

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Noxafil 100 mg comprimidos gastroresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastroresistente contiene 100 mg de posaconazol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastroresistente (comprimido)

Comprimido recubierto de color amarillo, con forma de cápsula, de 17,5 mm de longitud, marcado con los dígitos "100" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Los comprimidos gastroresistentes de Noxafil están indicados en adultos, en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver secciones 4.2 y 5.1):

- aspergilosis invasora

Los comprimidos gastroresistentes de Noxafil están indicados en pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad que pesen más de 40 kg y en adultos, en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver secciones 4.2 y 5.1):

- aspergilosis invasora en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos;
- fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, o en pacientes que son intolerantes a amfotericina B;
- cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a itraconazol;
- coccidioidomicosis en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos.

La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después de un mínimo de 7 días de dosis terapéuticas previas de terapia antifúngica eficaz.

Los comprimidos gastroresistentes de Noxafil están también indicados en la profilaxis de infecciones fúngicas invasoras en los siguientes pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad que pesen más de 40 kg y en adultos (ver secciones 4.2 y 5.1):

- pacientes que estén recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mielógena aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD), que se espera que desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras;
- receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras.

Consultar la ficha técnica de Noxafil suspensión oral para su uso en la candidiasis orofaríngea.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el manejo de infecciones fúngicas o

en tratamiento de apoyo de pacientes de alto riesgo para los que está indicado posaconazol como profilaxis.

No se permite el uso indistinto entre Noxafil comprimidos y Noxafil suspensión oral

El comprimido no se debe usar indistintamente con la suspensión oral, debido a las diferencias existentes entre estas dos formulaciones en cuanto a la frecuencia de dosificación, la administración con la comida y la concentración plasmática alcanzada del medicamento. Por tanto, seguir las recomendaciones de dosis específicas para cada formulación.

Posología

Noxafil también está disponible como suspensión oral de 40 mg/ml, como concentrado para solución para perfusión de 300 mg y como polvo gastroresistente y disolvente para suspensión oral de 300 mg. Los comprimidos de Noxafil generalmente proporcionan exposiciones plasmáticas al medicamento mayores que Noxafil suspensión oral, tanto en presencia de alimentos como en ayunas. Por tanto, los comprimidos son la formulación preferida para optimizar las concentraciones plasmáticas.

La dosis recomendada en pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad que pesen más de 40 kg y en adultos se presenta en la Tabla 1.

Noxafil polvo gastroresistente y disolvente para suspensión oral se recomienda para uso oral en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores que pesen 40 kg o menos. Consultar la ficha técnica del polvo gastroresistente y disolvente para suspensión oral para información adicional de dosificación.

Tabla 1. Dosis recomendada en pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad que pesen más de 40 kg y en adultos, en función de la indicación

Indicación	Dosis y duración de la terapia (Ver sección 5.2)
Tratamiento de la aspergilosis invasora (sólo para adultos)	Dosis de "carga" de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg o 300 mg de concentrado para solución para perfusión) dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg (tres comprimidos de 100 mg o 300 mg de concentrado para solución para perfusión) una vez al día. Cada dosis de comprimido se puede tomar con independencia de la ingesta de alimentos. La duración total recomendada de tratamiento es de 6 - 12 semanas. El cambio entre la administración intravenosa y la oral es apropiado cuando esté clínicamente indicado.
Infecciones fúngicas invasoras (IFI) refractarias/pacientes con IFI intolerantes al tratamiento de 1ª línea	Dosis de "carga" de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) una vez al día. Cada dosis se puede tomar con independencia de la ingesta de alimentos. La duración del tratamiento se debe basar en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.

Indicación	Dosis y duración de la terapia (Ver sección 5.2)
Profilaxis de infecciones fúngicas invasoras	Dosis de "carga" de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) una vez al día. Cada dosis se puede tomar con independencia de la ingesta de alimentos. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión. En pacientes con leucemia mielógena aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis con Noxafil se debe empezar varios días antes de la fecha prevista de la aparición de la neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos supere 500 células por mm ³ .

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se espera un efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Los datos del efecto de la insuficiencia hepática (que incluyen hepatopatía crónica de clase C en la clasificación de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de posaconazol, aunque limitados, demuestran un aumento en la exposición plasmática comparado con sujetos con función hepática normal, pero no indican que sea necesario el ajuste de la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2). Se recomienda tener precaución debido a la posibilidad de mayor exposición plasmática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de posaconazol en niños menores de 2 años. No se dispone de datos clínicos.

Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos gastroresistentes de Noxafil se pueden tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben triturar, masticar ni romper.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración concomitante con alcaloides del ergot (ver sección 4.5).

Administración concomitante con los sustratos del CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisaprida, pimoizida, halofantrina o quinidina, dado que esto puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a una prolongación del intervalo QTc y raros casos de torsades de pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).

Administración concomitante con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa simvastatina, lovastatina y atorvastatina (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

No hay información relativa a la sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antifúngicos azólicos. Posaconazol se debe prescribir con precaución a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática

Se han notificado reacciones hepáticas (por ejemplo elevaciones, de leves a moderadas, de ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y/o hepatitis clínica) durante el tratamiento con posaconazol. En general, las pruebas de función hepática elevadas fueron reversibles al suspender el tratamiento y, en algunos casos, estas pruebas se normalizaron sin la interrupción del tratamiento. Raramente se han notificado reacciones hepáticas más graves con fallecimiento.

Posaconazol se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a la limitada experiencia clínica y la posibilidad de que los niveles de posaconazol en plasma puedan ser superiores en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Monitorización de la función hepática

Las pruebas de la función hepática se deben evaluar al inicio del tratamiento con posaconazol y durante el transcurso del mismo. Los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con posaconazol se deben controlar de forma rutinaria para vigilar el desarrollo de un daño hepático más grave. La atención al paciente debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (particularmente, pruebas de función hepática y de bilirrubina). Debe considerarse la suspensión de posaconazol si los signos y síntomas clínicos indican desarrollo de una hepatopatía.

Prolongación del intervalo QTc

Algunos azoles se han relacionado con una prolongación del intervalo QTc. Posaconazol no se debe administrar con medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 y que prolonguen el intervalo QTc (ver secciones 4.3 y 4.5). Posaconazol se debe administrar con precaución a pacientes con dolencias proarrítmicas tales como:

- prolongación congénita o adquirida del intervalo QTc
- cardiomiopatía, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca
- bradicardia sinusal
- arritmias sintomáticas preexistentes
- uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc (distintos a los mencionados en la sección 4.3).

Los desequilibrios electrolíticos, especialmente aquéllos que afectan a los niveles de potasio, de magnesio o de calcio, se deben monitorizar y corregir según sea necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Interacciones farmacológicas

Posaconazol es un inhibidor del CYP3A4 y sólo se debe utilizar bajo circunstancias específicas durante el tratamiento con otros medicamentos que se metabolizan por el CYP3A4 (ver sección 4.5).

