Además, un aumento en la vida media también se asoció con una disminución de la función hepática (26,6, 35,3, y 46,1 horas para los grupos leve, moderada y grave, respectivamente), todos los grupos tuvieron valores de vida media más larga que los sujetos con la función hepática normal (22,1 horas). Debido a los limitados datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, ninguna recomendación de ajuste de dosis se puede realizar.

Recomendaciones similares se aplican a las tabletas recubiertas de liberación retardada de posaconazol, sin embargo, un estudio específico

no se ha llevado a cabo con tabletas recubiertas de liberación retardada de posaconazol.

## 7. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 7.1 Carcinogénesis, Mutagénesis

Al igual que con los otros agentes antifúngicos azoles, se observaron efectos relacionados con la inhibición de la síntesis de la hormona esteroidea en estudios de toxicidad de dosis repetida con posaconazol. Efectos supresores adrenales se observaron en estudios de toxicidad en ratas y perros en exposiciones iguales o superiores a las obtenidas en las dosis terapéuticas en humanos.

Estudios de reproducción y desarrollo peri- y posnatales se realizaron en ratas. En exposiciones inferiores a las obtenidas en dosis terapéuticas en humanos, posaconazol causó variaciones y malformaciones esqueléticas, distocia, aumento en la duración de la gestación, reducción en el tamaño medio de la camada y viabilidad posnatal. En conejos, posaconazol fue embriotóxico en exposiciones superiores a las obtenidas en dosis terapéuticas. Al igual que con otros agentes antifúngicos azoles, se consideró que estos efectos en la reproducción se deben a un efecto relacionado con el tratamiento en la esteroidogénesis.

Posaconazol no fue genotóxico en los estudios *in vitro* e *in vivo*. Los estudios de carcinogenicidad no revelaron riesgos especiales para humanos.

## 8. ESTUDIOS CLÍNICOS

### Farmacocinética y seguridad del posaconazol tabletas en pacientes

El estudio 5615 fue un estudio no comparativo, multicéntrico realizado para evaluar las propiedades farmacocinéticas, seguridad y tolerabilidad de posaconazol tableta. El estudio 5615 se realizó en una población de pacientes similar a la estudiada previamente en el programa clínico pivotal de posaconazol suspensión oral. Los datos farmacocinéticos y de seguridad

del estudio 5615 se vincularon con los datos existentes (incluyendo los datos de eficacia) de la suspensión oral.

El estudio 5615 enroló un total de 230 sujetos. La parte 1 del estudio se diseñó para seleccionar una dosis para investigación adicional en la parte 2, después de evaluar primero la farmacocinética, seguridad, y tolerabilidad en una población de pacientes neutropénicos en alto riesgo de una infección fúngica. La parte 2 del estudio se diseñó para evaluar el posaconazol tableta en una población de pacientes más diversa, y confirmar la exposición de posaconazol tableta en otros sujetos en riesgo de una infección fúngica. Posaconazol tableta se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos tanto en la parte 1 como 2 del estudio.

La población de sujetos para la parte 1 incluyó sujetos con leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) que recibieron quimioterapia recientemente y desarrollaron o se anticipa que desarrollen neutropenia de importancia. Se evaluaron dos grupos diferentes de dosis en la parte 1: 200 mg dos veces al día en el día 1, seguido por 200 mg una vez al día de ahí en adelante (parte 1A) y 300 mg dos veces en el día 1, seguido por 300 mg una vez al día de ahí en adelante (parte 1B).

La población de sujetos en la parte 2 incluyó: 1) pacientes con LMA o SMD que recibieron quimioterapia recientemente y desarrollaron o se anticipa que desarrollen neutropenia de importancia, o 2) pacientes que se sometieron a HSCT y estaban recibiendo terapia inmunosupresora para la prevención o tratamiento de GVHD. Estos tipos de pacientes han sido estudiados anteriormente en un estudio pivotal controlado de posaconazol suspensión oral. Basado en los resultados farmacocinéticos y de seguridad de la parte 1, todos los sujetos en la parte 2 recibieron 300 mg dos veces al día en el día 1, seguido por 300 mg una vez al día.

La población total de sujetos tenía una edad media de 51 años (rango = 19-78 años), el 93% eran blancos, la principal etnia no era hispanica o latina (84%), y el 62% de sexo masculino. El estudio trató 110 (48%) sujetos con LMA (diagnóstico nuevo), 20 (9%) sujetos con LMA (primera recaída), 9 (4%) sujetos con SMD, y 91 (40%) sujetos con HSCT, como las enfermedades primarias al ingreso del estudio.

