

I. Denominación Distintiva

SPRIAFIL®

II. Denominación Genérica

Posaconazol

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica:

Tableta

Formulación:

Cada tableta contiene:

Posaconazol 100 mg

.....
Excipiente cbp 1 tableta

.....

IV. Indicaciones Terapéuticas

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

SPRIAFIL Tabletas 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.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Grupo Farmacoterapéutico

Antiinfeccioso para uso sistémico, derivado triazólico, J02AC04

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

Posaconazol es un inhibidor potente de la enzima lanosterol 14 α -desmetilasa, que cataliza un paso esencial en la biosíntesis del 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. kefyr*, *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*, *Microsporum*, *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.

Información para Prescribir Amplia

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 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 1×10^{-8} a 1×10^{-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 múltiple de posaconazol tabletas (200 o 300 mg) QD [una vez al día] fue 1.3 veces más alta en voluntarios sanos que en pacientes.

Absorción

Cuando se administra oralmente a voluntarios sanos, las tabletas de posaconazol se absorben con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 4 a 5 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se obtienen hacia el Día 6 a la dosis de 300 mg (QD después de una dosis de carga BID [dos veces al día] el Día 1).

La biodisponibilidad absoluta de la tableta oral es de aproximadamente 54%.

La biodisponibilidad relativa se investigó en la tableta de 100 mg, bajo condiciones de ayuno y la suspensión oral de 100 mg bajo condiciones de ayuno en adultos sanos. Bajo estas condiciones, la exposición plasmática a posaconazol para los dos tratamientos fue similar. Bajo condiciones de ayuno, la exposición a posaconazol después de la administración de una sola dosis de tableta fue 3.7 veces más que la de la suspensión oral.

Efecto de los alimentos en la absorción oral en voluntarios sanos

Las tabletas de posaconazol se pueden tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

Información para Prescribir Amplia

En un estudio de dosis únicas (P112) que investigó el efecto de una comida rica en grasas, la biodisponibilidad de posaconazol después de la administración de tabletas de 300 mg (3 x 100 mg) en voluntarios sanos, la $C_{máx}$ fue 16% más alta y el AUC_{0-72} horas fue 51% mayor ante la presencia de alimentos en relación con el estado de ayuno. Los resultados del estudio se resumen en la tabla 1. No se considera que el efecto de los alimentos en la absorción de las tabletas de posaconazol sea significativo. En el momento de la selección final de la dosis de la tableta de 300 mg, se tomó en cuenta el efecto de los alimentos, basado en la información del estudio P5615 de farmacocinética/seguridad y la información de los estudios clínicos pivotaes Fase 1b/Fase 3, en los cuales los pacientes tomaron tabletas de posaconazol independientemente de la ingesta de alimentos. Por lo tanto, las tabletas de posaconazol pueden ser administradas con o sin alimentos.

Tabla 1: Comparación estadística de farmacocinética plasmática de posaconazol después de la administración de dosis única de 300 mg de posaconazol (como 3 tabletas de 100 mg) a sujetos sanos bajo condiciones de ayuno y alimento

Parámetro Farmacocinético	Condiciones de ayuno		Condiciones de alimento (Comida rica en grasas) *		Ayuno/Alimento
	N	GM (IC 95%)	N	GM (IC 95%)	GMR (IC 90%)
$C_{máx}^{\dagger}$ (ng/mL)	14	893 (731; 1,090)	16	1,040 (915; 1,180)	1.16 (0.96; 1.41)
AUC_{0-last}^{\ddagger} hr·ng/mL	14	25,600 (21,500; 30,400)	16	38700 (35,000; 42,700)	1.51 (1.33; 1.72)
$T_{máx}^{\S}$ (hr)	14	5.00 (3.00; 8.00)	16	6.0 (5.00; 24.00)	NA

GM= promedio geométrico de mínimos cuadrados; GMR= relación promedio geométrica de mínimos cuadrados; IC= intervalo de confianza

* 48.5 g de grasa

\dagger $C_{máx}$ = concentración máxima observada

\ddagger AUC_{0-last} = AUC_{0-72hr}

\S Mediana (Min, Máx) reportada para $T_{máx}$

Distribución

Posaconazol, después de la administración de la tableta, tiene un volumen de distribución aparente promedio de 394 L (42%), con un intervalo de 294 - 583 L entre los estudios en voluntarios sanos. Posaconazol tiene una alta unión a proteínas (>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.