Midazolam y otras benzodiazepinas

Debido al riesgo de sedación prolongada y posible depresión respiratoria, solamente se debe considerar la administración concomitante de posaconazol con cualquier benzodiazepina metabolizada por CYP3A4 (por ejemplo midazolam, triazolam, alprazolam) si es claramente necesario. Se debe considerar ajustar la dosis de benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4 (ver sección 4.5).

Toxicidad de vincristina

La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociada con neurotoxicidad y otras reacciones adversas graves, incluyendo crisis, neuropatía periférica, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética e íleo paralítico. Reservar los antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, para pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, y no tienen opciones de tratamiento antifúngico alternativo (ver sección 4.5).

Antibacterianos de rifamicina (rifampicina, rifabutina), ciertos anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona) y efavirenz.

Las concentraciones de posaconazol se pueden reducir de forma significativa con la combinación; por lo tanto, el uso concomitante con posaconazol se debe evitar salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo (ver sección 4.5).

Exposición plasmática

Las concentraciones plasmáticas de posaconazol son generalmente más altas después de la administración de los comprimidos de posaconazol que las que se obtienen con la suspensión oral de posaconazol. Después de la administración de comprimidos de posaconazol las concentraciones plasmáticas de posaconazol pueden aumentar en algunos pacientes con el paso del tiempo (ver sección 5.2).

Disfunción gastrointestinal

Hay limitados datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción gastrointestinal grave (como diarrea grave). Los pacientes con diarrea grave o vómitos se deben controlar estrechamente por infecciones fúngicas intercurrentes.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol

Posaconazol se metaboliza mediante glucuronidación con UDP (enzimas de fase 2) y es un sustrato para la salida de la p-glucoproteína (P-gp) *in vitro*. Por lo tanto, los inhibidores (por ejemplo verapamilo, ciclosporina, quinidina, claritromicina, eritromicina, etc.) o los inductores (por ejemplo rifampicina, rifabutina, ciertos anticonvulsivantes, etc.) de estas vías de aclaramiento pueden aumentar o disminuir respectivamente las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

Rifabutina

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ (concentración plasmática máxima) y el AUC (área bajo la curva temporal de concentración plasmática) de posaconazol al 57 % y 51 %, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina e inductores similares (por ejemplo rifampicina) se debe evitar salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Véase también más abajo lo que se refiere al efecto de posaconazol sobre los niveles plasmáticos de rifabutina.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol en un 45 % y un 50 %, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol con efavirenz salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Fosamprenavir

La combinación de fosamprenavir con posaconazol puede conducir a una disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, es recomendable una monitorización estrecha de infecciones fúngicas intercurrentes. La administración de dosis repetidas de fosamprenavir (700 mg dos veces al día durante 10 días) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol suspensión oral (200 mg una vez al día en el primer día, 200 mg dos veces al día en el segundo día y después 400 mg dos veces al día durante 8 días) en un 21 % y 23 %, respectivamente. Se desconoce el efecto de posaconazol en los niveles de fosamprenavir cuando se administra fosamprenavir con ritonavir.

Fenitoína

Fenitoína (200 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol en un 41 % y un 50 %, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol con fenitoína e inductores

similares (por ejemplo carbamazepina, fenobarbital, primidona), salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Antagonistas del receptor H₂ e inhibidores de la bomba de protones

No se han observado efectos clínicamente relevantes cuando los comprimidos de posaconazol se usan de forma concomitante con antiácidos, antagonistas del receptor H₂ e inhibidores de la bomba de protones. No es necesario el ajuste de dosis de los comprimidos de posaconazol cuando se usan de forma concomitante con antiácidos, antagonistas del receptor H₂ e inhibidores de la bomba de protones.

Efectos de posaconazol sobre otros medicamentos

Posaconazol es un potente inhibidor del CYP3A4. La administración concomitante de posaconazol con sustratos de CYP3A4 puede causar aumentos importantes en la exposición a sustratos de CYP3A4 tal y como se ejemplifica con los efectos de tacrolimus, sirolimus, atazanavir y midazolam incluidos más abajo. Se recomienda precaución durante la administración concomitante de posaconazol con sustratos de CYP3A4 administrados por vía intravenosa y es posible que se tenga que reducir la dosis del sustrato de CYP3A4. Si posaconazol se utiliza de forma concomitante con sustratos de CYP3A4 que se administran por vía oral y para los que un aumento en sus concentraciones plasmáticas puede estar asociado con reacciones adversas inaceptables, se deben monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas del sustrato de CYP3A4 y/o las reacciones adversas y se debe ajustar la dosis según sea necesario. Varios de los estudios de interacción se llevaron a cabo en voluntarios sanos en los que se observó una mayor exposición a posaconazol en comparación con pacientes a los que se les administró la misma dosis. El efecto de posaconazol sobre sustratos de CYP3A4 en pacientes puede ser algo más bajo que el observado en voluntarios sanos y se espera que sea variable entre pacientes debido a la diferente exposición a posaconazol. El efecto de la administración concomitante con posaconazol sobre los niveles plasmáticos de los sustratos de CYP3A4 puede ser también variable en un mismo paciente.

Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina y quinidina (sustratos del CYP3A4)

La administración concomitante de posaconazol y terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina está contraindicada. La administración concomitante puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, con una prolongación del intervalo QTc y raros casos de torsades de pointes (ver sección 4.3).

Alcaloides del ergot

Posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), que pueden dar lugar a ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada (ver sección 4.3).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través del CYP3A4 (por ejemplo simvastatina, lovastatina y atorvastatina)

Posaconazol puede aumentar considerablemente los niveles plasmáticos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados a través del CYP3A4. Se debe interrumpir el tratamiento con estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa durante el tratamiento con posaconazol, ya que niveles altos se han relacionado con rabdomiólisis (ver sección 4.3).

Alcaloides de la vinca

Muchos de los 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 asociada con reacciones adversas graves (ver sección 4.4). Posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca, que pueden dar lugar a neurotoxicidad y otras reacciones adversas graves. Por tanto, reservar los antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, para pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, y no tienen opciones de tratamiento antifúngico alternativo.

Rifabutin

Posaconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de rifabutin en un 31 % y un 72 %, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol y rifabutin, salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo (ver también más arriba lo que se refiere al efecto de rifabutin sobre los niveles plasmáticos de posaconazol). Si se administran de forma concomitante estos medicamentos, se recomienda una cuidadosa monitorización de los recuentos sanguíneos totales y de las reacciones adversas relacionadas con un aumento de los niveles de rifabutin (por ejemplo uveítis).