Muestras para farmacocinética (PK) en serie se recolectaron en el día 1 y en estado estable en el día 8 para todos los sujetos de la parte 1 y un subconjunto de sujetos de la parte 2. Este análisis PK en serie demostró que el 90% de los sujetos tratados con la dosis de 300 mg una vez al día alcanzaron una Cav en estado estable entre 500-2500ng/mL. [Cav fue la concentración promedio de posaconazol en estado estable, calculado como AUC/intervalo de dosis (24 horas)]. Los sujetos con LMA/SMD con neutropenia después de la quimioterapia o sujetos de HSCT que recibieron terapia inmunosupresora para prevenir o tratar GVHD que recibieron 300mg una vez al día alcanzaron una Cav media en estado estable de 1580ng/mL. Los hallazgos PK del estudio pivotal (estudio 5615) respaldan una dosis diaria de 300mg de posaconazol tableta para uso en profilaxis.

#### Farmacocinética y seguridad del posaconazol suspensión oral en pacientes

##### Aspergilosis invasiva

Eficacia en pacientes con enfermedad refractaria o intolerancia a la terapia anterior: La eficacia y beneficio de supervivencia del posaconazol oral para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina B (incluyendo formulaciones liposomales) o itraconazol o en pacientes que fueron intolerantes a estos productos medicinales se demostraron en 107 pacientes enrolados en un estudio de terapia salvaje. A los pacientes se les administró posaconazol suspensión oral 800 mg/día en dosis divididas. La mayoría de los pacientes estaban severamente inmunocomprometidos con condiciones subyacentes como malignidades hematológicas, incluyendo trasplante de médula ósea; trasplante de órgano sólido; tumores sólidos y/o SIDA. Un panel experto independiente revisó todos los datos, incluyendo el diagnóstico de aspergilosis invasiva, refractariedad e intolerancia a la terapia previa, y desenlace clínico en una manera paralela y a ciegas con un grupo de control externo de 86 pacientes tratados con terapia estándar en general al mismo tiempo y en los mismos centros como los pacientes enrolados en el estudio de posaconazol. El éxito se definió como la resolución completa

(respuesta completa) o mejoría clínicamente significativa (respuesta parcial) de todos los signos, síntomas y hallazgos radiográficos atribuibles a la infección fúngica. Enfermedad estable, no progresiva y falla se consideraron como no exitosos. La mayoría de casos de aspergilosis fueron considerados refractarios tanto en el grupo de posaconazol (88 %) como el grupo de control externo (79 %).

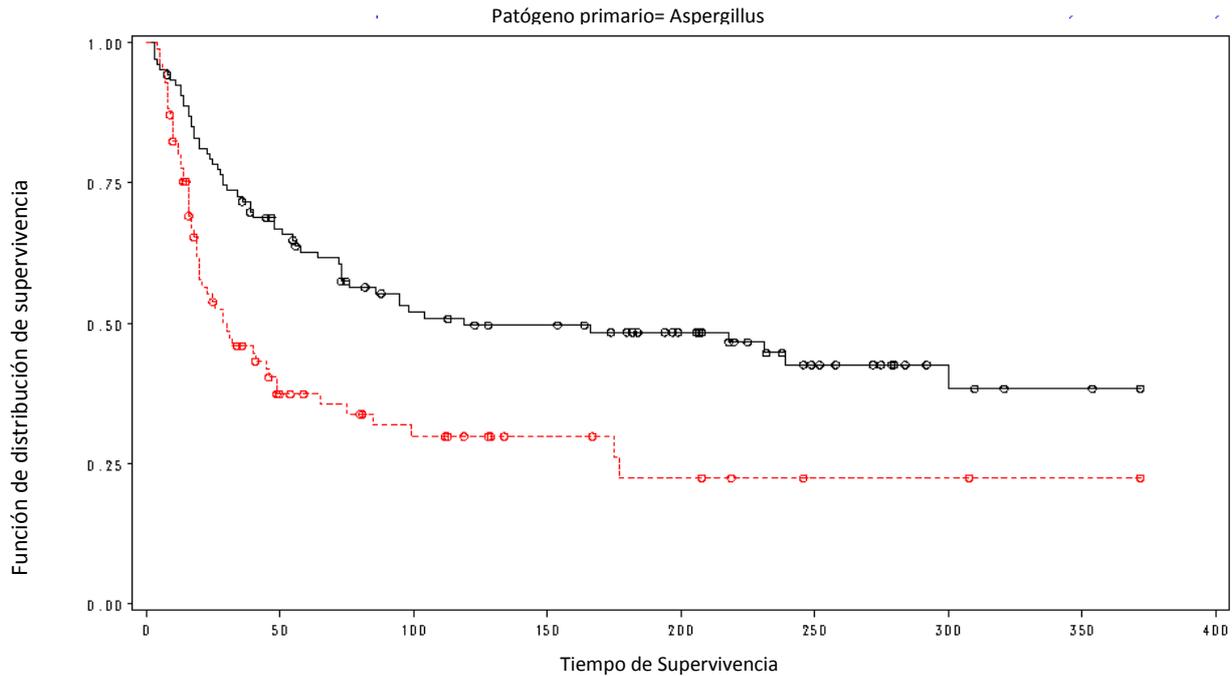
Según se muestra en la **Tabla 3**, se observó una respuesta global exitosa al final del tratamiento en el 42% de los pacientes tratados con posaconazol comparado con el 26% del grupo externo (P=0,006).

