

## Información para Prescribir Amplia

---

### I. Denominación Distintiva

SPRIAFIL®

### II. Denominación Genérica

Posaconazol

### III. Forma Farmacéutica y Formulación

#### Forma Farmacéutica:

Suspensión

#### Formulación:

Cada 100 mL contienen:

Posaconazol .....	4 g
Vehículo cbp .....	100 mL

### IV. Indicaciones Terapéuticas

Spriafil Suspensión oral está indicado para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas, incluyendo tanto levaduras como hongos filamentosos, en pacientes de 13 años y mayores, quienes tengan un alto riesgo de desarrollar estas infecciones, tales como pacientes con neutropenia o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por las siglas en inglés para hematopoietic stem cell transplant).

Spriafil Suspensión oral está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 13 años y mayores:

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad refractaria a anfotericina B, itraconazol o voriconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos. La refractariedad 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 tratamiento antifúngico efectivo.
- Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a anfotericina B, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos. La refractariedad se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después de un periodo de tratamiento mínimo (fungemia persistente: 3 días; infecciones no fúngicas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antifúngico efectivo.
- Fusariosis, zigomicosis, criptococosis, cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento o pacientes que son intolerantes a otro tratamiento.
- Coccidioidomicosis.
- Candidiasis orofaríngea, incluyendo en pacientes con enfermedad refractaria a itraconazol y fluconazol. La refractariedad 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 tratamiento antifúngico efectivo.

### V. Farmacocinética y Farmacodinamia

#### Grupo Farmacoterapéutico

Antiinfeccioso para Uso Sistémico, Derivado triazólico, J02AC04

### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

#### Mecanismo de Acción

Posaconazol es un potente inhibidor de la enzima lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilasa, la cual cataliza un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol.

#### Efectos Farmacodinámicos

##### Microbiología

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

Posaconazol también exhibe actividad *in vitro* contra las siguientes levaduras y hongos filamentosos: *Candida dubliniensis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. kefir*, *C. rugosa*, *C. tropicalis*, *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*, *Sporothrix schenckii*, *Wangiella dermatitidis* y especies de *Absidia*, *Apophysomyces*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Microsporium*, *Paecilomyces*, *Penicillium* y *Trichophyton*. Sin embargo, no se ha establecido en estudios clínicos la seguridad y efectividad de posaconazol en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos.

Posaconazol exhibe actividad antifúngica de amplio espectro contra algunas levaduras y hongos filamentosos que generalmente no responden a azoles o que son resistentes a otros azoles:

- especies de *Candida* (incluyendo cepas de *C. albicans* resistentes a fluconazol, voriconazol e itraconazol),
- *C. krusei* y *C. glabrata* (que son inherentemente menos susceptibles a fluconazol),
- *C. lusitaniae* (que es inherentemente menos susceptible a anfotericina B),
- *Aspergillus* (incluyendo cepas resistentes a fluconazol, voriconazol, itraconazol y anfotericina B),
- organismos no considerados previamente como susceptibles a azoles como los zigomicetos (p. ej., especies de *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* y *Rhizomucor*).

*In vitro*, posaconazol exhibió actividad fungicida contra especies de:

- *Aspergillus*,
- hongos dimórficos (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffeii*, *Coccidioides immitis*),
- algunas especies de *Candida*.

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

Deberán obtenerse especímenes para cultivo fúngico y otros estudios de laboratorio relevantes (incluyendo histopatología) antes del tratamiento para aislar e identificar el o los organismos causantes. Puede

## Información para Prescribir Amplia

---

instituirse el tratamiento antes de que se conozcan los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, debe ajustarse apropiadamente el tratamiento antifúngico.

### Resistencia al Fármaco

No pudieron generarse en el laboratorio cepas de *C. albicans* resistentes a posaconazol; surgieron mutantes espontáneas de laboratorio de *Aspergillus fumigatus* que exhibieron una disminución en la susceptibilidad a posaconazol a una frecuencia de  $1 \times 10^{-8}$  a  $1 \times 10^{-9}$ . Son raras las cepas clínicas de *Candida albicans* y de *Aspergillus fumigatus* que exhiben disminuciones significativas en susceptibilidad a posaconazol. En esos casos raros en donde se notó una disminución en la susceptibilidad, no hubo una correlación clara entre la disminución de la susceptibilidad y el fracaso clínico. Se ha observado éxito clínico en pacientes infectados con organismos resistentes a otros azoles; de forma consistente con estas observaciones posaconazol fue activo *in vitro* contra muchas cepas de *Aspergillus* y *Candida* que desarrollaron resistencia a otros azoles y/o a anfotericina B. No se han establecido puntos de corte para posaconazol para ningún hongo.

### Combinaciones de fármacos antimicóticos

Cuando se probaron *in vitro* e *in vivo* combinaciones de posaconazol ya sea con anfotericina B o caspofungina, hubo poco o ningún antagonismo y en algunos casos hubo un efecto aditivo. Se desconoce la significancia clínica de estos resultados.

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los hallazgos farmacocinéticos generales a lo largo del programa clínico, tanto en voluntarios sanos como en pacientes fueron consistentes, en que posaconazol fue absorbido lentamente y eliminado lentamente con un extenso volumen de distribución. La exposición después de la administración de 400 mg de posaconazol suspensión oral dos veces al día fue ~3 veces mayor en voluntarios sanos que en pacientes, sin hallazgos de de seguridad adicionales a las concentraciones más altas.

### Absorción

Posaconazol suspensión oral se absorbe con una mediana de  $t_{m\acute{a}x}$  de 3 horas (pacientes) y de 5 horas (voluntarios sanos). La farmacocinética de posaconazol suspensión oral es lineal después de la administración de dosis única y múltiples hasta los 800 mg. No se observaron incrementos adicionales en la exposición cuando se administraron dosis de suspensión oral por arriba de 800 mg al día a pacientes y a voluntarios sanos. No hay efecto de pH alterado en la absorción de posaconazol suspensión oral.

Dividir la dosis diaria total de posaconazol suspensión oral (800 mg) como 400 mg dos veces al día resulta en una exposición 184% mayor con relación a la administración una vez al día en pacientes.

