

**NOXAFIL® 40 mg/mL SUSPENSIÓN ORAL**  
(Posaconazol)

---

**1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y FORMA FARMACÉUTICA**

---

Noxafil (posaconazol) en Suspensión Oral, 40 mg/mL

Suspensión de liberación inmediata, blanca, con sabor a cereza.

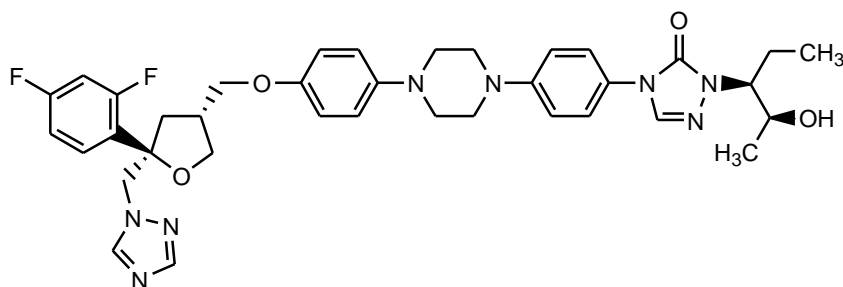
---

**2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

---

**2.1 Principio Activo**

El posaconazol se designa químicamente como 4-[4-[4-[[[(3R,5R)-5-(2,4 -difluorofenil) tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-3-furanil] metoxi] fenil]-1-piperazinil] fenil]-2-[(1S, 2S)-1-etil-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-uno, con una fórmula empírica de  $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$  y un peso molecular de 700,8. La fórmula estructural es:



**FIGURA 1.-** Estructura Química del posaconazol

**2.2 Producto Farmacéutico**

**2.2.1 Lista de Excipientes**

Noxafil Suspensión Oral: sabor artificial de cereza, agua purificada, ácido cítrico monohidratado, glicerol, glucosa líquida 350 mg, polisorbato 80, simeticona, benzoato de sodio, citrato de sodio deshidratado, dióxido de titanio, goma de xantano.

---

**3 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**

---

**3.1 Lista de excipientes de Especial Interés**

Ninguno

**3.2 Incompatibilidades**

Ninguna

**3.3 Precauciones Especiales de Almacenamiento**

La suspensión oral de Noxafil no requiere condiciones especiales de conservación. Para la suspensión oral de Noxafil, se recomienda que la cuchara se enjuague con agua después de cada administración y antes del almacenamiento.

### 3.4 Instrucciones de Uso para Manipulación y Desecho

No se requieren medidas especiales.

---

## 4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS

---

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes con Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI) resistentes, refractarias o intolerantes a las terapias convencionales con antimicóticos.

La suspensión oral de Noxafil está indicada para su uso en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 18 años de edad o más:

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad resistente a la anfotericina B, itraconazol o voriconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos. La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después de un mínimo de 7 días de dosis terapéuticas previas de terapia antifúngica eficaz.
- Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina B, el fluconazol o el itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos. La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no fungémicas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) o dosis terapéuticas previas de terapia antifúngica efectiva.
- Fusariosis, zigomicosis, criptococosis, cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otros tratamientos, o en pacientes que son intolerantes a otras terapias.
- Coccidioidomicosis.

La suspensión oral de Noxafil también está indicado para su uso en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 18 años de edad o más:

- Candidiasis orofaríngea, incluyendo pacientes con enfermedad refractaria al itraconazol y el fluconazol. La resistencia se define como la progresión de la infección o la falta de mejoría después de un mínimo de 7 días o dosis terapéuticas previas de terapia antifúngica eficaz.

### 4.2. Posología y Administración

#### 4.2.1. General

La suspensión oral de Noxafil debe administrarse con la comida, o con 240 mL de un complemento nutricional. La suspensión oral debe agitarse bien antes de usar.

#### 4.2.2. Dosis y Duración

Adultos: 800 mg/día dividido en 2 a 4 dosis.

Cada dosis del producto debe administrarse durante e inmediatamente después de una comida o un suplemento nutricional en pacientes que no pueden tolerar los alimentos para mejorar la absorción oral y asegurar una exposición adecuada.

**Tabla 1:** Dosis recomendada para la suspensión oral de Noxafil de acuerdo a la Indicación:

Indicación	Dosis y Duración de la Terapia
Infecciones fúngicas invasivas refractarias (IFI)/ Pacientes intolerantes con IFI	400 mg (10 mL) dos veces al día *. En los pacientes que no pueden tolerar una comida o un suplemento nutricional, el Noxafil 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 los pacientes que no pueden tolerar una comida o un suplemento nutricional, el Noxafil 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 en el primer día, luego 100 mg (2,5 mL) una vez al día durante 13 días.
Candidiasis Orofaringea o Esofágica Refractaria	400 mg (10 mL) dos veces al día *. La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente del paciente y la respuesta clínica.

\* El aumento de la dosis diaria total de la suspensión oral por encima de 800 mg no incrementa aún más la exposición al Noxafil.

Uso en insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, el posaconazol no se elimina significativamente por vía renal, no se espera un efecto de insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda un ajuste de dosis.