Sirolimus

La administración de dosis repetidas de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día durante 16 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de sirolimus (2 mg dosis única) una media de 6,7 veces y 8,9 veces (intervalo de 3,1 a 17,5 veces), respectivamente, en sujetos sanos. Se desconoce el efecto de posaconazol sobre sirolimus en pacientes, pero se espera que sea variable debido a la variable exposición de posaconazol. No se recomienda la administración concomitante de posaconazol con sirolimus y se debe evitar cuando sea posible. Si se considera que la administración concomitante es inevitable, entonces se recomienda que se reduzca en gran medida la dosis de sirolimus en el momento del inicio del tratamiento con posaconazol y que se haga una monitorización muy frecuente de las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre. Las concentraciones de sirolimus se deben medir al inicio, durante la administración concomitante y en el momento de interrupción del tratamiento con posaconazol, ajustando la dosis de sirolimus según sea necesario. Se debe tener en cuenta que la relación entre la concentración mínima y el AUC de sirolimus varía durante la administración concomitante de posaconazol. Por consiguiente, las concentraciones mínimas de sirolimus que están dentro del intervalo terapéutico habitual pueden producir niveles subterapéuticos. Por lo tanto, se deben identificar las concentraciones mínimas que están en el límite superior del intervalo terapéutico habitual y se debe prestar atención especial a los signos y síntomas clínicos, parámetros de laboratorio y biopsias tisulares.

Ciclosporina

En pacientes con trasplante cardíaco con dosis estables de ciclosporina, 200 mg de posaconazol suspensión oral una vez al día aumentaron las concentraciones de ciclosporina, lo que requirió reducciones de la dosis. En los estudios de eficacia clínica se notificaron casos de niveles elevados de ciclosporina que dieron lugar a reacciones adversas graves, como nefrotoxicidad y un caso con desenlace fatal de leucoencefalopatía. Al iniciar el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo ciclosporina, se debe reducir la dosis de ciclosporina (por ejemplo a aproximadamente tres cuartos de la dosis actual). A partir de entonces se deben controlar cuidadosamente los niveles sanguíneos de ciclosporina durante la administración concomitante y al suspender el tratamiento con posaconazol y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según sea necesario.

Tacrolimus

Posaconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de tacrolimus (dosis única de 0,05 mg/kg de peso corporal) en un 121 % y un 358 %, respectivamente. En los estudios de eficacia clínica se comunicaron interacciones clínicamente significativas que dieron lugar a la hospitalización y/o a la suspensión de posaconazol. Al comenzar un tratamiento con posaconazol en pacientes que ya están recibiendo tacrolimus, la dosis de tacrolimus se debe reducir (por ejemplo a aproximadamente un tercio de la dosis actual). Posteriormente se deben controlar cuidadosamente los niveles sanguíneos de tacrolimus durante la administración concomitante, y al suspender posaconazol, y la dosis de tacrolimus se debe ajustar según sea necesario.

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. Después de la administración concomitante de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día) con atazanavir (300 mg una vez al día) durante 7 días en sujetos sanos, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de atazanavir aumentaron una media de 2,6 y 3,7 veces (intervalo de 1,2 a 26 veces), respectivamente. Después de la administración concomitante de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día) con atazanavir y ritonavir (300/100 mg una vez al día) durante 7 días en sujetos sanos la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de atazanavir

aumentaron una media de 1,5 y 2,5 veces (intervalo de 0,9 a 4,1 veces), respectivamente. La adición de posaconazol al tratamiento con atazanavir o con atazanavir más ritonavir se asoció con aumentos de los niveles plasmáticos de bilirrubina. Se recomienda la monitorización frecuente de reacciones adversas y toxicidad relacionadas con agentes antirretrovirales que son sustratos de CYP3A4 durante la administración concomitante con posaconazol.

Midazolam y otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4

En un estudio en voluntarios sanos, posaconazol suspensión oral (200 mg una vez al día durante 10 días) aumentó la exposición (AUC) de midazolam intravenoso (0,05 mg/kg) en un 83 %. En otro estudio en voluntarios sanos, la administración de dosis repetidas de posaconazol suspensión oral (200 mg dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de midazolam intravenoso (0,4 mg dosis única) en una media de 1,3 y 4,6 veces (intervalo de 1,7 a 6,4 veces), respectivamente; posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día durante 7 días aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de midazolam intravenoso en 1,6 y 6,2 veces (intervalo de 1,6 a 7,6 veces), respectivamente. Ambas dosis de posaconazol aumentaron la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de midazolam oral (2 mg dosis única oral) en 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Además, posaconazol suspensión oral (200 mg o 400 mg) prolongó la media de la semivida terminal de midazolam desde aproximadamente 3-4 horas hasta 8-10 horas durante la administración concomitante.

Debido al riesgo de sedación prolongada se recomienda que se considere ajustar la dosis cuando posaconazol se administra de forma concomitante con cualquier benzodiazepina que se metaboliza mediante CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, triazolam, alprazolam) (ver sección 4.4).

Bloqueantes de los canales de calcio metabolizados a través del CYP3A4 (por ejemplo diltiazem, verapamilo, nifedipino, nisoldipino)

Se recomienda una monitorización frecuente para vigilar las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con los bloqueantes de los canales de calcio durante la administración concomitante con posaconazol. Puede requerirse un ajuste de la dosis de los bloqueantes de los canales de calcio.

Digoxina

La administración de otros azoles se ha relacionado con aumentos en los niveles de digoxina. Por lo tanto, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de digoxina y es necesario monitorizar los niveles de digoxina cuando se inicie o se suspenda un tratamiento con posaconazol.

Sulfonilureas

Las concentraciones de glucosa disminuyeron en algunos voluntarios sanos cuando se administró de forma concomitante glipizida con posaconazol. Se recomienda la monitorización de las concentraciones de glucosa en pacientes diabéticos.

Ácido transretinoico (ATRA) o tretinoína

Dado que ATRA se metaboliza por las enzimas hepáticas del CYP450, en particular la CYP3A4, la administración concomitante con posaconazol, que es un potente inhibidor de la CYP3A4, puede llevar a una mayor exposición a tretinoína dando lugar a una mayor toxicidad (sobre todo hipercalcemia). Se deben monitorizar los niveles de calcio en el suero y, si es necesario, se deben considerar ajustes apropiados de la dosis de tretinoína durante el tratamiento con posaconazol y durante los días posteriores al tratamiento.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe información suficiente sobre la utilización de posaconazol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Posaconazol no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Posaconazol se excreta en la leche de ratas durante la lactancia (ver sección 5.3). La excreción de posaconazol en leche humana no se ha investigado. La lactancia debe interrumpirse al iniciar un tratamiento con posaconazol.

Fertilidad

Posaconazol no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho a dosis de hasta 180 mg/kg (3,4 veces el comprimido de 300 mg, basada en las concentraciones plasmáticas en estado estacionario en pacientes), ni sobre la fertilidad de ratas hembra a dosis de hasta 45 mg/kg (2,6 veces el comprimido de 300 mg, basada en las concentraciones plasmáticas en estado estacionario en pacientes). No existe experiencia clínica que valore el impacto de posaconazol en la fertilidad en seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han notificado ciertas reacciones adversas con el uso de posaconazol (por ej. mareo, somnolencia, etc.) que pueden afectar potencialmente a la conducción y la utilización de máquinas, por lo que se recomienda precaución.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad provienen fundamentalmente de estudios llevados a cabo con la suspensión oral.