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

El área bajo la curva (AUC, por las siglas en inglés para area under the curve) de posaconazol suspensión oral es alrededor de 2.6 veces mayor cuando se administra con una comida no grasa o un suplemento alimenticio (14 g de grasa) y 4 veces mayor cuando se administra con una comida alta en grasas (~50 g de grasa) con relación al estado de ayuno. La suspensión oral de posaconazol se debe administrar con alimentos o un suplemento alimenticio.

### Distribución

Posaconazol suspensión oral tiene un gran volumen de distribución aparente (1,774 L) lo que sugiere una extensa penetración dentro de los tejidos periféricos.

## Información para Prescribir Amplia

Posaconazol está altamente ligado a proteínas plasmáticas (>98.0%), predominantemente a albúmina sérica.

### Metabolismo

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

### Excreción

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

La suspensión oral de posaconazol es eliminada lentamente con una vida media promedio ( $t_{1/2}$ ) de 35 horas (rango de 20 a 66 horas) y una depuración corporal total aparente (Cl/F) de 32 L/hr. El estado estable se obtiene después de 7 a 10 días de la administración de dosis múltiples.

### Poblaciones Especiales

#### Pediátrica

Después de la administración de 800 mg por día de suspensión oral de posaconazol como dosis dividida para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, las concentraciones plasmáticas valle promedio de 12 pacientes de 8-17 años (776 ng/mL) fueron similares a las concentraciones de 194 pacientes de 18-64 años (817 ng/mL). No hay información de farmacocinética disponible de pacientes pediátricos menores de 8 años. De manera similar, en los estudios de profilaxis la concentración plasmática promedio en estado estable de posaconazol ( $C_{av}$ ) fue comparable entre 10 adolescentes (13-17 años) a la  $C_{av}$  alcanzada en adultos ( $\geq 18$  años).

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

En general, las exposiciones tendieron a ser más altas en los pacientes mayores (7 a <18 años) que en los pacientes más jóvenes (2 a <7 años). Ver tabla 1.

**Tabla 1:** Distribución de  $C_{avg}$  por Dosis y Grupo de Edad al Día 7 en el Estudio P03579

Dosis	Grupo de edad	N	$C_{avg}$ (ng/mL)				
			<200	200-<500	500-<2500	2500-<3650	>3650
12 mg/kg/día divididos BID	2 a <7 años	16	19% (3/16)	44% (7/16)	<b>31% (5/16)</b>	6% (1/16)	0
	7 a <18 años	14	14% (2/14)	21% (3/14)	<b>65% (9/14)</b>	0	0
18 mg/kg/día divididos BID	2 a <7 años	12	25% (3/12)	25% (3/12)	<b>50% (6/12)</b>	0	0
	7 a <18 años	12	8% (1/12)	25% (3/12)	<b>50% (6/12)</b>	8% (1/12)	8% (1/12)
18 mg/kg/día divididos TID	2 a <7 años	5	20% (1/5)	20% (1/5)	<b>60% (3/5)</b>	0	0
	7 a <18 años	10	20% (2/10)	0	<b>80% (8/10)</b>	0	0

## Información para Prescribir Amplia

---

12 mg/kg/día divididos TID	3 meses a <2 años	1	0	100% (1/1)	0	0	0
-------------------------------	----------------------	---	---	------------	---	---	---

Números entre paréntesis = (Número de sujetos en la categoría/Número total de sujetos)

Rango de Cavg blanco (500- <2500 ng/mL) requerido para ~90% de sujetos para cumplir el criterio de éxito del estudio

### Género

La farmacocinética de posaconazol es comparable entre hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis de Spriafil® Suspensión oral con base en el género.

### Gerriátrica

Se observó un incremento en la  $C_{m\acute{a}x}$  (26%) y el AUC (29%) en sujetos de edad avanzada (24 sujetos  $\geq 65$  años de edad) que recibieron suspensión oral de posaconazol, con relación a sujetos más jóvenes (24 sujetos de 18-45 años de edad). Sin embargo, en un análisis de farmacocinética en población (Estudio 1899) la edad no influyó la farmacocinética de la suspensión oral de posaconazol. Más aún, en estudios de eficacia clínica, el perfil de seguridad de la suspensión oral de posaconazol entre pacientes jóvenes y de edad avanzada fue similar. Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis debido a la edad.

### Raza

Resultados de un estudio de dosis múltiples en voluntarios sanos (n=56) indicaron que hubo solo una ligera disminución (16%) en el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de posaconazol suspensión oral en sujetos de raza Negra con relación a sujetos Caucásicos, por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis debido a la raza.

### Peso

El modelo farmacocinético de posaconazol sugiere que los pacientes que pesan más de 120 kg pueden tener una menor exposición a posaconazol. Por lo tanto, se sugiere monitorear de cerca infecciones fúngicas intercurrentes en pacientes que pesan más de 120 kg.

### Insuficiencia Renal

Después de la administración de dosis única, no hubo un efecto de la insuficiencia renal leve y moderada (n=18,  $Cl_{cr} \geq 20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), en la farmacocinética de posaconazol, por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis. En sujetos con insuficiencia renal grave (n=6,  $Cl_{cr} < 20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), la exposición a posaconazol fue altamente variable (coeficiente de variación (CV) 96%) en comparación con la exposición en los otros grupos renales (CV <40%). Sin embargo, como el posaconazol no se elimina significativamente por el riñón, no se espera un efecto de la insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda ajustar la dosis. Posaconazol no es eliminado mediante hemodiálisis. Debido a la variabilidad en la exposición, los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser monitoreados estrechamente por infecciones fúngicas intercurrentes.

### Insuficiencia Hepática

En un pequeño número de sujetos (n=12) estudiados con insuficiencia hepática (clases Child-Pugh A, B o C), los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyeron generalmente con la gravedad de la disfunción hepática (545, 414 y 347 ng/mL para los grupos leve, moderada y grave, respectivamente), aun cuando los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  (promedio 508 ng/mL) para los sujetos normales fueron consistentes con los estudios previos en voluntarios sanos. Además, un incremento en la vida media también se asoció con una disminución en la función hepática (26.6, 35.5 y 46.1 horas para los grupos leve, moderada y grave, respectivamente), ya que todos los grupos tuvieron valores de vida media más largos que los sujetos con función hepática normal (22.1 horas). Debido a la limitada información de farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática, no pueden hacerse recomendaciones para el ajuste de la dosis.