Uso en la insuficiencia hepática: Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación para ajuste de la dosis. En un pequeño número de sujetos estudiados que tenían insuficiencia hepática, hubo un aumento en la vida media con una disminución de la función hepática.

Uso en Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia en los adolescentes y niños menores de 18 años.

#### 4.2.2. Método de Administración

Noxafil suspensión es sólo para administración oral.

Agitar bien antes de usar la suspensión oral de Noxafil.

---

## 5 INFORMACIÓN BÁSICA DE SEGURIDAD DE LA EMPRESA

---

### 5.1 Contraindicaciones

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o cualquiera de los componentes del producto.

- La presencia o el uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, la co-administración de los sustratos de CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con el posaconazol están contraindicados ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del QT y raros casos de torsades de pointes.
- Prolongación congénita o adquirida del intervalo QTc.
- La administración concomitante con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados principalmente a través de CYP3A4 está contraindicada dado que el aumento de la concentración plasmática de estos fármacos puede conducir a rabdomiólisis.
- Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, el posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de alcaloides del ergot, lo que puede dar lugar a ergotismo. La administración conjunta de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada.
- No debe ser administrado en pacientes menores de 18 años.

## 5.2. Advertencias Especiales y Precauciones de Uso

No administre durante el embarazo o cuando se sospecha su existencia, ni durante la lactancia.

Hipersensibilidad: No hay información con respecto a sensibilidad cruzada entre el posaconazol y otros agentes antifúngicos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a los pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad Hepática: En los ensayos clínicos se produjeron casos poco frecuentes de reacciones hepáticas (por ejemplo, elevaciones leves a moderadas de ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y/o hepatitis clínica). Las elevaciones en las pruebas de función hepática son generalmente reversibles al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin la interrupción del medicamento y en raras ocasiones fue necesaria la interrupción del fármaco. En raras ocasiones, se informaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que habían progresado a resultados fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes serias (por ejemplo, enfermedad hematológica) durante el tratamiento con el posaconazol.

Pacientes con trastornos del funcionalismo hepático. Se debe considerar discontinuar del producto si los signos y síntomas clínicos son indicativos del desarrollo de enfermedad hepática.

Se han dado casos de toxicidad grave y mortal producidos por la ciclosporina cuando se toma en combinación con este producto, por lo que es necesario reducción de la dosis y el control frecuente de los niveles cuando se toman de forma concomitante. Se debe considerar la suspensión del producto si los signos y síntomas clínicos son indicativos del desarrollo de enfermedad hepática.

Se ha dado casos de toxicidad grave y mortal producida por la ciclosporina cuando se toma en combinación con este fármaco; por lo tanto, cuando se toman concomitantemente, se necesita una titulación de dosis baja y un control constante de sus niveles.

QT Prolongación: Algunos azoles se han asociado con la prolongación del intervalo QT. Los resultados de un análisis de ECG de múltiples tiempos comparados en voluntarios sanos no mostraron ningún aumento en la media del intervalo QTc. Sin embargo, el posaconazol no debe administrarse con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y se metabolizan a través de CYP3A4.

Con la administración de este producto se han observado reacciones adversas severas del área cardiovascular, entre las cuales se encuentran: prolongación del intervalo QT o QTc “Torsade de Pointes”, muerte súbita, taquicardia ventricular e infarto del miocardio. Por lo que el médico tratante debe mantener las medidas de monitoreo y vigilancia de manera estricta de esta área.

Se han observado reacciones adversas graves de las áreas cardiovasculares con la administración de este fármaco, entre ellas: prolongación del intervalo QT o QTc, Torsades de Pointes, muerte súbita, taquicardia ventricular e infarto del miocardio. Por lo tanto, el médico tratante debe mantener medidas de monitoreo y una estrecha vigilancia de esta área cardiovascular.

Alteraciones electrolíticas: Especialmente las que involucran a los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser controlados y corregidos según sea necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Toxicidad de Vincristina: La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina se ha asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas graves, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética e ileo paralítico. Limite los antifúngicos azólicos, incluyendo el posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo la vincristina, que no tienen opciones alternativas de tratamiento antifúngico (ver 5.3 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

Pacientes con trastornos del funcionamiento hepático.

Pacientes con trastornos del ritmo cardíaco tales como: Bradicardia sinusal, arritmias sintomáticas preexistentes.

Cardiomiopatía, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca.

Se debe realizar control hematológico del funcionamiento hepático y de electrolitos.

Este producto contiene glucosa, adminístrese con precaución en pacientes diabéticos.

### 5.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

**Rifabutina:** (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) y el ABC (área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo) del posaconazol en un 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  $C_{max}$  y el ABC de posaconazol en un 41% y 50%, respectivamente. Debe evitarse el uso concomitante del posaconazol con fenitoína a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

**Antagonistas de los receptores  $H_2$ , inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y antiácidos:** Las concentraciones plasmáticas de posaconazol ( $C_{max}$  y ABC) se redujeron en un 39% cuando la suspensión oral de posaconazol se administró con cimetidina (400 mg dos veces al día) debido a una absorción reducida posiblemente secundaria a una disminución en la producción de ácido gástrico. Debe evitarse la coadministración de suspensión oral de posaconazol con antagonistas del receptor  $H_2$ , si es posible.