La seguridad de posaconazol suspensión oral ha sido evaluada en > 2.400 pacientes y voluntarios sanos que han participado en estudios clínicos y de los datos poscomercialización. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos, diarrea, pirexia y bilirrubina elevada.

Posaconazol comprimidos

La seguridad de posaconazol comprimidos se ha evaluado en 104 voluntarios sanos y 230 pacientes reclutados en un ensayo clínico de profilaxis antifúngica.

La seguridad de posaconazol concentrado para solución para perfusión y comprimido se ha evaluado en 288 pacientes reclutados en un ensayo clínico de la aspergilosis, de los cuales 161 pacientes recibieron el concentrado para solución para perfusión y 127 pacientes recibieron la formulación de comprimido.

La formulación de comprimido se ha investigado únicamente en pacientes con LMA y SMD y en aquéllos que se han sometido a TCMH, con, o en riesgo de experimentar, enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). La duración máxima de la exposición a la formulación de comprimido fue más corta que con la suspensión oral. La exposición plasmática obtenida con la formulación de comprimido fue mayor que la observada con la suspensión oral.

La seguridad de posaconazol comprimidos ha sido evaluada en 230 pacientes incluidos en el estudio clínico fundamental. Los pacientes fueron reclutados en un estudio farmacocinético y de seguridad no comparativo de posaconazol comprimidos cuando se administraba como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes, entre las que se encontraban proceso hematológico maligno, neutropenia post-quimioterapia, EICH y afecciones posteriores a TCMH. El tratamiento con posaconazol se administró durante una mediana de duración de 28 días. Veinte pacientes recibieron una dosis diaria de 200 mg y 210 pacientes recibieron una dosis diaria de 300 mg (después de una administración dos veces al día el día 1 en cada cohorte).

La seguridad de posaconazol comprimidos y concentrado para solución para perfusión se investigaron también en un estudio controlado del tratamiento de la aspergilosis invasora. La duración máxima del tratamiento de la aspergilosis invasora fue similar a la estudiada con la suspensión oral para el tratamiento de rescate y fue más prolongada que con los comprimidos o el concentrado para solución para perfusión en profilaxis.

Tabla de reacciones adversas

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se incluyen por frecuencias utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas clasificadas por sistema corporal y frecuencia notificadas en estudios clínicos y/o poscomercialización*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatía, infarto esplénico síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatía, hemorragia
Trastornos del sistema inmunológico Poco frecuentes: Raras:	reacción alérgica reacción de hipersensibilidad
Trastornos endocrinos Raras:	insuficiencia adrenal, gonadotropina disminuida en sangre, pseudoaldosteronismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes: Poco frecuentes:	desequilibrio electrolítico, anorexia, apetito disminuido, hipocalemia, hipomagnesemia hiperglucemia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos Poco frecuentes: Raras:	sueños anormales, estado confusional, trastorno del sueño trastorno psicótico, depresión
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	parestesia, mareo, somnolencia, cefalea, disgeusia convulsiones, neuropatía, hipoestesia, temblor, afasia, insomnio accidente cerebrovascular, encefalopatía, neuropatía periférica, síncope
Trastornos oculares Poco frecuentes: Raras:	visión borrosa, fotofobia, agudeza visual disminuida diplopía, escotoma
Trastornos del oído y del laberinto Raras:	pérdida de audición
Trastornos cardiacos Poco frecuentes: Raras:	síndrome del QT prolongado [§] , electrocardiograma anormal [§] , palpitaciones, bradicardia, extrasístoles supraventriculares, taquicardia “torsade de pointes”, muerte repentina, taquicardia ventricular, parada cardiorrespiratoria, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio

Trastornos vasculares Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	hipertensión hipotensión, vasculitis embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Poco frecuentes: Raras:	tos, epistaxis, hipo, congestión nasal, dolor pleurítico, taquipnea hipertensión pulmonar, neumonía intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	náuseas vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia, estreñimiento, molestia anorrectal pancreatitis, distensión abdominal, enteritis, malestar epigástrico, eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, edema de la boca hemorragia gastrointestinal, íleo
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	pruebas de función hepática elevadas (ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina elevada, GGT elevada) lesión hepatocelular, hepatitis, ictericia, hepatomegalia, colestasis, toxicidad hepática, función hepática anormal insuficiencia hepática, hepatitis colestática, hepatoesplenomegalia, dolor a la palpación del hígado, asterixis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	erupción, prurito ulceración de la boca, alopecia, dermatitis, eritema, petequias síndrome de Stevens Johnson, erupción vesicular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Poco frecuentes:	dolor de espalda, cervicalgia, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes: Raras:	fallo renal agudo, fallo renal, creatinina elevada en sangre acidosis tubular renal, nefritis intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuentes: Raras:	trastorno menstrual dolor de mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	pirexia (fiebre), astenia, fatiga edema, dolor, escalofríos, malestar general, malestar torácico, intolerancia a los medicamentos, sensación de inquietud, inflamación de mucosa edema de la lengua, edema de cara
Exploraciones complementarias Poco frecuentes:	alteración en los niveles de medicamentos, fósforo disminuido en sangre, radiografía torácica anormal

*Basadas en las reacciones adversas observadas con la suspensión oral, con los comprimidos gastrorresistentes, con el concentrado para solución para perfusión y con el polvo gastrorresistente y disolvente para suspensión oral.

§ Ver sección 4.4

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepato biliares

Durante la vigilancia poscomercialización de posaconazol suspensión oral fue notificada lesión hepática grave con fallecimiento (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No existe experiencia clínica relativa a la sobredosis de posaconazol comprimidos.

Durante los estudios clínicos, los pacientes que recibieron dosis de posaconazol suspensión oral de hasta 1.600 mg/día no mostraron reacciones adversas diferentes a las notificadas en pacientes con las dosis más bajas. Se produjo una sobredosis accidental en un paciente que tomó 1.200 mg de posaconazol suspensión oral dos veces al día durante 3 días. El investigador no observó reacciones adversas.

Posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis. No hay un tratamiento especial disponible en caso de sobredosis con posaconazol. Se puede considerar el tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimicóticos para uso sistémico, derivados de triazol, código ATC: J02AC04.

Mecanismo de acción

Posaconazol inhibe la enzima lanosterol 14 α -desmetilasa (CYP51), que cataliza una etapa esencial en la biosíntesis de ergosterol.

Microbiología

Posaconazol ha demostrado ser activo *in vitro* frente a los siguientes microorganismos: especies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), especies de *Candida* (*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* y especies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Rhizopus*. Los datos microbiológicos sugieren que posaconazol es activo frente a *Rhizomucor*, *Mucor* y *Rhizopus*; sin embargo, los datos clínicos son actualmente demasiado limitados para evaluar la eficacia de posaconazol frente a estos agentes causantes.