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).

Información para Prescribir Amplia

La tableta de posaconazol es eliminada con una vida media promedio ($t_{1/2}$) que varía en un intervalo entre 26 y 31 horas y una depuración aparente promedio que varía de 7.5 a 11 L/hr.

Los parámetros de farmacocinética en pacientes y voluntarios sanos después de la administración de tabletas de posaconazol de 300 mg al día se encuentran en la tabla 2. Los pacientes tienen una exposición aproximadamente 25% menor comparada con los voluntarios sanos después de dosis múltiples de tabletas de posaconazol. Las diferencias en la exposición entre voluntarios sanos y pacientes son mucho menores que las diferencias en la exposición reportadas para la suspensión oral de posaconazol.

Tabla 2: Farmacocinética de tabletas de posaconazol de liberación modificada en pacientes y voluntarios sanos

Población	Dosis		Promedio (%CV)	
		$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	$T_{\text{máx}}^a$ (hr)	AUC(τ) (ng·hr/mL)
Voluntarios sanos	300 mg/día (n=12)	2,764 (21)	3.98 (3 - 6)	51,618 (25)
Pacientes	300 mg/día (n=50)	2,090 (38)	4 (1.3 - 8.1)	37,900 (42)

La coadministración de alimentos o medicamentos que se sabe alteran el pH gástrico (antiácidos, ranitidina, esomeprazol) o la motilidad (metoclopramida) no muestra un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de posaconazol cuando se administró como una tableta de liberación modificada.

En la tabla 3 se muestra una comparación de la exposición (C_{avg}) en los pacientes después de la administración de tabletas de liberación modificada y de la suspensión oral de posaconazol a dosis terapéuticas.

Tabla 3: Exposición C_{avg} promedio en estado de equilibrio de los estudios pivotaes en pacientes con la tableta de liberación modificada y la suspensión oral de posaconazol

	Posaconazol tableta de liberación Modificada	Posaconazol suspensión oral		
	Profilaxis en LMA (leucemia mielógena aguda [AML, por las siglas en inglés para <i>acute myelogenous leukemia</i>]) y TCMH (trasplante de células madre hematopoyéticas [HSCT, por las siglas en inglés])	Profilaxis en EICH (enfermedad de injerto contra huésped [GVDH, por las siglas en inglés para <i>Graft versus host disease</i>])	Profilaxis en Neutropenia	Tratamiento de Aspergilosis Invasiva
Estudio	P05615	C98-316	P01899	P00041
Dosis	300 mg QD	200 mg TDS	200 mg TDS	POS 200 mg QID (hospitalizados) después 400 mg BD

Información para Prescribir Amplia

C_{avg} promedio (ng/mL) (%CV)	=1970 (56%) *	1122 (67%)	583 (65%)	841 (83%)
Cuartil	Rango pC_{avg} (ng/mL)	Rango C_{avg} (ng/mL)	Rango C_{avg} (ng/mL)	Rango C_{avg} (ng/mL)
Q1	442-1223	22-557	90-332	55-277
Respuesta	N/A	55.6%	45.3%	24%
Q2	1240-1710	557-915	322-490	290-544
Respuesta	N/A	79.4%	63.0%	53%
Q3	1719-2291	915-1563	490-734	550-861
Respuesta	N/A	82.5%	53.7%	53%
Q4	2304-9523	550-861	734-2200	877-2010
Respuesta [†]	N/A	53%	72.2%	71%

C_{avg} promedio = concentración promedio cuando se mide en estado de equilibrio

* pC_{avg} = C_{avg} previsto

Poblaciones Especiales

Pediátrica

El uso de posaconazol tabletas en pacientes de 13 a 17 años se apoya en evidencia de estudios adecuados y bien controlados de posaconazol suspensión oral.