De forma similar, la administración de 400 mg de suspensión oral de posaconazol con esomeprazol (40 mg diarios) disminuyó la  $C_{max}$  media y el ABC en 46% y 32%, respectivamente, en comparación con la dosis de 400 mg de posaconazol solo. Deberá evitarse, si es posible, la administración concomitante de suspensión oral de posaconazol con inhibidores de la bomba de protones.

**Agentes de Motilidad Gastrointestinal:** Metoclopramida, cuando se administra con suspensión oral de posaconazol, disminuye las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si la metoclopramida se administra concomitantemente con suspensión oral con posaconazol, se recomienda monitorear de cerca las infecciones por hongos.

La loperamida no afecta las concentraciones plasmáticas de posaconazol. No se requiere ajuste posológico de posaconazol cuando se usa concomitantemente loperamida y posaconazol.

**Glipizida:** (10 mg en dosis única) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre  $C_{max}$  y ABC del posaconazol.

**Efavirenz:** (400 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el ABC del posaconazol en un 45% y 50%, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol con efavirenz, a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

**Fosamprenavir:** La combinación de fosamprenavir con posaconazol puede conducir a una disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere administración concomitante, se recomienda un monitoreo cercano de las infecciones por hongos. La dosis repetida de fosamprenavir (700 mg BID x 10 días) disminuyó la  $C_{max}$  y el ABC de posaconazol (200 mg de suspensión oral QD el primer día, 200 mg de suspensión oral BID el segundo día y luego 400 mg de suspensión oral BID x 8 días) en un 21% y 23%, respectivamente.

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

El posaconazol no se metaboliza de forma clínicamente significativa a través del sistema del citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor de CYP3A4 y por lo tanto los niveles plasmáticos de los fármacos que se metabolizan a través de esta vía enzimática pueden aumentar cuando se administra con el posaconazol.

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

**Alcaloides vinca:** La mayoría de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) son sustratos de CYP3A4. La administración concomitante de antifúngicos de azol, incluido el posaconazol, con vincristina se ha asociado con reacciones adversas graves (ver 5.2 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso). Posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca, lo que puede conducir a neurotoxicidad y otras reacciones adversas graves. Por lo tanto, limite los antifúngicos de azol, incluyendo posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide vinca, incluyendo vincristina, que no tienen opciones alternativas de tratamiento antifúngico.

**Ciclosporina:** En pacientes con trasplante de corazón con dosis estables de ciclosporina, la suspensión oral de posaconazol 200 mg, una vez al día, incrementó las concentraciones de ciclosporina, lo que hizo necesario reducir las dosis. Al iniciar el tratamiento con el posaconazol en pacientes que ya están recibiendo ciclosporina, la dosis de ciclosporina debe reducirse (por ejemplo, a unos tres cuartos de la dosis actual). En lo sucesivo, los niveles sanguíneos de ciclosporina deben vigilarse cuidadosamente durante su co-administración y tras la interrupción del tratamiento con posaconazol, la dosis de ciclosporina debe ajustarse según sea necesario.

**Tacrolimus:** El posaconazol aumentó la  $C_{max}$  y el ABC del tacrolimus (0,05 mg /kg dosis única) en un 121% y 358%, respectivamente. Al iniciar el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya están recibiendo tacrolimus, la dosis de tacrolimus deberá reducirse (por ejemplo, alrededor de un tercio de la dosis actual). A partir de entonces los niveles

sanguíneos de tacrolimus deben ser monitoreados cuidadosamente durante la administración simultánea, y al suspender posaconazol, la dosis de tacrolimus deberá ajustarse según sea necesario.

**Sirolimus:** En sujetos sanos, la administración repetida de dosis de posaconazol oral (400 mg suspensión oral dos veces al día durante 16 días) incrementó la  $C_{max}$  y el ABC del sirolimus (2 mg dosis única) en un promedio de 6,7 veces y 8,9 veces, respectivamente. Al iniciar la terapia en pacientes que ya toman sirolimus, la dosis de sirolimus debe reducirse (por ejemplo, a aproximadamente 1/10 de la dosis actual) con monitorización frecuente de las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total. Las concentraciones de sirolimus deben determinarse al iniciar, durante la administración simultánea, y al suspender el tratamiento con posaconazol, como consecuencia de las dosis ajustadas de sirolimus.

**Rifabutin:** El posaconazol aumentó la  $C_{max}$  y el ABC de rifabutin en un 31% y 72%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutin debe evitarse a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Si los fármacos son co-administrados, se recomienda una cuidadosa monitorización de los recuentos sanguíneos totales y los efectos adversos relacionados con el aumento de los niveles de rifabutin (por ejemplo uveítis).