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero se desconoce su significación clínica. En un estudio de vigilancia de > 3.000 aislados clínicos de moho desde 2010 a 2018, el 90 % de los hongos no *Aspergillus* presentaron la siguiente concentración mínima inhibitoria (CMI) *in vitro*: *Mucorales* spp (n=81) de 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) de 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) de 0,5 mg/l y *Purpureocillium lilacinum* (n=21) de 1 mg/l.

Resistencia

Se han identificado aislados clínicos con una sensibilidad reducida a posaconazol. El principal mecanismo de resistencia es la aparición de sustituciones en la proteína diana, CYP51.

Valores de los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) para *Aspergillus spp.*

Los valores ECOFF para posaconazol, que separan la población salvaje de los aislados con resistencia adquirida, han sido determinados por la metodología del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Valores ECOFF de EUCAST:

- *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

Actualmente los datos son insuficientes para establecer puntos de corte clínicos para *Aspergillus spp.* Los valores ECOFF no equivalen a los puntos de corte clínicos.

Puntos de corte

Puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por EUCAST para posaconazol [sensible (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

Actualmente los datos son insuficientes para establecer puntos de corte clínicos para otras especies de *Candida*.

Combinación con otros agentes antifúngicos

El uso de tratamientos antifúngicos combinados no debería disminuir la eficacia ni de posaconazol ni de los otros tratamientos; sin embargo, actualmente no hay evidencias clínicas de que los tratamientos combinados proporcionarán un beneficio añadido.

Experiencia clínica

Resumen del estudio de la aspergilosis invasora con posaconazol concentrado para solución para perfusión y comprimidos

La seguridad y eficacia de posaconazol para el tratamiento de pacientes con aspergilosis invasora se evaluó en un estudio doble ciego controlado (estudio 69) en 575 pacientes con infecciones fúngicas invasoras probadas, probables o posibles de acuerdo a los criterios EORTC/MSG.

Los pacientes se trataron con posaconazol (n=288) concentrado para solución para perfusión o comprimidos administrado a dosis de 300 mg una vez al día (dos veces al día el día 1). Los pacientes del grupo control se trataron con voriconazol (n=287) administrado por vía IV a una dosis de 6 mg/kg dos veces al día el día 1, seguido de 4 mg/kg dos veces al día, u oralmente a una dosis de 300 mg dos veces al día el día 1 seguido de 200 mg dos veces al día. La mediana de duración de tratamiento fue de 67 días (posaconazol) y 64 días (voriconazol).

En la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) (todos los sujetos que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio), 288 pacientes recibieron posaconazol y 287 pacientes recibieron voriconazol. La población del grupo completo de análisis (FAS, por sus siglas en inglés) es el subconjunto de todos los sujetos dentro de la población ITT que fueron clasificados por adjudicación independiente como con aspergilosis invasora probada o probable: 163 sujetos para posaconazol y 171 sujetos para voriconazol. La mortalidad por todas las causas y la respuesta clínica global en estas dos poblaciones se presentan en la Tabla 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3. Estudio 1 del tratamiento de la aspergilosis invasora con posaconazol: mortalidad por todas las causas el día 42 y el día 84, en las poblaciones ITT y FAS

Población	Posaconazol		Voriconazol		Diferencia* (IC del 95 %)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalidad en ITT el día 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Mortalidad en ITT el día 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mortalidad en FAS el día 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Mortalidad en FAS el día 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)

* Diferencia de tratamiento ajustada según el método de Miettinen y Nurminen estratificado por factor de asignación al azar (riesgo de mortalidad/resultado deficiente), mediante el esquema de ponderación de Cochran-Mantel-Haenszel.

Tabla 4. Estudio 1 del tratamiento de la aspergilosis invasora con posaconazol: respuesta clínica global en la semana 6 y la semana 12, en la población FAS

Población	Posaconazol		Voriconazol		Diferencia* (IC del 95 %)
	N	Éxito (%)	N	Éxito (%)	
Respuesta clínica global en FAS en la semana 6	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Respuesta clínica global en FAS en la semana 12	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

* La respuesta clínica global satisfactoria se definió como la supervivencia con respuesta parcial o completa. Diferencia de tratamiento ajustada según el método de Miettinen y Nurminen estratificado por factor de asignación al azar (riesgo de mortalidad/resultado deficiente), mediante el esquema de ponderación de Cochran-Mantel-Haenszel.

Resumen del estudio de extrapolación de posaconazol comprimidos

El estudio 5615 fue un estudio no comparativo y multicéntrico llevado a cabo para evaluar las propiedades farmacocinéticas, la seguridad y la tolerabilidad de posaconazol comprimidos. El estudio 5615 se realizó en una población de pacientes similar a la estudiada previamente en el programa clínico fundamental de posaconazol suspensión oral. Los datos farmacocinéticos y de seguridad obtenidos del estudio 5615 se extrapolaron con los datos existentes (incluidos los datos de eficacia) con la suspensión oral.

La población de sujetos incluyó: 1) pacientes con LMA o SMD que hubieran recibido recientemente quimioterapia y que hubieran desarrollado o se previó que iban a desarrollar una neutropenia significativa o 2) pacientes que se hubieran sometido a un TCMH y estuvieran recibiendo terapia inmunosupresora para la prevención o el tratamiento de EICH. Se evaluaron dos grupos diferentes de dosificación: 200 mg dos veces al día el día 1, seguidos de 200 mg una vez al día (Parte IA) y 300 mg dos veces al día el día 1, seguidos de 300 mg una vez al día (Parte 1B y Parte 2).

El día 1 se recogieron muestras para farmacocinética seriadas, así como en el estado estacionario el día 8, de todos los sujetos de la Parte 1 y de un subgrupo de sujetos de la Parte 2. Asimismo, se recogieron muestras para farmacocinética dispersas en varios días durante el estado estacionario antes de la siguiente dosis (C_{min}) de una población de sujetos mayor. Basándose en la media de las concentraciones C_{min} , se pudo calcular una previsión de la concentración media (C_m) de 186 sujetos a los que se les administraron 300 mg. El análisis para farmacocinética de C_m en pacientes encontró que el 81 % de los sujetos tratados con la dosis de 300 mg una vez al día alcanzó la C_m prevista en el estado estacionario de entre 500-2.500 ng/ml. Un sujeto (<1 %) tuvo una C_m prevista inferior a 500 ng/ml y el 19 % de los sujetos mostró una C_m prevista superior a 2.500 ng/ml. Los sujetos alcanzaron una media de C_m prevista en el estado estacionario de 1.970 ng/ml.

En la Tabla 5 se muestra una comparación de la exposición (Cm) alcanzada después de la administración de posaconazol comprimidos y posaconazol suspensión oral a dosis terapéuticas en pacientes representados según los análisis por cuartiles. Las exposiciones obtenidas tras la administración de los comprimidos son generalmente mayores que las exposiciones posteriores a la administración de posaconazol suspensión oral, aunque se solapan con ellas.