### ESTUDIOS CLÍNICOS

#### Farmacocinética y Seguridad de Posaconazol Suspensión Oral en Pacientes

##### Aspergilosis Invasiva

Eficacia en pacientes con enfermedad refractaria o intolerancia a tratamiento previo: Se demostró la eficacia y beneficio en la supervivencia de posaconazol oral para el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad refractaria a anfotericina B (incluyendo formulaciones liposomales) o itraconazol, o en pacientes que eran intolerantes a estos medicamentos, en 107 pacientes reclutados en un estudio de tratamiento de rescate. Se administró a los pacientes 800 mg/día de posaconazol suspensión oral en dosis divididas. La mayoría de los pacientes estaban gravemente inmunocomprometidos, con condiciones subyacentes como malignidades hematológicas, incluyendo trasplante de médula ósea; trasplante de órgano sólido; tumores sólidos y/o SIDA. Un panel de expertos independiente revisó la información de todos los participantes, incluyendo el diagnóstico de aspergilosis invasiva, refractariedad e intolerancia a tratamiento previo y el desenlace clínico de forma paralela y cegada, con un grupo externo de control de 86 pacientes tratados con tratamiento estándar, la mayoría al mismo tiempo y en los mismos sitios que los pacientes reclutados en el estudio de posaconazol. El éxito fue definido como resolución completa (respuesta completa) o una mejoría clínica significativa (respuesta parcial) de todos los signos, síntomas y hallazgos radiográficos atribuibles a la infección fúngica. La enfermedad estable, enfermedad no progresiva y fracaso fueron considerados como falta de éxito. La mayoría de los casos de aspergilosis fueron considerados como refractarios tanto en el grupo de posaconazol (88%) como en el grupo externo de control (79%).

Como se muestra en la tabla 2, se observó una respuesta global exitosa al final del tratamiento en el 42% de los pacientes tratados con posaconazol, en comparación con 26% del grupo externo (P=0.006).

**Tabla 2:** Eficacia General de Posaconazol Suspensión Oral al Final del Tratamiento de Aspergilosis Invasiva en Comparación con un Grupo Externo de Control

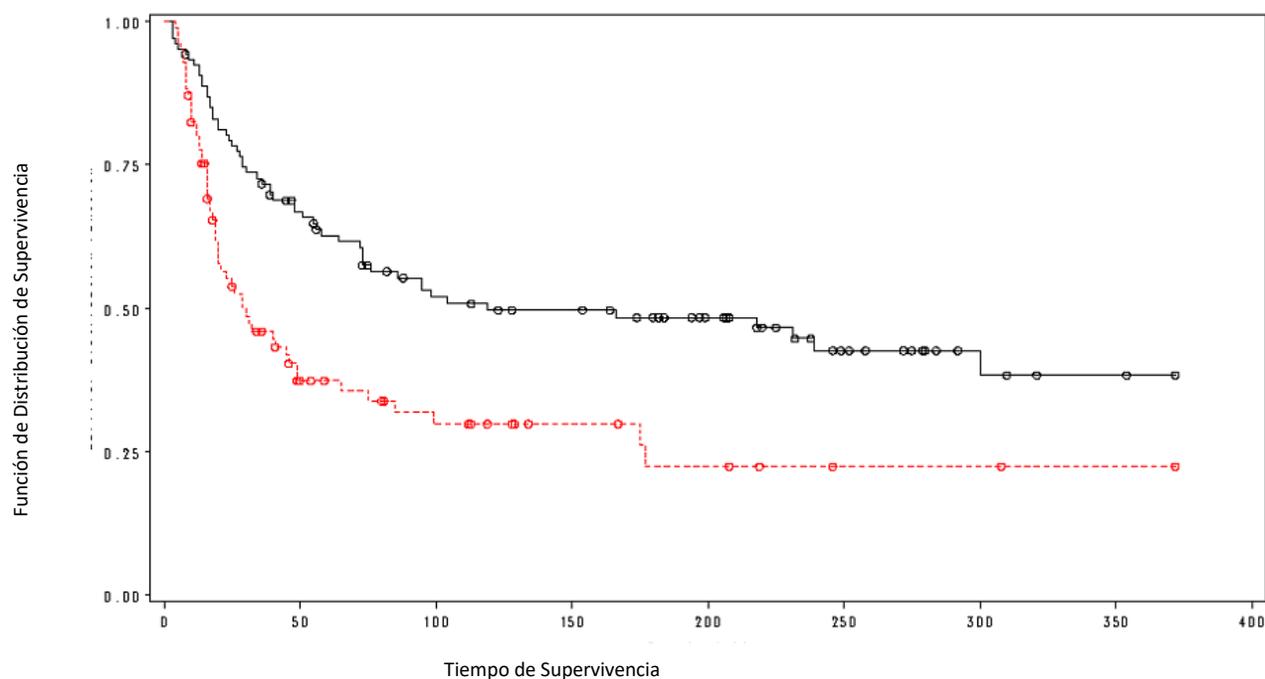
	POSACONAZOL SUSPENSIÓN ORAL	GRUPO EXTERNO DE CONTROL
Respuesta General	45/107 (42%)	22/86 (26%)
	Relación 4.06 (IC 95%: 1.50, 11.04) P=0.006	
Supervivencia al día 365	(38%)	(22%)
<b>Éxito por especies</b>		
Todas confirmadas micológicamente		
<i>Aspergillus</i> spp.*	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</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%)

\* incluye otras especies menos comunes o especies desconocidas

Se observó un beneficio de posaconazol, en comparación con el tratamiento estándar, como se muestra en la Figura 1 (p<0.001).

## Información para Prescribir Amplia

Patógeno Primario = *Aspergillus*



(Línea sólida = curva de supervivencia de posaconazol, línea punteada = curva de supervivencia de otro tratamiento de rescate). Todos los eventos que no son de muerte se consideran censurados.

**Figura 1:** Análisis de Kaplan-Meier de Tiempo de Supervivencia para Sujetos con *Aspergillus* como Patógeno Primario

### Otros patógenos fúngicos graves

Se ha demostrado que posaconazol suspensión oral es efectiva contra los siguientes patógenos adicionales cuando otro tratamiento ha sido ineficaz o cuando el paciente ha desarrollado intolerancia al tratamiento anterior:

*Candida*: 11 de 23 pacientes respondieron al tratamiento con posaconazol suspensión oral. De los pacientes con respuesta, 5 eran pacientes con infección por VIH con enfermedad esofágica y 4 eran pacientes con candidemia. Más aún, en la especie no *albicans* resistente a fluconazol, se observó un desenlace exitoso en 4/5 casos con infección por *C. krusei*.