**Midazolam:** La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (200 mg suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la  $C_{max}$  y el ABC de midazolam IV (0,4 mg dosis única) en un promedio de 1.3 y 4.6 veces, respectivamente; la suspensión oral de posaconazol 400 mg dos veces al día durante 7 días incrementó  $C_{max}$  y el ABC del midazolam IV entre 1.6 y 6.2 veces, respectivamente. Ambas dosis de posaconazol aumentaron la  $C_{max}$  y el ABC del midazolam oral (2 mg dosis única) entre 2.2 y 4.5 veces, respectivamente. Además, el posaconazol oral (200 mg o 400 mg de suspensión oral) prolongó la vida media promedio del midazolam desde aproximadamente 3-4 horas hasta 8-10 horas durante la co-administración.

Se recomienda ajustar la dosis de las benzodiazepinas, metabolizadas por el CYP3A4, durante la administración concomitante con posaconazol.

**Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir:** estudios clínicos demostraron que no se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la zidovudina, lamivudina, indinavir cuando se administraron con posaconazol, por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis de estos fármacos administrados conjuntamente.

**Inhibidores de la proteasa del VIH:** Como los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos de CYP3A4, se espera que el posaconazol incremente los niveles plasmáticos de estos agentes anti-retrovirales. En sujetos sanos, dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg suspensión oral dos veces al día durante 7 días) incrementaron la  $C_{max}$  y el ABC de atazanavir (300 mg una vez al día durante 7 días) en un promedio de 2.6 veces y 3.7 veces, respectivamente. En sujetos sanos, la administración de dosis repetidas de atazanavir oral aumentó el  $C_{max}$  y ABC de atazanavir en una menor magnitud a cuando se administró como un régimen potenciado con ritonavir (300 mg de atazanavir más ritonavir 100 mg una vez al día durante 7 días) en un promedio de 1.5 veces y 2.5 veces, respectivamente. Se recomienda una monitorización frecuente de eventos adversos y la toxicidad relacionada con los agentes anti-retrovirales que son sustratos de CYP3A4 durante la administración concomitante con el posaconazol.

**Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través del CYP3A4:** La administración repetida de posaconazol oral (50, 100 y 200 mg de suspensión oral una vez al día durante 13 días) aumentó la  $C_{max}$  y el ABC de la simvastatina (40 mg de dosis única) en un promedio de 7,4 a 11,4 veces y de 5,7 a 10,6. Las concentraciones incrementadas de inhibidores de HMG-CoA reductasa en plasma pueden estar asociadas con rabdomiólisis. La coadministración de posaconazol e inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través de CYP3A4 está contraindicado.

**Bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través del CYP3A4:** Aunque no hay estudios in vitro o in vivo, se recomienda una monitorización frecuente de los efectos adversos y la toxicidad relacionada con los bloqueantes del

canal de calcio durante la administración concomitante con el posaconazol. Puede ser necesario ajustar la dosis de los bloqueadores de los canales de calcio.

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

#### 5.4 Embarazo y Lactancia

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

#### 5.5 Efectos Adversos

##### 5.5.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

La seguridad de la suspensión oral de posaconazol ha sido evaluada en 2.400 pacientes y voluntarios sanos incluidos en los ensayos clínicos y desde la experiencia de post-comercialización. Ciento setenta y dos pacientes recibieron tratamiento con posaconazol durante  $\geq 6$  meses, 58 de ellos recibieron tratamiento con posaconazol durante  $\geq 12$  meses.

Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento reportados en 428 pacientes con infecciones fúngicas invasivas (1% de cada uno) incluyeron concentraciones alteradas de otros medicamentos, enzimas hepáticas aumentadas, náuseas, erupción y vómitos. Las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento, reportadas en 605 pacientes tratados con posaconazol para profilaxis (1% de cada uno) incluyeron bilirrubinemia, enzimas hepáticas aumentadas, daño hepatocelular, náuseas y vómitos.

Los eventos adversos médicamente significativos relacionados con el tratamiento, no comunes o raros reportados durante los estudios clínicos con posaconazol han incluido insuficiencia adrenal, pancreatitis, reacciones alérgicas y/o hipersensibilidad.

Además, durante el desarrollo clínico se produjo un único caso de "torsade de pointes" en un paciente que tomaba posaconazol.

Además se han reportado raros casos de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica, principalmente entre pacientes que habían estado recibiendo ciclosporina o tacrolimus concomitantemente para el tratamiento del rechazo de trasplantes o la enfermedad injerto contra huésped.

Cardíacas: Síndrome de QT largo, alteraciones del electrocardiograma, palpitaciones; raramente: "Torsade de Pointes", muerte súbita, taquicardia ventricular, paro cardiorrespiratorio, fallo cardíaco, infarto al miocardio.

Vasculares: Hipertensión, hipotensión, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda.

Respiratorias: Hipertensión pulmonar, neumonía intersticial neumonitis.

*Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAEs) notificadas en los estudios con suspensión oral con posaconazol*

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento, notificadas en estudios con suspensión oral con posaconazol en toda la población de voluntarios y pacientes sanos se muestran en la Tabla 2.