Género

La farmacocinética de posaconazol es comparable entre hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis de SPRIAFIL Tabletadas con base en el género.

Geriátrica

De los 230 pacientes tratados con posaconazol tabletas, 38 (17%) eran mayores de 65 años. La farmacocinética de posaconazol tabletas es comparable en sujetos jóvenes y de edad avanzada. No se observaron diferencias generales en la seguridad entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes, por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Raza

Hay información insuficiente entre diferentes razas con posaconazol tabletas.

Peso

El modelo farmacocinético poblacional de posaconazol sugiere que los pacientes que pesan más de 120 kg pueden tener una exposición menor 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 m²), 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 m²), 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.

No se ha realizado un estudio específico con posaconazol tabletas.

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, 35.3 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.

No se ha realizado un estudio específico con posaconazol tabletas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Farmacocinética y seguridad de posaconazol tabletas en pacientes

El Estudio 5615 fue un estudio multicéntrico, no comparativo, realizado para evaluar las propiedades farmacocinéticas, seguridad y tolerabilidad de posaconazol tabletas. El Estudio 5615 se realizó en una población de pacientes similar a la estudiada previamente en el programa pivotal clínico de la suspensión oral de posaconazol. La información de farmacocinética y de seguridad del Estudio 5615 fue extrapolada a la información existente (incluyendo información de eficacia) con la suspensión oral.

El Estudio 5615 reclutó un total de 230 sujetos. La Parte 1 del estudio se diseñó para seleccionar una dosis para estudio adicional en la Parte 2, después de evaluar primero la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad en la población de pacientes neutropénicos en alto riesgo de una infección fúngica. La Parte 2 del estudio se diseñó para evaluar a posaconazol tabletas en una población de pacientes más diversa, y para confirmar la exposición de posaconazol tabletas en sujetos adicionales en riesgo de una infección fúngica. Se administró posaconazol tabletas independientemente de la ingesta de alimentos, tanto en la Parte 1 como en la Parte 2 del estudio.

La población de sujetos en la Parte 1 incluyó sujetos con leucemia mielógena aguda (AML) o síndrome mielodisplásico (MDS, por las siglas en inglés para *myelodysplastic syndrome*) que habían recibido recientemente quimioterapia y habían desarrollado o se anticipaba que desarrollarían neutropenia significativa. En la Parte 1 se evaluaron dos grupos diferentes de dosis: 200 mg BID el Día 1, seguido por 200 mg QD en adelante (Parte 1A) y 300 mg BID el Día 1, seguido por 300 mg QD en adelante (Parte 1B).

La población de sujetos en la Parte 2 incluyó: 1) pacientes con LMA o SMD que habían recibido recientemente quimioterapia y habían desarrollado o se anticipaba que desarrollarían neutropenia significativa, o 2) pacientes que habían sido sometidos a un HCST y estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor para la prevención o tratamiento de GVHD. Estos tipos de pacientes habían sido estudiados previamente en un estudio pivotal controlado de posaconazol suspensión oral. Con base en

los resultados de farmacocinética y de seguridad de la Parte 1, todos los sujetos en la Parte 2 recibieron 300 mg BID el Día 1, seguido por 300 mg QD en adelante.

La población total de sujetos tenía una edad promedio de 51 años (rango = 19-78 años), 93% eran blancos, el grupo étnico principal no era Hispano o Latino (84%) y 62% eran hombres. El estudio trató a 110 (48%) sujetos con LMA (nuevo diagnóstico), 20 (9%) sujetos con LMA (primera recaída), 9 (4%) sujetos con MDS, y 91 (40%) de sujetos con HSCT, como las enfermedades primarias al ingreso al estudio.