*Zigomicosis*: Se observaron respuestas exitosas al tratamiento con posaconazol suspensión oral en 7/13 pacientes con infección por zigomicetos. Los sitios de infección incluidos fueron los senos paranasales, pulmón y piel. La mayoría de los pacientes tenía malignidades hematológicas subyacentes, la mitad de los cuales requirieron un trasplante de médula ósea. La mitad de los pacientes fueron reclutados con intolerancia al tratamiento previo y la otra mitad como resultado de enfermedad que fue refractaria a tratamiento previo. Se observó que tres pacientes tenían enfermedad diseminada, uno de los cuales tuvo un desenlace exitoso después de fracasar a tratamiento con anfotericina B.

*Fusarium spp.*: 11 de 24 pacientes fueron tratados exitosamente con posaconazol suspensión oral. Cuatro de los pacientes con respuesta tenían enfermedad diseminada y un paciente tenía enfermedad localizada en el ojo; los restantes tenían una variedad de sitios de infección. Siete de 24 pacientes tenían neutropenia grave

## Información para Prescribir Amplia

---

a nivel basal. Además, 3/5 pacientes con infección debida a *F. solani* que típicamente es resistente a la mayoría de los agentes antifúngicos, fueron tratados exitosamente.

*Cryptococcus*: 15 de 31 pacientes fueron tratados exitosamente con posaconazol suspensión oral. La mayoría de los pacientes estaban infectados con VIH, con meningitis criptocócica refractaria.

*Cromoblastomycosis/Micetoma*: 9 de 11 pacientes fueron tratados exitosamente con posaconazol suspensión oral. Cinco de estos pacientes tenía cromoblastomycosis debida a *Fonsecaea pedrosoi* y 4 tenían micetoma, la mayoría debida a especies de *Madurella*.

*Coccidioidomycosis*: Se demostró la eficacia de posaconazol en el tratamiento primario de coccidioidomycosis no meníngea, en 15 pacientes clínicamente evaluables reclutados en un estudio abierto, no comparativo, que recibieron 400 mg de posaconazol al día durante 6 meses. Por lo demás, la mayoría de los pacientes estaban sanos y tenían infecciones en una variedad de sitios. Se observó una respuesta satisfactoria (definida como una mejoría de al menos 50% del puntaje de Cocci, según lo definido por el grupo de estudio BAMSG Coccidioidomycosis), en 12 de 15 pacientes (80%) después de un promedio de 4 meses de tratamiento con posaconazol. En un estudio separado abierto, no comparativo, se evaluó la seguridad y eficacia de 400 mg dos veces al día de posaconazol en 16 pacientes con coccidioidomycosis refractaria a tratamiento estándar. La mayoría habían sido tratados con anfotericina B (incluyendo formulaciones liposomales) y/o itraconazol o fluconazol durante meses a años antes del tratamiento con posaconazol. Al final del tratamiento con posaconazol, se alcanzó una respuesta satisfactoria (resolución completa o parcial de signos y síntomas presentes a nivel basal) según lo determinado por un panel independiente en 11/16 (69%) de los pacientes. Un paciente con enfermedad en el sistema nervioso central (CNS, por las siglas en inglés para central nervous system) que había fracasado al tratamiento con fluconazol tuvo un desenlace exitoso después de 12 meses de tratamiento con posaconazol.

### Tratamiento de Candidiasis Orofaringea (OPC, por las siglas en inglés para Oropharyngeal candidiasis) susceptible a Azoles

Se completó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, en pacientes infectados con VIH, con candidiasis orofaringea (OPC). La variable primaria de eficacia fue la tasa de éxito clínico (definida como curación o mejoría) después de 14 días de tratamiento. Los pacientes fueron tratados con suspensión oral de posaconazol o fluconazol (tanto posaconazol como fluconazol fueron administrados como sigue: 100 mg dos veces al día durante 1 día, seguidos por 100 mg una vez al día durante 13 días).

Las tasas de respuesta clínica y micológica del estudio anterior se muestran en la tabla 3 a continuación.

Posaconazol y fluconazol demostraron tasas de éxito clínico equivalente el Día 14, así como a las 4 semanas después del final del tratamiento. Sin embargo, posaconazol suspensión oral demostró una respuesta micológica sostenida significativamente mejor que fluconazol.

**Tabla 3:** Tasas de Éxito Clínico y Tasas de Respuesta Micológica en Candidiasis Orofaringea

Variables de Desenlace	Posaconazol Suspensión Oral	Fluconazol
Tasa de Éxito Clínico el Día 14	91.7% (155/169)	92.5% (148/160)
Tasa de Éxito Clínico 4 Semanas Después del Final del Tratamiento	68.5% (98/143)	61.8% (84/136)

## Información para Prescribir Amplia

---

Tasa de Respuesta Micológica 4 Semanas Después del Final del Tratamiento*	40.6% (41/101)	26.4% (24/91)
---	----------------	---------------

\* Estadísticamente significativo (P=0.0376).

La tasa de éxito clínico se definió como el número de casos evaluados con respuesta clínica (curación o mejoría) dividido entre el número total de casos elegibles para análisis.

La tasa de respuesta micológica se definió como éxito micológico ( $\leq 20$  CFU [Unidad Formadora de Colonias, por las siglas en inglés para Colony-forming unit]/mL) dividido entre el número total de casos elegibles para análisis.

### Tratamiento de Candidiasis Orofaringea refractaria a Azoles (rOPC, por las siglas en inglés para refractory Oropharyngeal Candidiasis) (Estudios 330 y 298)

El parámetro primario de eficacia en el Estudio 330 fue la tasa de éxito clínico (curación o mejoría) después de 4 semanas de tratamiento. Pacientes infectados con VIH fueron tratados con 400 mg de posaconazol suspensión oral dos veces al día con una opción de tratamiento adicional durante un periodo de mantenimiento de 3 meses. Se alcanzó una tasa de éxito clínico de 75% (132/176) y una tasa de respuesta micológica de 36.5% (46/126) ( $\leq 20$  CFU/mL) después de 4 semanas de tratamiento con posaconazol. La tasa de éxito clínico varió de 71% a 100% inclusive, para todas las especies de *Candida* resistentes a azoles identificadas a nivel basal, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei*.