<p><b>Tabla 2:</b> Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAEs) reportados en sujetos dosificados con posaconazol suspensión oral por sistema corporal</p>
---



<i>Incluye todos los TRAEs con incidencia del 1% o superior</i> Frecuentes (> 1/100, <1/10)	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Frecuentes:	neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia eosinofílica, linfadenopatía
<b>Trastornos del Metabolismo y nutrición</b> Frecuentes:	anorexia, desbalance electrolítico, hipopotasemia, hiperglicemia
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b> Frecuentes:	mareos, dolor de cabeza, parestesia, somnolencia
<b>Trastornos Gastrointestinal</b> Frecuentes:	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca, náuseas, vómitos, constipación
<b>Trastornos Hepatobiliares</b> Frecuentes:  Menos frecuentes:  Raramente:	pruebas de función hepáticas elevadas (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirubina).  daño hepatocelular, hepatitis, ictericia, hepatomegalia  Insuficiencia hepática, hepatitis colestásica, colesteasis, hepatoesplenomegalia.
<b>Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo</b> Frecuentes:	exantema, prurito
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración</b> Frecuentes:	astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

#### 5.6. Interferencia con Pruebas de Laboratorio

Ninguna conocida

#### 5.7 Droga de Abuso y Dependencia

No hay riesgo de abuso potencial para el posaconazol

#### 5.8 Sobredosis

Durante los ensayos clínicos algunos pacientes recibieron suspensión oral de posaconazol de hasta 1600 mg/día sin observarse efectos adversos que fueran diferentes con las dosis más bajas. Además, la sobredosis accidental se observó en un paciente que tomó 1200 mg BID de suspensión oral de posaconazol durante 3 días. No se observaron eventos adversos relacionados por el investigador.

El posaconazol no se elimina por hemodiálisis.

#### 5.9 Otra Información Relevante de Seguridad

Ninguna

---

## 6 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

---

### 6.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

#### 6.1.1 Grupo Farmacoterapéutico

Antiinfecciosos de uso sistémico, derivado de triazol, J02AC04

#### 6.1.2 Mecanismo de Acción

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

#### 6.1.3 Efectos Farmacodinámicos (esto es, Sub-secciones: Resistencia, Datos de Susceptibilidad In Vitro)

##### Microbiología

El 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*), las especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Histoplasma capsulatum*, *P. boydii* y las especies de *Alternaria*, *Exophiala*, *Fusarium*, *Ramichloridium*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Rhizopus*.

El posaconazol también exhibe actividad in vitro contra los siguientes hongos y levaduras: *Candida dubliniensis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. tropicalis*, *C. zeylanoides*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*, *laurentii* *Cryptococcus*, *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, la seguridad y la eficacia de posaconazol en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos no se han establecido en los ensayos clínicos.

El posaconazol exhibe un amplio espectro de actividad antifúngica contra algunas levaduras y mohos que generalmente no responden a los azoles, o que son resistentes a otros azoles:

- Especies de *Candida* (incluyendo aislados 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 la anfotericina B),
- *Aspergillus* (incluyendo cepas resistentes a fluconazol, voriconazol, itraconazol y anfotericina B)
- Organismos no considerados previamente como susceptibles a los azoles como Zygomycetes (por ejemplo, especies de *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* y *Rhizomucor*).

In vitro, el 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, el posaconazol es activo contra una amplia variedad de infecciones fúngicas causadas por mohos o levaduras. Sin embargo, no hubo correlación consistente entre la concentración inhibitoria mínima y la eficacia.

Las muestras para cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la anatomía patológica) deben ser obtenidas antes del tratamiento para aislar e identificar el o los organismos causantes. La terapia podrá establecerse antes de conocerse los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, el tratamiento antifúngico debe ajustarse en consecuencia.

#### *Resistencia Medicamentosa*

En el laboratorio no se pudieron generar cepas de *C. albicans* resistentes al posaconazol; las mutaciones de *Aspergillus fumigatus* espontáneos de laboratorio muestran una disminución en la susceptibilidad al posaconazol, y surgieron a una frecuencia de  $1 \times 10^{-8}$  a  $1 \times 10^{-9}$ . Aislados clínicos de *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* raramente mostraron una disminución significativa en la susceptibilidad al posaconazol. En esos casos en los que se observó una disminución de la sensibilidad, no se ha observado 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 acuerdo con estas observaciones el posaconazol in vitro fue activo contra muchas cepas de *Aspergillus* y *Candida* que desarrollaron resistencia a otros azoles y/o anfotericina B. Los puntos de corte para el posaconazol no han sido establecidos para ningún hongo.

#### COMBINACIONES DE PRODUCTOS MEDICINALES ANTIFÚNGICOS

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

## 6.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

### 6.2.1 Introducción General

La exposición al posaconazol después de la administración de 400 mg de suspensión oral, dos veces al día, fue aproximadamente 3 veces mayor en los voluntarios sanos que en los pacientes sin hallazgos adicionales de seguridad a concentraciones superiores.