Tabla 5. Análisis por cuartiles de Cm de los estudios fundamentales en pacientes con posaconazol comprimidos y posaconazol suspensión oral

	Posaconazol comprimidos	Posaconazol suspensión oral		
	Profilaxis en LMA y TCMH Estudio 5615	Profilaxis en EICH Estudio 316	Profilaxis en neutropenia Estudio 1899	Tratamiento - aspergilosis invasora Estudio 0041
	300 mg una vez al día (Día 1, 300 mg dos veces al día)*	200 mg tres veces al día	200 mg tres veces al día	200 mg cuatro veces al día (hospitalizado) posteriormente 400 mg dos veces al día
Cuartil	Intervalo de pCm (ng/ml)	Intervalo de Cm (ng/ml)	Intervalo de Cm (ng/ml)	Intervalo de Cm (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
pCm: Cm prevista Cm = la concentración media medida en el estado estacionario *20 pacientes recibieron 200 mg una vez al día (Día 1, 200 mg dos veces al día)				

Resumen de los estudios de posaconazol suspensión oral

Aspergilosis invasora

Se evaluó posaconazol suspensión oral 800 mg/día en dosis fraccionadas para el tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes con una enfermedad resistente a la amfotericina B (incluyendo formulaciones liposómicas) o a itraconazol, o en pacientes que eran intolerantes a estos medicamentos en un estudio no comparativo de tratamiento de rescate (Estudio 0041). Los resultados clínicos se compararon con los de un grupo control externo obtenidos a partir de la revisión retrospectiva de historias clínicas. El grupo control externo incluyó 86 pacientes tratados con la terapia disponible (las mencionadas anteriormente) en su mayor parte al mismo tiempo y en los mismos centros que los pacientes tratados con posaconazol. La mayoría de los casos de aspergilosis se consideraron resistentes al tratamiento previo tanto en el grupo de posaconazol (88 %) como en el grupo control externo (79 %).

Según se muestra en la Tabla 6, se observó una respuesta satisfactoria (resolución completa o parcial) al final del tratamiento en un 42 % de los pacientes tratados con posaconazol comparados con el 26 % del grupo externo. No obstante, no era un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, por lo que todas las comparaciones con el grupo control externo se deben considerar con precaución.

Tabla 6. Eficacia global de posaconazol suspensión oral al final del tratamiento de la aspergilosis invasora en comparación con un grupo control externo

	Posaconazol suspensión oral	Grupo control externo
Respuesta Global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Éxito por especies		

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

Fusarium spp.

11 de 24 pacientes que tenían fusariosis probada o probable se trataron con éxito con posaconazol suspensión oral 800 mg/día en dosis fraccionadas durante una mediana de 124 días y hasta 212 días. De entre dieciocho pacientes que fueron intolerantes o que presentaron infecciones resistentes a amfotericina B o itraconazol, siete pacientes se clasificaron como respondedores.

Cromoblastomycosis/Micetoma

9 de 11 pacientes se trataron con éxito con posaconazol suspensión oral 800 mg/día en dosis fraccionadas durante una mediana de 268 días y hasta 377 días. Cinco de estos pacientes tenían cromoblastomycosis debida a *Fonsecaea pedrosoi* y 4 tenían micetoma, en su mayor parte debido a especies de *Madurella*.

Coccidioidomycosis

11 de 16 pacientes se trataron con éxito (al final del tratamiento resolución completa o parcial de los signos y síntomas presentes en el estado basal) con posaconazol suspensión oral 800 mg/día en dosis fraccionadas durante una mediana de 296 días y hasta 460 días.

Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasoras (IFI) (Estudios 316 y 1899)

Se realizaron dos estudios de profilaxis, aleatorizados y controlados, en pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras.

El estudio 316 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de posaconazol suspensión oral (200 mg tres veces al día) frente a fluconazol cápsulas (400 mg una vez al día) en receptores de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). La variable principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de IFI probadas/probables en la semana 16 después de la aleatorización, determinada por un comité de expertos externo, ciego e independiente. La variable secundaria de valoración fue la incidencia de IFI probadas/probables durante el periodo de tratamiento (desde la primera dosis a la última dosis del medicamento del estudio + 7 días). La mayoría de los pacientes incluidos tenía al inicio del estudio EICH aguda de grado 2 ó 3 (377/600, [63 %]) o EICH extensiva crónica (195/600, [32,5 %]). La duración media del tratamiento fue de 80 días para posaconazol y 77 días para fluconazol.

El estudio 1899 fue un ensayo aleatorizado y ciego para el evaluador, con posaconazol suspensión oral (200 mg tres veces al día) frente a fluconazol suspensión (400 mg una vez al día) o itraconazol solución oral (200 mg dos veces al día) en pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica por leucemia mielógena aguda o síndromes mielodisplásicos. La variable principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de IFI probadas/probables determinada por un comité de expertos externo, ciego e independiente, durante el periodo de tratamiento. La variable secundaria de valoración fue la incidencia de IFI probadas/probables 100 días después de la aleatorización. La enfermedad subyacente más frecuente fue la leucemia mielógena aguda de nuevo diagnóstico (435/602, [72 %]). La duración media del tratamiento fue de 29 días para posaconazol y 25 días para fluconazol/itraconazol.

En estos dos estudios de profilaxis, la infección que apareció con más frecuencia fue aspergilosis. Ver las Tablas 7 y 8 para los resultados de ambos estudios. Aparecieron menos infecciones por *Aspergillus* en pacientes que recibieron posaconazol en profilaxis en comparación con los pacientes control.

¹ Incluye otras especies menos frecuentes o especies desconocidas

Tabla 7. Resultados de los estudios clínicos en profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasoras

Estudio	Posaconazol suspensión oral	Control ^a	Valor de p
Porcentaje (%) de pacientes con IFI probadas/probables			
Durante el periodo de tratamiento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Periodo de tiempo fijado^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: En el estudio 1899 era el periodo desde la aleatorización hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días; en el estudio 316 era el periodo desde la primera dosis hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días.

c: En 1899, era el periodo desde la aleatorización hasta 100 días después de la aleatorización; en 316 era el periodo desde la evaluación basal hasta 111 días después de ella.

d: Todos los aleatorizados

e: Todos los tratados

Tabla 8. Resultados de los estudios clínicos en Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasoras

Estudio	Posaconazol suspensión oral	Control ^a
Porcentaje (%) de pacientes con Aspergilosis probada/probable		
Durante el periodo de tratamiento^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Periodo de tiempo fijado^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: En el estudio 1899 era el periodo desde la aleatorización hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días; en el estudio 316 era el periodo desde la primera dosis hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días.

c: En 1899, era el periodo desde la aleatorización hasta 100 días después de la aleatorización; en 316 era el periodo desde la evaluación basal hasta 111 días después de ella.

d: Todos los aleatorizados

e: Todos los tratados

En el estudio 1899, se observó una disminución significativa en todas las causas de mortalidad a favor de posaconazol [POS 49/304 (16 %) frente a FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0,048$]. Según la estimación de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia hasta 100 días después de la aleatorización fue significativamente superior para los que recibieron posaconazol; este beneficio en la supervivencia se demostró cuando el análisis consideró todas las causas de muerte ($P=0,0354$), así como las muertes relacionadas con IFI ($P=0,0209$).