Se recolectaron muestras seriadas de PK el Día 1 y en estado estable el Día 8 para todos los sujetos de la Parte 1 y un subgrupo de sujetos de la Parte 2. Este análisis de PK en serie demostró que el 90% de los sujetos tratados con la dosis de 300 mg QD obtuvieron una C_{av} en estado estable entre 500-2,500 ng/mL. [La C_{av} fue la concentración promedio de posaconazol en estado estable, calculada como AUC (área bajo la curva de concentración plasmática tiempo, por las siglas en inglés para *area under the curve*) /intervalo de dosis (24 horas).] Los sujetos con AML/MDS con neutropenia después de quimioterapia o sujetos con HSCT que recibieron tratamiento inmunosupresor para prevenir o tratar GVHD quienes recibieron 300 mg QD alcanzaron una C_{av} promedio en estado estable de 1,580 ng/mL. Los hallazgos PK del estudio pivotal (Estudio 5615) apoyan una dosis diaria de 300 mg de posaconazol tabletas para profilaxis.

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 incluidos 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 incluidos en el estudio de posaconazol. El éxito fue definido como resolución completa (respuesta completa) o una mejoría clínicamente 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 4, 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).

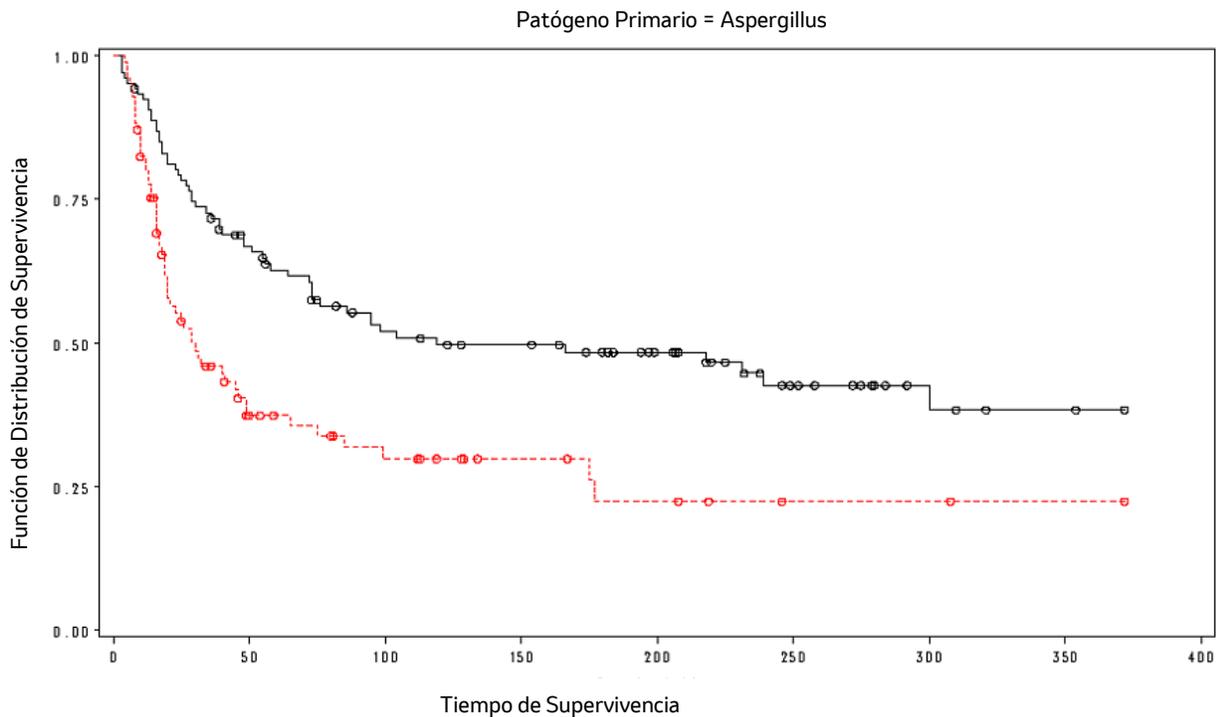
Tabla 4: Eficacia general de posaconazol suspensión oral al final del tratamiento de aspergilosis invasiva en comparación con un grupo externo de control