### 6.2.2 Absorción

La suspensión oral de posaconazol se absorbe con una  $T_{m\acute{a}x}$  mediana de 3 horas (pacientes) y 5 horas (voluntarios sanos). La farmacocinética de la suspensión oral de posaconazol es lineal tras la administración única y dosis múltiples de hasta 800 mg. No se observaron nuevos aumentos de la exposición cuando se administraron dosis de suspensión oral por encima de 800 mg al día a pacientes y voluntarios sanos. No hay efecto del pH alterado sobre la absorción de la suspensión oral de posaconazol.

En pacientes al dividir la dosis diaria de la suspensión oral de posaconazol total (800 mg) en 400 mg dos veces al día, da como resultado una exposición en 184% mayor en relación con la administración de una vez al día.

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

El ABC de la suspensión oral de posaconazol es aproximadamente 2,6 veces mayor cuando se administra con una comida sin grasa o un suplemento alimenticio (14 gramos de grasa) y 4 veces mayor cuando se administra con una comida rica en grasa (~ 50 gramos de grasa) en relación con el estado de ayuno. La suspensión oral de posaconazol debe administrarse con la comida o un suplemento nutricional.

### 6.2.3 Distribución

La suspensión oral de posaconazol tiene un gran volumen aparente de distribución (1,774 L) lo que sugiere una amplia penetración en los tejidos periféricos.

El posaconazol se enlaza fuertemente a las proteínas (> 98,0%), principalmente a la albúmina sérica.

#### **6.2.4 Metabolismo**

El posaconazol no tiene ningún metabolito principal circulante, y sus concentraciones no parecen ser alteradas por los inhibidores de las enzimas CYP450. De los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados glucurónidos de posaconazol y se observan sólo cantidades pequeñas de metabolitos oxidativos (mediados por CYP450). Los metabolitos excretados en la orina y las heces representan solo aproximadamente el 17% de la dosis radio-marcada administrada.

#### **6.2.5 Excreción**

El posaconazol se elimina predominantemente en las heces (77% de la dosis radio-marcada) con el componente principal eliminado como fármaco de origen (66% de la dosis radio-marcada). La depuración renal es una vía de eliminación menor, con el 14% de la dosis radio-marcada excretada en la orina (<0,2% de la dosis marcada radiactivamente es fármaco original).

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

#### **6.2.6 Poblaciones Especiales**

##### Pediátrica

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

##### Género

La farmacocinética del posaconazol es comparable en hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis de Noxafil basados en el género.

##### Geriátrico

Se observó un aumento de la  $C_{max}$  (26%) y ABC (29%) en pacientes ancianos (24 sujetos  $\geq 65$  años de edad) que recibieron la suspensión oral de posaconazol en relación con los sujetos más jóvenes (24 sujetos de 18-45 años de edad). Sin embargo, en un análisis farmacocinético de la población (Estudio 1899) la edad no influyó en la farmacocinética de la suspensión oral de posaconazol. Además, en los ensayos clínicos de eficacia, fue similar el perfil de seguridad de la suspensión oral de posaconazol entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis por la edad.

##### Raza

Los resultados de un estudio de dosis múltiples en voluntarios sanos ( $n = 56$ ) indicaron que sólo hubo una ligera disminución (16%) en el ABC y la  $C_{max}$  con la suspensión oral de posaconazol en sujetos de raza negra con respecto a sujetos de raza blanca, por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosis por raza.

Peso

Modelos farmacocinéticos para posaconazol sugiere que los pacientes que pesan más de 120 kg pueden tener una exposición inferior al posaconazol. Esto, por lo tanto, sugiere seguir de cerca las infecciones fúngicas en pacientes que pesan más de 120 kg.

Insuficiencia Renal

Tras la administración de una dosis única, no hubo efecto de la insuficiencia renal leve y moderada (n=18, CLcr  $\geq$  20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) sobre la farmacocinética del posaconazol, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis. En sujetos con insuficiencia renal grave (n=6, CLcr  $<$ 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), la exposición al posaconazol fue muy variable (CV 96%) en comparación con la exposición en los otros grupos renales (CV $<$ 40%). Sin embargo, dado que el posaconazol no se elimina significativamente por la vía renal, no se espera un efecto sobre la farmacocinética del posaconazol en la insuficiencia renal grave y no se recomienda un ajuste de dosis. El posaconazol no se elimina por hemodiálisis. Debido a la variabilidad en la exposición, los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser estrechamente monitorizados para infecciones fúngicas.

Insuficiencia Hepática

En un estudio con un pequeño número de sujetos (n=12) con insuficiencia hepática (Child-Pugh clase A, B o C), los valores C<sub>max</sub> generalmente disminuyeron con la severidad de la disfunción hepática (545, 414 y 347 ng/mL para grupos leves, moderados y serios, respectivamente), a pesar de que los valores de C<sub>max</sub> (promedio 508 ng / mL) para los sujetos normales fueron consistentes con estudios previamente realizados, en voluntarios sanos. Además, un aumento en la vida media también se asoció con una disminución de la función hepática (26.6, 35.3, y 46.1 horas para los grupos leve, moderado y grave, respectivamente), todos los grupos tenían valores de vida media más larga que los sujetos con la función hepática normal (22.1 horas). Debido a los limitados datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de la dosis.