Del total de pacientes tratados en este estudio, 43 tuvieron candidiasis esofágica (EC, por las siglas in inglés para esophageal candidiasis) refractaria a azoles, ya sea sola o en combinación con OPC (candidiasis orofaríngea, por las siglas in inglés para oropharyngeal candidiasis). Todos los pacientes con EC refractaria a azoles tuvieron EC confirmada endoscópicamente a nivel basal. La tasa de éxito clínico después de 4 semanas fue de 74.4%.

En el Estudio 298, el punto final primario fue la tasa de éxito clínico (curación o mejoría) después de 3 meses de tratamiento. Un total de 100 pacientes infectados por VIH con OPC y/o EC fueron tratados con 400 mg de posaconazol dos veces al día hasta por 15 meses. Sesenta de estos pacientes habían sido tratados previamente en el Estudio 330. Se alcanzó una tasa de éxito clínico general de 85.6% (77/90) (curación o mejoría) después de 3 meses de tratamiento con posaconazol; 80.6% (25/31) para sujetos previamente sin tratamiento.

La exposición promedio a posaconazol, basada en los días reales de administración fue de 102 días (rango: 1-544 días). Sesenta y siete por ciento (67%, 10/15) de los pacientes tratados con posaconazol durante al menos 12 meses tuvieron éxito clínico continuo en la última evaluación.

De los pacientes tratados en el Estudio 298, 15 con EC refractaria con azoles habían sido tratados previamente en el Estudio 330. Sesenta y siete por ciento (67%, 10/15) fueron considerados curados al final del tratamiento y 33% (5/15) fueron considerados como mejoría. Para esos pacientes, la duración del tratamiento varió de 81 a 651 días.

### Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasivas (IFIs, por las siglas en inglés para invasive fungal infections) (Estudios 316 y 1899)

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

## Información para Prescribir Amplia

El Estudio 316 fue 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 HSCT alogénico, con enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). El punto final primario de eficacia fue la incidencia de IFIs probadas/probables a las 16 semanas después de la aleatorización según lo determinado por un panel de expertos independientes y cegados. Un punto final clave secundario fue la incidencia de IFIs probadas/probables durante el periodo bajo tratamiento (primera dosis a última dosis del medicamento de estudio + 7 días). La duración promedio del estudio fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (80 días, posaconazol; 77 días, fluconazol).

El Estudio 1899 fue aleatorizado, cegado para el evaluador, que comparó a posaconazol suspensión oral (200 mg tres veces al día) con fluconazol suspensión (400 mg una vez al día) o itraconazol solución oral (200 mg dos veces al día), como profilaxis contra IFIs en pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica para leucemia mielógena aguda o síndromes mielodisplásicos. El punto final primario de eficacia fue la incidencia de IFIs probadas/probables, según lo determinado por un panel de expertos independientes, cegados durante el periodo bajo tratamiento. Un punto final secundario clave fue la incidencia de IFIs probadas/probables a los 100 días después de la aleatorización. La duración promedio del tratamiento fue comparable entre los dos grupos (29 días, posaconazol; 25 días, fluconazol/itraconazol).

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

**Tabla 4:** Resultados de Estudios Clínicos en Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasivas.

Estudio	Posaconazol Suspensión Oral	Control <sup>a</sup>	Valor de p
<b>Proporción (%) de Pacientes con IFIs Probadas/Probables</b>			
<b>Periodo Bajo 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 Probada/Probable</b>			
<b>Periodo Bajo 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
<b>Periodo de Tiempo Fijo<sup>c</sup></b>			
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 el estudio 1899 este fue el periodo desde la aleatorización a la última dosis de medicamento de estudio más 7 días; en el estudio 316 fue el periodo desde la primera dosis a la última dosis de medicamento de estudio más 7 días.

c: En el estudio 1899, este fue el periodo desde la aleatorización a los 100 días después de la aleatorización; en el estudio 316 fue el periodo desde el día basal a los 111 días después de la línea basal.

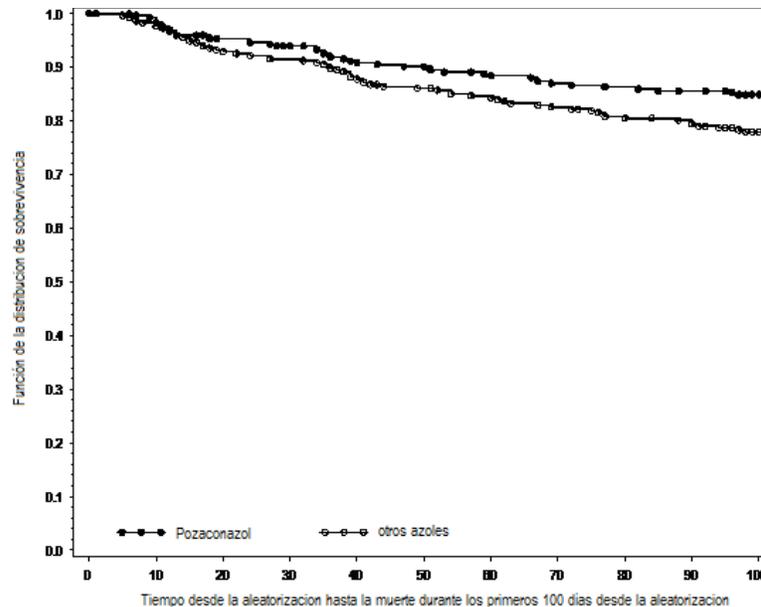
d: Todos aleatorizados.

e: Todos tratados.

## Información para Prescribir Amplia

En el Estudio 1899, se observó una disminución significativa en la mortalidad por cualquier causa a favor de posaconazol [POS 49/304 (16%) vs FLU/ITZ 67/298 (22%)  $p=0.048$ ]. Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia al día 100 después de la aleatorización, fue significativamente mayor para los receptores de posaconazol; este beneficio en la supervivencia se demostró cuando el análisis consideró todas las causas de muerte ( $P=0.0354$ ) (Figura 2), así como las muertes relacionadas con IFI ( $P=0.0209$ ).