En el estudio 316, la mortalidad global fue similar (POS, 25 %; FLU, 28 %); no obstante, la proporción de muertes relacionadas con IFI fue significativamente inferior en el grupo de POS (4/301) que en el grupo de FLU (12/299; $P=0,0413$).

Población pediátrica

Hay experiencia pediátrica limitada con posaconazol comprimidos.

Tres pacientes entre 14 - 17 años de edad se trataron con 300 mg/día de posaconazol en concentrado para solución para perfusión o en comprimidos (dos veces al día el día 1 y después una vez al día) en el estudio de tratamiento de la aspergilosis invasora.

Se ha establecido la seguridad y eficacia de posaconazol (Noxafil polvo gastroresistente y disolvente para suspensión oral; Noxafil concentrado para solución para perfusión) en pacientes pediátricos de 2 años hasta menos de 18 años de edad. El uso de posaconazol en estos grupos de edad está respaldado mediante la evidencia procedente de estudios adecuados y bien controlados de posaconazol en adultos y los datos de farmacocinética y seguridad procedente de los estudios pediátricos (ver sección 5.2). En los estudios pediátricos no se identificaron nuevas señales de seguridad asociadas al uso de posaconazol en pacientes pediátricos (ver sección 4.8).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad. No se dispone de datos.

Evaluación por electrocardiograma

Se obtuvieron ECG múltiples, coincidentes en el tiempo, recogidos durante un periodo de 12 horas antes y durante la administración de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día con comidas ricas en grasas) de 173 voluntarios sanos varones y mujeres de entre 18 y 85 años de edad. No se observaron cambios clínicamente relevantes en el intervalo QTc medio (Fridericia) con respecto al estado basal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Relaciones farmacocinética / farmacodinámica

Se observó una correlación entre la exposición total al medicamento dividida por la CMI (AUC/CMI) y los resultados clínicos. La relación crítica para los sujetos con infecciones por *Aspergillus* fue de ~ 200. Es particularmente importante intentar asegurar que se alcanzan los niveles plasmáticos máximos en pacientes infectados por *Aspergillus* (ver secciones 4.2 y 5.2 sobre los regímenes de dosificación recomendados).

Absorción

Los comprimidos de posaconazol se absorben con una mediana de $t_{m\acute{a}x}$ de 4 a 5 horas y muestran una farmacocinética proporcional a la dosis tras la administración de dosis únicas y múltiples de hasta 300 mg.

Después de la administración a voluntarios sanos de una dosis única de 300 mg de posaconazol comprimidos tras una comida rica en grasas, el $AUC_{0-72 \text{ horas}}$ y la C_{max} fueron superiores en comparación con su administración en ayunas (51 % y 16 % para el $AUC_{0-72 \text{ horas}}$ y la C_{max} , respectivamente). Basado en un modelo farmacocinético poblacional, la C_m de posaconazol aumentó un 20 % cuando se administró con una comida en comparación con la administración en ayunas.

Después de la administración de comprimidos de posaconazol las concentraciones plasmáticas de posaconazol pueden aumentar en algunos pacientes con el paso del tiempo. No se conoce completamente la razón de esta dependencia con el tiempo.

Distribución

Posaconazol, tras la administración del comprimido, presenta un volumen de distribución aparente medio de 394 l (42 %), oscilando entre 294-583 l entre los estudios realizados en voluntarios sanos.

Posaconazol se une altamente a proteínas (> 98 %), predominantemente a albúmina sérica.

Biotransformación

Posaconazol no tiene ningún metabolito principal circulante, y sus concentraciones no parece que se vean alteradas por los inhibidores de las enzimas CYP450. De entre los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados glucurónicos de posaconazol, observándose únicamente unas cantidades menores de metabolitos oxidativos (mediados por CYP450). Los metabolitos excretados en orina y heces suponen aproximadamente el 17 % de la dosis radiomarcada administrada.

Eliminación

Posaconazol, tras la administración de los comprimidos, se elimina lentamente, con un semivida media ($t_{1/2}$) de 29 horas (intervalo de 26 a 31 horas) y un aclaramiento aparente medio que oscila entre 7,5 y 11 l/h. Tras la administración de ^{14}C -posaconazol, la radioactividad se recuperó predominantemente en las heces (77 % de la dosis radiomarcada), siendo el componente principal el compuesto parental (66 % de la dosis radiomarcada). El aclaramiento renal es una vía de eliminación menor, con un 14 % de la dosis radiomarcada excretada en la orina (< 0,2 % de la dosis radiomarcada es compuesto parental). Las concentraciones plasmáticas del estado estacionario se alcanzan antes del día 6 a la dosis de 300 mg (una vez al día, después de una dosis de "carga" dos veces al día el día 1).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Basado en un modelo farmacocinético poblacional que evalúa la farmacocinética de posaconazol, se previeron las concentraciones de posaconazol en el estado estacionario en pacientes que recibieron 300 mg de posaconazol en concentrado para solución para perfusión o en comprimidos una vez al día después de recibir el día 1 la dosis dos veces al día, para el tratamiento de la aspergilosis invasora y profilaxis de infecciones fúngicas invasoras.

Tabla 9. Mediana prevista de la población (percentil 10, percentil 90) de las concentraciones plasmáticas de posaconazol en el estado estacionario en pacientes después de la administración de 300 mg de posaconazol en concentrado para solución para perfusión o en comprimidos una vez al día (dos veces al día el día 1)

Pauta posológica	Población	C_m (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Comprimido- (ayunas)	Profilaxis	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Tratamiento de la aspergilosis invasora	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Concentrado para solución para perfusión	Profilaxis	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Tratamiento de la aspergilosis invasora	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

El análisis farmacocinético poblacional de posaconazol en pacientes indica que la raza, el sexo, la insuficiencia renal y la enfermedad (profilaxis o tratamiento) no tienen efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de posaconazol.

Niños (< 18 años)

Hay experiencia pediátrica limitada (n=3) con posaconazol comprimidos.

La farmacocinética de posaconazol suspensión oral se ha evaluado en pacientes pediátricos. Tras la administración de 800 mg al día de posaconazol suspensión oral en dosis fraccionadas para el tratamiento de infecciones fúngicas invasoras, las concentraciones mínimas plasmáticas medias 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 de pacientes pediátricos de menos de 8 años de edad. Del mismo modo, en los estudios en profilaxis, la concentración media (C_m) de posaconazol en el estado estacionario fue comparable en diez adolescentes (13 - 17 años de edad) a la C_m alcanzada en adultos (≥ 18 años de edad).