---

**7 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**


---

**7.1 Carcinogénesis, Mutagénesis**

Según se observó con otros agentes antifúngicos azoles, los efectos relacionados con la inhibición de la síntesis de hormonas esteroideas se observaron en estudios de toxicidad de dosis repetidas con posaconazol. En estudios de toxicidad en ratas y perros con exposiciones iguales o mayores que las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos, no se observaron efectos supresores adrenales.

Se llevaron a cabo estudios de desarrollo peri- y post-natales y de reproducción en ratas. En exposiciones menores que las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, el posaconazol provocó variaciones y malformaciones esqueléticas, distocia, incremento de la duración de la gestación, reducción del tamaño promedio de la camada y de la viabilidad postnatal. En conejos, el posaconazol fue embriotóxico con exposiciones mayores a las obtenidas con dosis terapéuticas. Según se observó con otros agentes antifúngicos azoles, estos efectos en la reproducción se consideraron que se debían a un efecto relacionado con el tratamiento sobre la esteroidogénesis.

In vitro e in vivo, el posaconazol no fue genotóxico. Los estudios de carcinogenicidad no revelaron riesgos especiales para los seres humanos.

---

**8 ENSAYOS CLÍNICOS**


---

Farmacocinética y Seguridad de la Suspensión Oral de Posaconazol en Pacientes

Aspergilosis Invasiva

La eficacia en pacientes con enfermedad refractaria o intolerancia al tratamiento previo: En 107 pacientes que participaron en un ensayo de terapia de rescate se demostró la eficacia y el beneficio en supervivencia del posaconazol oral para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad resistente a la anfotericina B (incluidas las formulaciones en liposomas) o al itraconazol, o en pacientes que eran intolerantes a estos productos medicinales. A los pacientes se les administró la suspensión oral de posaconazol 800 mg/día en dosis divididas. La mayoría de los pacientes estaban severamente inmunocomprometidos con condiciones subyacentes tales como malignidades hematológicas, incluyendo el trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos, tumores sólidos y/o SIDA. Un panel de expertos independiente examinó todos los datos de los pacientes, incluyendo el diagnóstico de la aspergilosis invasiva, la refractariedad y la intolerancia a la terapia anterior, y el resultado clínico de una manera paralela y ciega con un grupo control externo de 86 pacientes tratados con la terapia estándar al mismo tiempo y en los mismos centros de los pacientes incluidos en el ensayo de posaconazol. El éxito se definió como la resolución completa (respuesta completa) o una mejoría clínicamente significativa (respuesta parcial) de todos los signos, síntomas y hallazgos radiográficos atribuibles a la infección por hongos. Se consideraron sin éxito la enfermedad no-progresiva, estable y el fracaso. La mayoría de los casos de aspergilosis se consideraron resistentes tanto en el grupo tratado con posaconazol (88%) como en el grupo de control externo (79%).

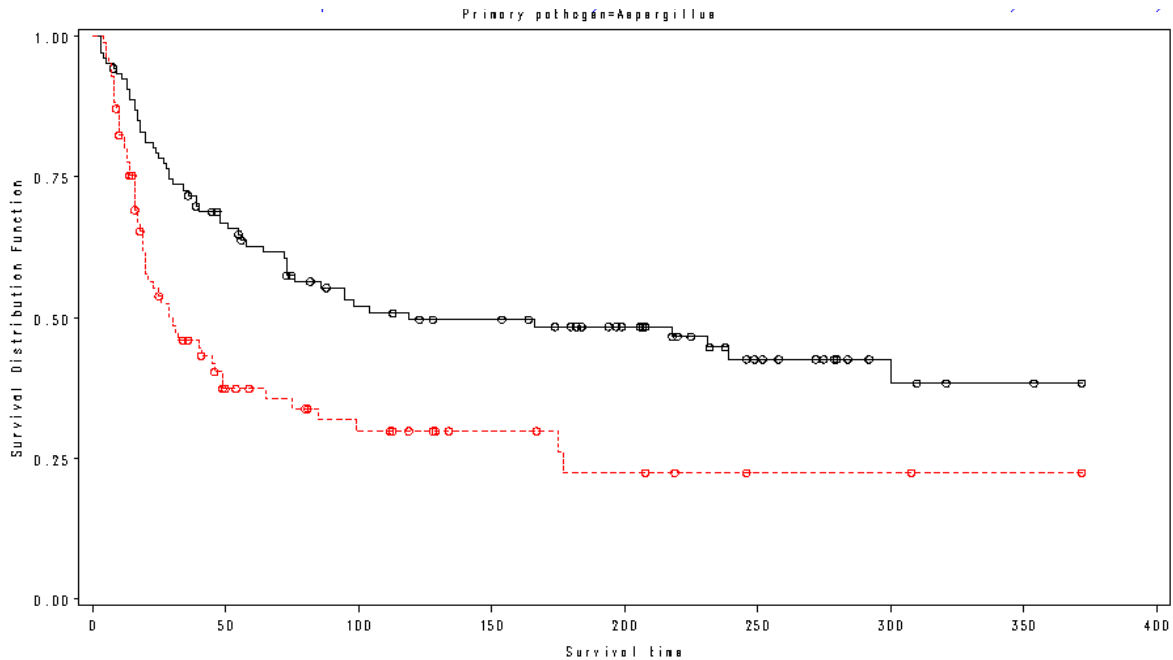
Como se muestra en la **Tabla 3**, se observó una respuesta global satisfactoria al final del tratamiento en el 42% de los pacientes tratados con posaconazol en comparación con 26% del grupo externo (P = 0,006).