**Figura 2:** Mortalidad por cualquier causa 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 menor en el grupo POS (4/301) en comparación con el grupo FLU (12/299;  $P=0.0413$ ).

## VI. Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a posaconazol o a alguno de los componentes del producto.
- Aunque no se estudió *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de los sustratos del CYP3A4: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con posaconazol está contraindicada puesto que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede llevar a prolongación del intervalo QT y raros casos de taquicardia ventricular polimorfa (*torsade de pointes*).
- La administración concomitante de inhibidores de HMG-CoA reductasa que son metabolizados principalmente a través del CYP3A4 está contraindicada puesto que el incremento en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede causar rabiomiólisis.
- Aunque no se estudió *in vitro* o *in vivo*, posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de alcaloides del ergot, lo que puede llevar a ergotismo. Está contraindicada la administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot.

## VII. Precauciones Generales

## **Información para Prescribir Amplia**

---

Hipersensibilidad: No hay información relacionada con sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros antifúngicos azólicos. Debe tenerse precaución al prescribir posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad Hepática: En estudios clínicos, hubo reacciones hepáticas poco frecuentes (p. ej., elevaciones leves a moderadas de ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y/o hepatitis clínica). Las elevaciones en las pruebas de funcionamiento hepático fueron generalmente reversibles al discontinuar el tratamiento y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el fármaco y rara vez requirieron la discontinuación del fármaco. Rara vez, se reportaron reacciones hepáticas más graves (incluyendo casos que han progresado a desenlaces fatales), en pacientes con condiciones médicas subyacentes graves (p. ej., 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 de electrocardiograma (ECG) con múltiples ajustes de tiempo en voluntarios sanos, no mostraron incremento alguno en el promedio del intervalo QT<sub>c</sub>. No obstante, no debe administrarse posaconazol con fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT<sub>c</sub> y que son metabolizados a través del CYP3A4.

Trastornos Electrolíticos: Especialmente los que involucran niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser vigilados y corregidos como se requiera antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Toxicidad por Vincristina: La administración concomitante de antifúngicos del tipo de los azoles, incluyendo posaconazol, con vincristina se ha asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas graves, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética e íleo paralítico. Reserve el uso de antifúngicos del tipo de los azoles, incluyendo posaconazol, para pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, que no tengan opciones alternativas de tratamiento antifúngico (ver Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Toxicidad por venetoclax: La administración concomitante de posaconazol con venetoclax (un sustrato del CYP3A4) puede incrementar las toxicidades de venetoclax, incluyendo el riesgo de síndrome de lisis tumoral (TLS, por las siglas en inglés para tumor lysis syndrome) y neutropenia (ver Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción). Consulte la información para prescribir de venetoclax para obtener una guía detallada.

### **VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia**

Hay información insuficiente sobre el uso de posaconazol en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que posaconazol ocasiona malformaciones esqueléticas en ratas a exposiciones menores que las obtenidas a dosis terapéuticas en humanos. En conejos, posaconazol fue embriotóxico a exposiciones mayores que las obtenidas a dosis terapéuticas. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Posaconazol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto.

Posaconazol se excreta en la leche de ratas en periodo de lactancia. No se ha investigado la excreción de posaconazol en la leche materna humana. Posaconazol no debe utilizarse durante la lactancia a menos que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo para el lactante.

### IX. Reacciones Secundarias y Adversas

Se ha evaluado la seguridad de la suspensión oral de posaconazol en 2,400 pacientes y voluntarios sanos inscritos en estudios clínicos y de experiencia posterior a la comercialización. Ciento setenta y dos pacientes recibieron tratamiento con posaconazol por  $\geq 6$  meses; 58 de ellos recibieron terapia con Spriafil® Suspensión oral durante  $\geq 12$  meses.

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

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

Además, se han reportado casos raros de *torsade de pointes* en pacientes que tomaban suspensión oral de posaconazol.

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

*Reacciones Adversas relacionadas con el Tratamiento (RATs o TRAEs, por las siglas en inglés para Treatment-related Adverse Reactions) Reportadas en los Estudios de Tabletas y Suspensión Oral de Posaconazol*

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento reportadas más comúnmente en los estudios de posaconazol tabletas y suspensión oral entre la población total de voluntarios sanos y pacientes se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5:** Reacciones Adversas relacionadas con el tratamiento (TRAEs) Reportadas en Sujetos tratados con Posaconazol Suspensión Oral y Tabletas por sistema corporal.  
Incluye todos los TRAEs con incidencia del 1% o mayor  
Común ( $>1/100$ ,  $<1/10$ )

<b>Trastornos hematológicos y del sistema linfático</b>	
Comunes:	neutropenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Común:	anorexia, desequilibrio electrolítico, hipokalemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	

## Información para Prescribir Amplia

---

Comunes:	mareo, cefalea, parestesias, somnolencia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Comunes:	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencias, boca seca, náusea, vómito, estreñimiento
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Comunes:	elevación de las pruebas de funcionamiento hepático (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Común:	erupción cutánea, prurito
<b>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</b>	
Comunes:	astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

### Experiencia posterior a la comercialización

Se ha reportado la siguiente experiencia adversa después de la comercialización:

Trastornos Endocrinos: pseudoaldosteronismo

## X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

### Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol suspensión oral:

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

**Rifabutina:** (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  (concentración plasmática máxima) y el AUC de posaconazol en 43% y 49%, respectivamente. Debe evitarse el uso concomitante de posaconazol y rifabutina a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

**Fenitoína:** (200 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de posaconazol en 41% y 50%, respectivamente. Debe evitarse el uso concomitante de posaconazol y fenitoína a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

### Antagonistas del Receptor $H_2$ , Inhibidores de la Bomba de Protones (IBPs) y Antiácidos:

Las concentraciones plasmáticas de posaconazol ( $C_{m\acute{a}x}$  y AUC) se redujeron en 39% cuando la suspensión oral de posaconazol fue administrada con cimetidina (400 mg dos veces al día) debido a una reducción en la absorción posiblemente secundaria a una disminución en la producción de ácido gástrico. Debe evitarse si es posible la administración concomitante de posaconazol suspensión oral con antagonistas del receptor  $H_2$ .

De manera similar, la administración de 400 mg de posaconazol suspensión oral con esomeprazol (40 mg al día) disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  promedio y del AUC en 46% y 32%, respectivamente, en comparación con la administración de 400 mg de posaconazol solo. Debe evitarse si es posible la administración de posaconazol suspensión oral con inhibidores de la bomba de protones.