	POSACONAZOL SUSPENSIÓN ORAL	GRUPO EXTERNO DE CONTROL
Respuesta general	45/107 (42%)	22/86 (26%)
	RAZON DE MOMIOS 4.06 (IC 95%: 1.50, 11.04) P=0.006	
Supervivencia al día 365	(38%)	(22%)
Éxito por especies Todas confirmadas micológicamente <i>Aspergillus spp.*</i>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<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** ($p < 0.001$).

Figura 1: Análisis de Kaplan-Meier de tiempo de supervivencia para sujetos con *Aspergillus* como



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

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 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.

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

Coccidioidomicosis: Se demostró la eficacia de posaconazol en el tratamiento primario de coccidioidomicosis 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 Coccidioidomicosis), 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 coccidioidomicosis 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 (SNC o 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 orofaríngea (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 orofaríngea (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 5 a continuación.

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

Tabla 5: Tasas de éxito clínico y tasas de respuesta micológica en candidiasis orofaríngea

Variables de desenlace	Posaconazol suspensión oral	Fluconazol
Tasa de éxito clínico en el Día 14	91.7% (155/169)	92.5% (148/160)
Tasa de éxito clínico 4 semanas después de haber concluido el tratamiento	68.5% (98/143)	61.8% (84/136)
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 (≤ 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 orofaríngea 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) (≤ 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 en inglés para *esophageal candidiasis*) refractaria a azoles, ya sea sola o en combinación con OPC (candidiasis orofaríngea). 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)

Información para Prescribir Amplia

(curación o mejoría) después de 3 meses de tratamiento con posaconazol; 80.6% (25/31) para sujetos sin tratamiento previo.

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.

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 6 para resultados de ambos estudios.

Tabla 6: Resultados de estudios clínicos en profilaxis de infecciones fúngicas invasivas.

Estudio	Posaconazol suspensión oral	Control ^a	Valor de p
Proporción (%) de pacientes con IFIs probadas/probables			
Periodo bajo tratamiento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009

Información para Prescribir Amplia

316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0.0038
Periodo de tiempo fijo^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0.0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0.0740
Proporción (%) de pacientes con aspergilosis probada/probable			
Periodo bajo tratamiento^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	0.0001
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	0.0013
Periodo de tiempo fijo^c			
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)	< 0.0001
316 ^d	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.