**Tabla 3:** Eficacia general de Posaconazol al Final del Tratamiento para la Aspergilosis Invasiva en Comparación con un Grupo de Control Externo

	POSACONAZOL SUSPENSIÓN ORAL	GRUPO CONTROL EXTERNO	DE
Respuesta general	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)	
	ÍNDICE DE PROBABILIDAD 4,06 (IC 95 %: 1,50, 11,04) P=0,006		
<b>Supervivencia en el día 365</b>	<b>(38 %)</b>	<b>(22 %)</b>	
<b>Éxito por especie</b>			
Todos micológicamente confirmados	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)	
<i>Aspergillus spp.*</i>			
<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 %)	

\* Incluye otras especies menos comunes o especies desconocidas

Se observó el beneficio de supervivencia de posaconazol comparado con el tratamiento estándar según se muestra en la **Figura 2** (p<0,001).



(línea sólida=curva de supervivencia de posaconazol; línea punteada=curva de supervivencia de otra terapia salvaje). Todos los eventos de no muerte se consideraron censurados.

**FIGURA 2:** Análisis Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia para los sujetos con patógeno primario *Aspergillus*

### Otros patógenos fúngicos serios

Posaconazol suspensión oral ha demostrado ser efectivo contra estos otros patógenos cuando otra terapia ha sido ineficaz o cuando el paciente ha desarrollado intolerancia a la terapia previa:

**Candida:** 11 de 23 pacientes respondieron a posaconazol suspensión oral. De los respondedores, 5 eran pacientes infectados por VIH con enfermedad esofágica y 4 eran pacientes con candidemia. Además, se observó un desenlace exitoso en especies no *albicans* resistentes al fluconazol en 4/5 casos con infección por *C.krusei*.

**Zigomicosis:** Se observaron respuestas exitosas a la terapia con posaconazol suspensión oral en 7/13 de los pacientes con infecciones por zygomycetes. Los sitios de infección incluyeron los senos paranasales, pulmón y piel. La mayoría de los pacientes tenían malignidades hematológicas subyacentes, la mitad de las cuales requirieron trasplante de médula ósea. La mitad de los pacientes se enrolaron con intolerancia a la terapia previa y la otra mitad como resultado de una enfermedad refractaria a la terapia previa. Se observó que tres pacientes tenían enfermedad diseminada, uno de los cuales tuvo un desenlace exitoso después de la falla de la terapia con anfotericina B.

*Fusarium spp.*: 11 de los 24 pacientes se trataron exitosamente con posaconazol suspensión oral. 4 de los respondedores tenían enfermedad diseminada y un paciente tenía enfermedad localizada en el ojo; el resto tenía una serie de sitios de infección. 7 de los 24 pacientes tenían neutropenia profunda al inicio. Además, 3/5 pacientes con infección debido a *F. solani*, el cual es típicamente resistente a la mayoría de los agentes antifúngicos, se trataron de manera exitosa.

*Criptococos*: 15 de 31 pacientes se trataron exitosamente con posaconazol suspensión oral. La mayoría de los pacientes tenían infección por VIH con meningitis criptocócica refractaria.

*Cromoblastomycosis/micetoma*: 9 de 11 pacientes se trataron exitosamente con posaconazol suspensión oral. 5 de estos pacientes tenían cromoblastomycosis causada por *Fonsecaea pedrosoi* y 4 tenían micetoma, debido principalmente a las especies *Madurella*.