### Agentes de Motilidad Gastrointestinal:

## **Información para Prescribir Amplia**

---

Cuando la metoclopramida se administra con posaconazol suspensión oral, disminuyen las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si la metoclopramida se administra concomitantemente con posaconazol suspensión oral, se recomienda monitorear de cerca por infecciones fúngicas intercurrentes.

La loperamida no afecta las concentraciones plasmáticas de posaconazol. No se requiere ajustar la dosis de posaconazol cuando la loperamida y el posaconazol se usan de concomitantemente.

**Glipizida:** (10 mg dosis única) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la  $C_{máx}$  y el AUC de posaconazol.

**Efavirenz:** (400 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{máx}$  y el AUC de posaconazol en 45% y 50%, respectivamente. Debe evitarse el uso concomitante de posaconazol y efavirenz a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

**Fosamprenavir:** Combinar fosamprenavir con posaconazol puede llevar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, se recomienda un monitoreo estrecho por la posibilidad de infecciones micóticas intercurrentes. La administración de dosis repetidas de fosamprenavir (700 mg BID x 10 días) disminuyó la  $C_{máx}$  y el AUC de posaconazol (200 mg de suspensión oral QD el 1er día, 200 mg de suspensión oral BID el 2º día y después 400 mg de suspensión oral BID durante 8 días) en 21% y 23%, respectivamente.

### **Efectos de posaconazol suspensión oral sobre otros medicamentos:**

Posaconazol no se metaboliza en un grado clínicamente significativo, a través del sistema del citocromo P450. Sin embargo, posaconazol es un inhibidor del CYP3A4 y, por lo tanto, los niveles plasmáticos de fármacos que son metabolizados a través de esta vía enzimática pueden incrementar cuando se administran con posaconazol.

**Alcaloides del ergot:** Aunque no se estudió *in vitro* o *in vivo*, posaconazol puede incrementar la concentración plasmática de alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), lo cual puede dar lugar a ergotismo. Está contraindicada la administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot.

**Alcaloides de la vinca:** La mayoría de los alcaloides de la vinca (p. ej., vincristina y vinblastina) son sustratos del CYP3A4. La administración concomitante de antifúngicos del tipo de los azoles, incluyendo posaconazol, con vincristina se ha asociado con reacciones adversas graves (ver Precauciones Generales). Posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de alcaloides de la vinca, lo cual puede llevar a neurotoxicidad y otras reacciones adversas graves. Por lo tanto, utilice los antifúngicos del tipo de los azoles, incluyendo posaconazol suspensión oral, en pacientes que reciben alcaloides de la vinca, incluyendo vincristina, solo cuando no existan otras opciones alternas de tratamiento antifúngico.

**Ciclosporina:** En pacientes con trasplante cardiaco bajo dosis estables de ciclosporina, 200 mg de suspensión oral de posaconazol una vez al día incrementaron las concentraciones de ciclosporina, lo que requirió de reducciones en la dosis. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya están recibiendo ciclosporina, debe reducirse la dosis de ciclosporina (p. ej., a alrededor de tres cuartos de la dosis actual). Por lo tanto, deben monitorearse cuidadosamente los niveles sanguíneos de ciclosporina durante la administración concomitante y en la discontinuación del tratamiento con posaconazol, la dosis de ciclosporina deberá ajustarse según sea necesario.

## Información para Prescribir Amplia

---

**Tacrolimus:** Posaconazol incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de tacrolimus (0.05 mg/kg dosis única) en 121% y 358%, respectivamente. Al iniciar el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya están recibiendo tacrolimus debe reducirse la dosis de tacrolimus (p. ej., a aproximadamente un tercio de la dosis actual). Posteriormente los niveles sanguíneos de tacrolimus, deberán monitorearse cuidadosamente durante la administración simultánea y al suspender posaconazol la dosis de tacrolimus deberá ajustarse según sea necesario.

**Sirolimus:** La administración de dosis repetidas de posaconazol suspensión oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 16 días) incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de sirolimus (2 mg dosis única) un promedio de 6.7 veces y 8.9 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Al iniciar tratamiento en pacientes que ya estén tomando sirolimus, debe reducirse la dosis de sirolimus (p. ej., a alrededor de 1/10 de la dosis actual) con monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre total. Deberán obtenerse las concentraciones de sirolimus al inicio, durante la administración concomitante y al discontinuar el tratamiento con posaconazol, ajustando la dosis de sirolimus según sea necesario.

**Rifabutina:** Posaconazol incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de rifabutina en 31% y 72%, respectivamente. Debe evitarse el uso concomitante de posaconazol y rifabutina a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Si los medicamentos son administrados concomitantemente, se recomienda un monitoreo cuidadoso de la cuenta sanguínea total y de los eventos adversos relacionados con el incremento en los niveles de rifabutina (p. ej., uveítis).

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

Se recomienda que se consideren ajustes de dosis de benzodiazepinas, metabolizadas por CYP3A4, durante la administración concomitante con posaconazol.

**Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir:** Estudios clínicos demostraron que no se observaron efectos clínicamente significativos sobre zidovudina, lamivudina e indinavir cuando se administraron con posaconazol; por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis para la administración concomitante de estos medicamentos.

**Inhibidores de la proteasa del VIH:** Debido a que los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos del CYP3A4, se espera que posaconazol incremente los niveles plasmáticos de estos agentes antirretrovirales. La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) incrementó 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. La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de atazanavir en un menor grado cuando se administraron como un régimen de refuerzo (boosted) con ritonavir (300 mg de atazanavir más 100 mg de ritonavir una vez al día durante 7 días) con un promedio de 1.5 veces y 2.5 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Se recomienda el monitoreo frecuente en busca de eventos adversos y

## Información para Prescribir Amplia

---

toxicidad relacionada con los agentes antirretrovirales que son sustratos del CYP3A4 durante la administración concomitante con posaconazol.

**Inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través del CYP3A4:** La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (50, 100 y 200 mg de suspensión oral una vez al día durante 13 días) incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de simvastatina (40 mg dosis única) un promedio de 7.4 a 11.4 veces y 5.7 a 10.6 veces, respectivamente. El incremento en las concentraciones plasmáticas de inhibidores de HMG-CoA reductasa se puede asociar con rabdomiólisis. Está contraindicada la administración concomitante de posaconazol e inhibidores de HMG-CoA reductasa, metabolizados principalmente a través de CYP3A4.