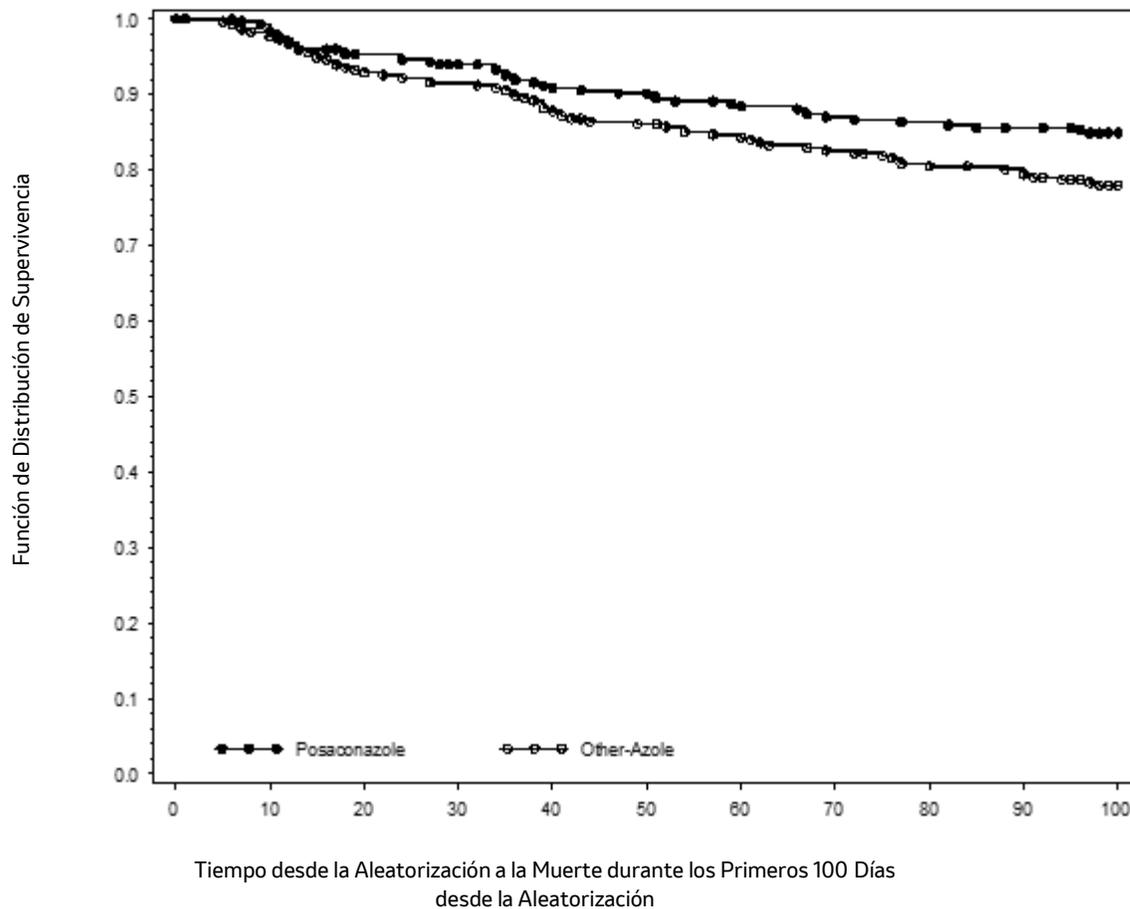
c: En el estudio 1899, este fue el periodo desde la aleatorización a los 100 días después de la aleatorización; en el estudio 316 fue el periodo desde el día basal a los 111 días después de la línea basal.

d: Todos aleatorizados.

e: Todos tratados.

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 que recibieron 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 rabdomiólisis.
- 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

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 QTc. No obstante, no debe administrarse posaconazol con fármacos que se sabe prolongan el intervalo QTc 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 cuando sea necesario 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 Medicamentosas y de Otro Género*). 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

Seguridad de posaconazol tabletas:

Se ha evaluado la seguridad de tabletas de posaconazol en 230 pacientes reclutados en el estudio clínico pivotal. Los pacientes fueron reclutados en un estudio no comparativo de farmacocinética y seguridad de tabletas de posaconazol, administradas como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con condiciones subyacentes, que incluían malignidad hematológica, neutropenia posquimioterapia, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) y después de un HSCT. El tratamiento con posaconazol se administró por 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 dosificación BID el Día 1 en cada cohorte).

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento reportadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) con tabletas de posaconazol (300 mg una vez al día) fueron náusea y diarrea.

La reacción adversa reportada más frecuentemente que llevó a la discontinuación de las tabletas de posaconazol de 300 mg una vez al día fue náusea.

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RARTs 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 7.