#### *Coccidioidomycosis*

La eficacia del posaconazol en el tratamiento primario de la coccidioidomycosis no meníngea se demostró en 15 pacientes evaluables clínicamente enrolados en un estudio abierto, no comparativo para recibir posaconazol 400mg diarios por 6 meses. La mayoría de los pacientes de lo contrario eran sanos y tenían infecciones en una serie de sitios. Una respuesta satisfactoria (definida como una mejoría de al menos 50% en la puntuación de cocos según se define por el grupo de estudio de coccidioidomycosis BAMSG) se observó en 12 de 15 pacientes (80 %) después de un promedio de 4 meses de tratamiento con posaconazol. En un estudio abierto, no comparativo diferente, la seguridad y eficacia de posaconazol 400 mg dos veces al día se evaluaron en 16 pacientes con infección por coccidioidomycosis refractaria al tratamiento estándar. La mayoría habían sido tratados con anfotericina B (incluyendo formulaciones lipídicas) y/o con itraconazol o fluconazol durante meses a años previo al tratamiento con posaconazol. Al final del tratamiento con posaconazol, una respuesta satisfactoria (resolución completa o parcial de los signos y síntomas presentes al inicio) según se determinó por un panel independiente se alcanzó para 11/16 (69 %) de los pacientes. Un paciente con enfermedad del SNC que falló con la terapia de fluconazol tuvo un desenlace exitoso después de 12 meses de terapia con posaconazol.

#### *Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas (IFIs) (estudios 316 y 1899)*

Dos estudios grandes, aleatorizados, controlados se realizaron utilizando posaconazol suspensión oral como profilaxis para la prevención de IFIs entre pacientes en alto riesgo.

El estudio 316 fue uno aleatorizado, doble ciego que comparó posaconazol suspensión oral (200 mg tres veces al día) con fluconazol cápsulas (400 mg una vez al día) como profilaxis contra infecciones fúngicas invasivas en receptores de HCT alogénicos con enfermedad de injerto contra huésped

(GVHD). El punto final de eficacia primario fue la incidencia de IFIs comprobadas/probables a las 16 semanas después de la asignación aleatoria según se determinó por un panel experto externo, independiente y a ciegas. Un punto final secundario clave fue la incidencia de IFIs comprobadas/probables durante el periodo de tratamiento (primera dosis hasta la última dosis del medicamento del estudio + 7 días). La duración media de la terapia fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (80 días, posaconazol; 77 días, fluconazol).

El estudio 1899 fue un estudio aleatorizado, con evaluador a ciegas que comparó posaconazol suspensión oral (200 mg tres veces al día) con fluconazol suspensión (400 mg una vez al día) o itraconazol solución (200 mg dos veces al día) como profilaxis contra IFIs en pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica para la leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico. El punto final de eficacia primario fue la incidencia de IFIs comprobadas/probables determinados por un panel experto externo, independiente y a ciegas durante el periodo de tratamiento. Un punto final secundario clave fue la incidencia de IFIs comprobadas/probables a los 100 días después de la asignación aleatoria. La duración media de la terapia fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (29 días, posaconazol; 25 días, fluconazol/itraconazol).

En ambos estudios de profilaxis, la aspergilosis fue la infección intercurrente más común. Se presentaron significativamente menos infecciones intercurrentes por *Aspergillus* en pacientes que recibieron profilaxis con posaconazol cuando se compararon con los pacientes de control que recibieron fluconazol o itraconazol. Ver **Tabla 4** para los resultados de ambos estudios.

**Tabla 4:** Resultados de los estudios clínicos en profilaxis de infecciones fúngicas invasivas.

Estudio	Posaconazol suspensión oral	Control <sup>a</sup>	Valor P
<b>Proporción (%) de pacientes con IFIs comprobadas/probables</b>			
<b>Periodo de tratamiento<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Periodo de tiempo fijo<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740
<b>Proporción (%) de pacientes con aspergilosis comprobada/probable</b>			
<b>Periodo de tratamiento<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)	0,0001
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)	0,0013

Periodo de tiempo fijo <sup>c</sup>			
1899 <sup>d</sup>	4 /304 (1)	26 /298 (9)	< 0,0001
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)	0,0059