Sexo

La farmacocinética de posaconazol comprimidos es comparable en hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias globales respecto a la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y jóvenes.

El modelo farmacocinético poblacional de posaconazol concentrado para solución para perfusión y comprimidos indica que el aclaramiento de posaconazol está relacionado con la edad. La C_m de posaconazol es normalmente comparable entre pacientes jóvenes y de edad avanzada (≥ 65 años de edad); sin embargo, la C_m aumenta en un 11 % en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 80 años). Por lo tanto, se recomienda controlar estrechamente las reacciones adversas a los pacientes de edad muy avanzada (≥ 80 años).

La farmacocinética de posaconazol comprimidos es comparable en pacientes jóvenes y de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Las diferencias farmacocinéticas basadas en la edad no se consideran clínicamente relevantes; por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.

Raza

No hay suficientes datos entre diferentes razas con posaconazol comprimidos.

Se produjo una leve disminución (16 %) en el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de posaconazol suspensión oral en sujetos de raza negra con respecto a sujetos de raza blanca. Sin embargo, el perfil de seguridad de posaconazol fue similar entre los sujetos de raza negra y de raza blanca.

Peso

El modelo farmacocinético poblacional de posaconazol concentrado para solución para perfusión y comprimidos indica que el aclaramiento de posaconazol está relacionado con el peso. En pacientes con > 120 kg, la C_m disminuye un 25 % y en pacientes < 50 kg, la C_m aumenta un 19 %. Por lo tanto, se aconseja una vigilancia estrecha de las infecciones fúngicas intercurrentes en pacientes que pesen más de 120 kg.

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de posaconazol suspensión oral, no se produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de posaconazol por insuficiencia renal leve y moderada ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²); por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis. En sujetos con insuficiencia renal grave ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), el AUC de posaconazol fue altamente variable [> 96 % CV (coeficiente de variación)] en comparación con otros grupos renales [< 40 % CV]. Sin embargo, dado que posaconazol no se elimina significativamente por vía renal, no se espera un efecto por insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda un ajuste de la dosis. Posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis.

Recomendaciones similares se aplican a posaconazol comprimidos; sin embargo, no se ha realizado ningún estudio específico con posaconazol comprimidos.

Insuficiencia hepática

Tras una dosis oral única de 400 mg de posaconazol suspensión oral en pacientes (seis por grupo) con insuficiencia hepática leve (Clase A en la clasificación de Child-Pugh), moderada (Clase B en la clasificación de Child-Pugh) o grave (Clase C en la clasificación de Child-Pugh), la media del AUC se multiplicó 1,3 a 1,6 veces en comparación con la de sujetos control con función hepática normal. No se determinaron concentraciones de posaconazol libre y por lo tanto no puede excluirse que la exposición al posaconazol libre sea superior al incremento del 60 % observado en la AUC total. La semivida ($t_{1/2}$) de eliminación se prolongó de aproximadamente 27 horas hasta ~ 43 horas en los respectivos grupos. No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, pero se aconseja tener precaución debido a la posibilidad de aumento de la exposición plasmática.

Recomendaciones similares se aplican a posaconazol comprimidos; sin embargo, no se ha realizado ningún estudio específico con posaconazol comprimidos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Según se observó con otros agentes antifúngicos azoles, los efectos relacionados con la inhibición de la síntesis de hormonas esteroideas se observaron en estudios de toxicidad con dosis repetidas de posaconazol. Se observaron efectos supresores adrenales en estudios de toxicidad en ratas y en perros, con unas exposiciones iguales o mayores a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos.

Se produjo fosfolipidosis neuronal en perros tratados durante ≥ 3 meses con exposiciones sistémicas menores a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos. Este efecto no se observó en monos tratados durante un año. En estudios de neurotoxicidad a doce meses en perros y en monos no se observaron efectos funcionales en los sistemas nerviosos central o periférico con exposiciones sistémicas mayores a las alcanzadas terapéuticamente.

En el estudio a 2 años en ratas se observó una fosfolipidosis pulmonar, que dio lugar a una dilatación y obstrucción de los alveolos. Estos efectos no son necesariamente indicativos de potenciales cambios funcionales en seres humanos.

No se observaron efectos sobre los electrocardiogramas, incluyendo los intervalos QT y QTc, en un estudio de seguridad farmacológica con dosis repetidas en monos con concentraciones plasmáticas máximas 8,5 veces mayores a las concentraciones obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos. La ecocardiografía no reveló ninguna indicación de descompensación cardíaca en un estudio de seguridad farmacológica con dosis repetidas en ratas con una exposición sistémica 2,1 veces mayor a la obtenida terapéuticamente. Se observaron presiones sanguíneas sistólica y arterial elevadas (de hasta 29 mm Hg) en ratas y en monos con exposiciones sistémicas 2,1 y 8,5 veces mayores, respectivamente, a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos.

Se llevaron a cabo estudios de reproducción y de desarrollo perinatal y postnatal en ratas. Con exposiciones menores a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos, posaconazol provocó modificaciones y malformaciones esqueléticas, distocia, aumento de la duración de la gestación y tamaños medios de camada y viabilidad postnatal reducidos. En los conejos, posaconazol fue embriotóxico con exposiciones mayores a las obtenidas con dosis terapéuticas. Según se observó con otros agentes antifúngicos azoles, estos efectos sobre la reproducción se consideraron debidos a un efecto relacionado con el tratamiento en la esteroidogénesis.

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

En un estudio no clínico en el que se administró posaconazol por vía intravenosa a perros muy jóvenes (de 2 a 8 semanas de edad) se observó un aumento de la incidencia de la dilatación de los ventrículos cerebrales en los animales tratados en comparación con los animales control utilizados en paralelo. No se observó ninguna diferencia en la incidencia de la dilatación de los ventrículos cerebrales entre los animales control y los tratados después del periodo posterior de 5 meses sin tratamiento. No se produjeron anomalías neurológicas, del comportamiento o del desarrollo en los perros que presentaban este efecto y tampoco se detectó un efecto cerebral similar relacionado con la administración oral de posaconazol a perros jóvenes (de 4 días a 9 meses de edad) ni con la administración intravenosa de posaconazol a perros jóvenes (de 10 semanas a 23 semanas de edad). Se desconoce el significado clínico de este dato.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Succinato acetato de hipromelosa

Celulosa microcristalina

Hidroxipropilcelulosa (E-463)

Sílice de tipo dental
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Polialcohol vinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titanio (E-171)
Talco
Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Noxafil 100 mg comprimidos gastroresistentes se envasa en un blíster laminado de PVC/policlorotrifluoroetileno con tapa de aluminio de apertura con presión.

Noxafil comprimidos gastroresistentes se envasa en blíster en cajas de 24 (2x12) ó 96 (8x12) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/octubre/2005

Fecha de la última renovación: 25/octubre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.