**Bloqueadores de canales de calcio metabolizados a través de CYP3A4:** Aunque no se estudió *in vitro* o *in vivo*, se recomienda el monitoreo frecuente en busca de eventos adversos y toxicidad relacionados a los bloqueadores de canales de calcio, durante la administración concomitante con posaconazol. Puede requerirse un ajuste de la dosis de los bloqueadores de canales de calcio.

**Digoxina:** La administración de otros azoles se ha asociado con incrementos en los niveles de digoxina. Por lo tanto, posaconazol puede incrementar la concentración plasmática de digoxina y necesitan monitorearse los niveles de digoxina cuando se inicie o descontinúe el tratamiento con posaconazol.

**Venetoclax:** El uso concomitante de venetoclax (un sustrato del CYP3A4) con posaconazol incrementa la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC<sub>0-inf</sub> de venetoclax, lo que puede incrementar las toxicidades de venetoclax (ver Precauciones Generales).

### XI. Alteraciones en los Resultados de Pruebas de Laboratorio

Ninguna conocida.

### XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

Al igual que como se observa con otros azoles, se observaron efectos relacionados con la inhibición de la síntesis de hormonas esteroides en estudios de toxicidad de dosis repetidas con posaconazol. Se observaron efectos supresores adrenales en los estudios de toxicidad en ratas y perros a exposiciones equivalentes o mayores que las obtenidas con las dosis terapéuticas en humanos.

Se realizaron estudios de reproducción y de desarrollo peri y posnatal en ratas. A exposiciones menores a las obtenidas a dosis terapéuticas en humanos, posaconazol produjo variaciones y malformaciones esqueléticas, distocia, incremento en la duración de la gestación, reducción del tamaño promedio de la camada y viabilidad posnatal. En conejos, posaconazol fue embriotóxico a exposiciones mayores a las obtenidas a dosis terapéuticas. Como se observó con otros agentes antimicóticos del tipo de los imidazoles, se consideró que estos efectos sobre la reproducción se debieron a un efecto relacionado con el tratamiento en la esteroidogénesis.

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

### XIII. Dosis y Vía de Administración

## Información para Prescribir Amplia

Spriafil® Suspensión oral debe administrarse con una comida o con un suplemento alimenticio líquido de 240 mL. La suspensión oral de Spriafil® debe agitarse bien antes del uso.

Instrucciones importantes para la administración de Spriafil® Suspensión oral

### Dosis y Duración

**Tabla 6.** Dosis Recomendada para Spriafil® Suspensión oral de Acuerdo con la Indicación

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas	200 mg (5 mL) tres veces al día. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o la inmunosupresión.
Tratamiento de Infecciones fúngicas invasivas (IFI) refractarias / Pacientes Intolerantes con IFI	400 mg (10 mL) dos veces al día*. En pacientes que no pueden tolerar un alimento o un suplemento alimenticio, Spriafil® Suspensión oral debe administrarse a una dosis de 200 mg (5 mL) cuatro veces al día. La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Coccidioidomicosis	400 mg (10 mL) dos veces al día*. En pacientes que no pueden tolerar un alimento o un suplemento alimenticio, Spriafil® Suspensión oral debe administrarse a una dosis de 200 mg (5 mL) cuatro veces al día. La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Candidiasis Orofaringea	Dosis de carga de 200 mg (5 mL) una vez al día el primer día, después 100 mg (2.5 mL) una vez al día durante 13 días
Candidiasis orofaríngea o Esofágica Refractaria	400 mg (10 mL) dos veces al día*. La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.

\* Incrementar la dosis diaria total de la suspensión oral por arriba de 800 mg no incrementa la exposición a Spriafil® Suspensión oral.

Uso en insuficiencia renal: No se requiere ajustar la dosis en insuficiencia renal, ya que posaconazol no se elimina de forma importante por vía renal, no se espera un efecto de la insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda ajustar la dosis.

Uso en insuficiencia hepática: Existe información de farmacocinética limitada en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, no pueden hacerse recomendaciones para ajustar la dosis. En el pequeño número de sujetos estudiados que tenían insuficiencia hepática, hubo un incremento en la vida media con una disminución en la función hepática.

Uso en pacientes pediátricos: No se han establecido la seguridad y la eficacia en adolescentes y niños menores de 13 años.

### Vía de Administración

## **Información para Prescribir Amplia**

---

### **No-Intercambiabilidad entre Spriafil® Suspensión oral y Spriafil® Tabletas**

Spriafil® Suspensión oral y Spriafil® Tabletas no deben utilizarse de forma intercambiable debido a las diferencias en la dosificación de cada formulación. Por lo tanto, se deben seguir las recomendaciones específicas de dosificación para cada una de las formulaciones.

Spriafil® Suspensión oral es sólo para administración oral.  
Agitar bien Spriafil® Suspensión oral antes de usarlo.

### **XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental**

Durante los estudios clínicos, los pacientes que recibieron Spriafil® Suspensión oral hasta 1,600 mg/día no mostraron reacciones adversas diferentes a las observadas en pacientes con las dosis más bajas. Se produjo una sobredosis accidental en un paciente que tomó 1,200 mg dos veces al día durante 3 días. El investigador no observó reacciones adversas.

Posaconazol no es eliminado mediante hemodiálisis.

#### **Abuso y Dependencia**

No existe potencial de abuso conocido para posaconazol.

### **XV. Presentación**

Caja de cartón con frasco de vidrio etiquetado, con 105 mL de 40 mg/mL y cucharita dosificadora graduada.

### **XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento**

Consérvese el frasco bien cerrado a no más de 25 °C.

Se recomienda que la cuchara se enjuague con agua después de cada administración y antes de su almacenamiento.

### **XVII. Leyendas de Protección**

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo ni lactancia.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [dpoc.mexico@msd.com](mailto:dpoc.mexico@msd.com)

### **XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio**

#### Representante legal en México:

Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.

Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

## **Información para Prescribir Amplia**

---

### **XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría**

Reg. No. 369M2014 SSA IV

Versión: S-CCDS-MK5592-OS-T-042021

RCN: 000020221-MX