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

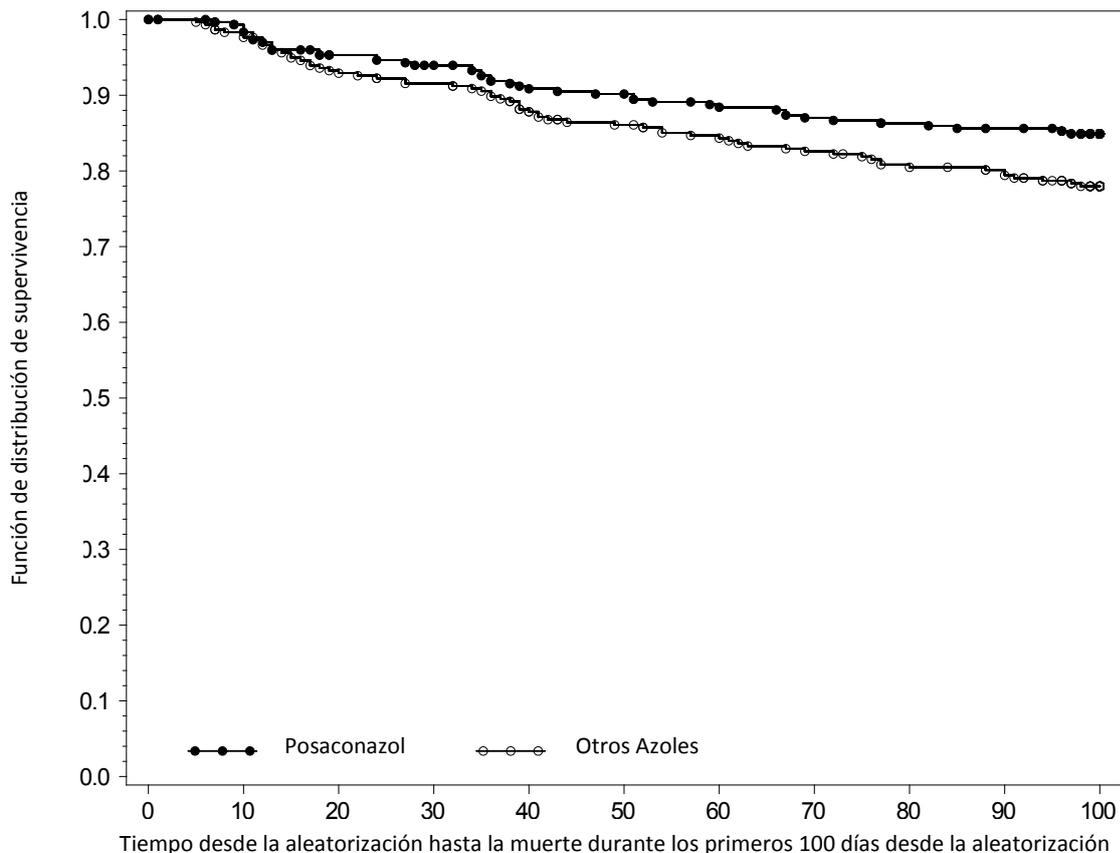
b: En 1899, este fue el periodo desde la asignación aleatoria hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días; en 316, fue el periodo desde la primera dosis hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días.

c: En 1899, este fue el periodo desde la asignación aleatoria hasta los 100 días después de la asignación aleatoria; en 316, fue el periodo desde el día inicial hasta los 111 días después del inicio.

d: Todos los aleatorizados

e: Todos los tratados

En el estudio 1899, se observó una disminución significativa en mortalidad por todas las causas a favor del posaconazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %)  $p=0,048$ ]. Basado en los cálculos de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia hasta el día 100 después de la asignación aleatoria, fue significativamente más alta para los receptores de posaconazol; este beneficio de supervivencia se demostró cuando el análisis consideró todas las causas de muerte ( $P=0,0354$ ) (**Figura 3**) como también las muertes relacionadas con IFI ( $P=0,0209$ ).



**Figura 3:** Mortalidad por todas las causas en el estudio 1899 (POS vs FLU/ITZ;  $P=0,0354$ )

En el estudio 316, la mortalidad general fue similar (POS, 25 %; FLU, 28 %); sin embargo, la proporción de muertes relacionadas con IFI fue significativamente inferior en el grupo POS (4/301) en comparación con el grupo FLU (12/299; P= 0,0413).

## **9. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### PRESENTACIÓN

Noxafil® tabletas recubiertas de liberación retardada por 100 mg. (Reg. No. INVIMA 2015 M-0015948). Caja por 24 Tabletas.

## **10. FECHA DE REVISIÓN DEL DOCUMENTO**

Este documento fue revisado por última vez en Marzo de 2019.

17-11-2020