Tabla 7: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAEs) reportadas en sujetos tratados con posaconazol tabletas y suspensión oral por sistema corporal.
*Incluye todos los TRAEs con incidencia del 1% o mayor
Común ($>1/100$, $<1/10$)*

Trastornos hematológicos y del sistema linfático Común:	neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Común:	anorexia, desequilibrio electrolítico, hipokalemia
Trastornos del sistema nervioso Común:	mareo, cefalea, parestesias, somnolencia
Trastornos gastrointestinales Común:	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náusea, vómito, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares Común:	elevación de las pruebas de funcionamiento hepático (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Común	erupción cutánea, prurito

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración Común	astenia, fatiga, pirexia (fiebre)
---	-----------------------------------

Experiencia posterior a la comercialización

Se ha reportado la siguiente experiencia adversa posterior a la comercialización:

Trastornos endocrinos: pseudoaldosteronismo

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol tabletas:

Posaconazol es metabolizado vía UDP glucuronidación (enzimas de fase 2) y es un sustrato para el flujo de salida 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:

No se observaron efectos clínicamente importantes cuando las tabletas de posaconazol se utilizaron concomitantemente con antiácidos, antagonistas del receptor H_2 e inhibidores de la bomba de protones. No se requiere ajustar la dosis de posaconazol tabletas cuando éstas se utilizan concomitantemente con antiácidos, antagonistas del receptor H_2 e inhibidores de la bomba de protones.

Agentes de motilidad gastrointestinal:

No se observó algún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de posaconazol cuando las tabletas de posaconazol se administraron concomitantemente con metoclopramida. No se requiere ajustar la dosis de posaconazol tabletas cuando se administran concomitantemente con metoclopramida.

Glipizida: (10 mg dosis única) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol.

Efavirenz: (400 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 tabletas 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, en pacientes que reciben alcaloides de la vinca, incluyendo vincristina, solo cuando no existan otras opciones 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.

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 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 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 $C_{máx}$ y el AUC_{0-inf} 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 suprarrenales 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

SPRIAFIL Tabletas puede tomarse independientemente de la ingesta de alimentos.

Instrucciones importantes para la administración de SPRIAFIL Tabletas

Dosis y duración

Tabla 8. Dosis recomendada para SPRIAFIL Tabletas de acuerdo con la indicación

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas	Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas de 100 mg) dos veces al día el primer día, después 300 mg (tres tabletas de 100 mg) una vez al día a partir de entonces. Cada dosis se puede tomar independientemente de la ingesta de alimentos. La duración del tratamiento está basada en la recuperación de la neutropenia o la inmunosupresión. Para pacientes con leucemia mielógena aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis con SPRIAFIL deberá iniciar varios días antes del inicio anticipado de la neutropenia y continuar durante 7 días después de que el

Información para Prescribir Amplia

	recuento de neutrófilos se eleve por arriba de 500 células por mm ³ .
Tratamiento de infecciones fúngicas invasivas (IFIs) refractarias / pacientes con IFIs intolerantes a tratamiento de primera línea	Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas de 100 mg) dos veces al día el primer día, después 300 mg (tres tabletas de 100 mg) una vez al día a partir de entonces. La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión, y la respuesta clínica.
Coccidioidomicosis	
Candidiasis esofágica refractaria	Dosis de carga de 300 mg (tres tabletas de 100 mg) dos veces al día el primer día, después 300 mg (tres tabletas de 100 mg) una vez al día a partir de entonces. Cada dosis puede tomarse independientemente de la ingesta de alimentos. La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión, y la respuesta clínica.

Uso en insuficiencia renal: No se requiere ajustar la dosis en insuficiencia renal, ya que posaconazol no se elimina de forma significativa 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

No-intercambiabilidad entre SPRIAFIL Tabletetas y SPRIAFIL Suspensión Oral

SPRIAFIL Tabletetas y SPRIAFIL Suspensión Oral 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 Tabletetas está destinado para administración oral únicamente.

Las tabletetas de SPRIAFIL deben tragarse enteras y no dividirse, aplastarse, o masticarse.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

No existe experiencia con la sobredosis de posaconazol tabletetas.
Posaconazol no es eliminado mediante hemodiálisis.

Abuso y dependencia

No existe potencial de abuso conocido para posaconazol.

XV. Presentación

Caja con 24 tabletas con 100 mg.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 30 °C.
Consérvese la caja bien cerrada.

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 y aquimsd.mexico@msd.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Titular del Registro Sanitario:

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

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.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 018M2017 SSA IV