**TABLA 3:** Eficacia global del posaconazol al final del tratamiento para aspergilosis invasiva en comparación con un grupo control externo

	SUSPENSIÓN ORAL POSACONAZOL	GRUPO CONTROL EXTERNO
<b>Respuesta Global</b>	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
	Cociente de Probabilidades (Odds Ratio) 4.06 (IC 95 %: 1.50, 11.04) P=0.006	
<b>Supervivencia al día 365</b>	(38%)	(22 %)
<b>Éxito por Especie</b>		
Todos confirmados micológicamente		
<i>Aspergillus</i> spp.*	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i> 12/34	12/29 (41 %)	(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 o especies desconocidas menos comunes

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



(Línea continua = curva de supervivencia posaconazol; línea discontinua = otra curva de supervivencia terapia de rescate). Todos los eventos no-muerte se consideran censurados.

**FIGURA 2:** El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier en el Tiempo de los sujetos con patógeno primario de Aspergillus

#### Otros hongos patógenos serios

Se ha demostrado que la suspensión oral de posaconazol es eficaz contra los siguientes patógenos adicionales, cuando otras terapias han sido ineficaces o cuando el paciente ha desarrollado intolerancia a la terapia previa:

*Candida*: 11 de los 23 pacientes respondieron al tratamiento con la suspensión oral de posaconazol. De los que respondieron, 5 eran pacientes infectados por VIH con enfermedad esofágica y 4 eran pacientes con candidemia. Por otra parte, en las especies no-albicans, resistentes al fluconazol se observó un resultado exitoso en 4/5 de los casos con infección por *C. krusei*.

*Zigomicosis*: Se observaron respuestas exitosas a la terapia con la suspensión oral de posaconazol en 7/13 de los pacientes con infecciones con zigomicetos. Los sitios de infección incluyen los senos paranasales, los pulmones y la piel. La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de neoplasias hematológicas, la mitad de los cuales requirieron un trasplante de médula ósea. La mitad de los pacientes reclutados tenían intolerancia a la terapia anterior y la otra mitad como consecuencia de la enfermedad eran refractarios a la terapia previa. Se observaron tres pacientes que tenían la enfermedad diseminada, uno de los cuales tuvo un resultado exitoso después de fallar con la terapia de anfotericina B.

*Fusarium spp.*: 11 de 24 pacientes fueron tratados con éxito con la suspensión oral con posaconazol. Cuatro de los encuestados tuvieron la enfermedad diseminada y un paciente tenía la enfermedad localizada en el ojo, y el resto tenía una variedad de sitios de infección. Al inicio del estudio, 7 de los 24 pacientes tenían neutropenia profunda. Además, 3/5

pacientes con infección por *F. solani* que es típicamente resistente a la mayoría de los agentes antifúngicos, fueron tratados con éxito.

*Cryptococcus*: Quince de 31 pacientes fueron tratados con éxito con la suspensión oral de posaconazol. La mayoría de los pacientes estaban infectados por el VIH con meningitis criptocócica refractaria.

*Cromoblastomycosis/micetoma*: Nueve de 11 pacientes fueron tratados con éxito con la suspensión oral de posaconazol. Cinco de estos pacientes tenían cromoblastomycosis debido a *Fonsecaea pedrosoi* y 4 tenían micetoma, debido principalmente a las especies *Madurella*.

#### *Coccidioidomycosis*

En 15 pacientes clínicamente evaluables, reclutados en un ensayo no-comparativo, abierto para recibir posaconazol 400 mg al día, durante 6 meses, se demostró la eficacia de posaconazol en el tratamiento primario de la coccidioidomycosis no-meningea. La mayoría de los pacientes eran por lo demás sanos y tenía infecciones en una variedad de sitios. Una respuesta satisfactoria (definido como una mejora de al menos el 50% de la puntuación Cocci definido por el grupo de ensayo coccidioidomycosis BAMSG) se observó en 12 de 15 pacientes (80%) después de un promedio de 4 meses de tratamiento con posaconazol. En otro ensayo no-comparativo, abierto, se evaluó en 16 pacientes con infección por coccidioidomycosis refractarios al tratamiento estándar, la seguridad y la eficacia del posaconazol 400 mg dos veces al día. La mayoría habían sido tratados con anfotericina B (incluidas las formulaciones lipídicas) y/o itraconazol o fluconazol durante meses o años antes de su tratamiento con posaconazol. Al final del tratamiento con posaconazol, se logró en 11/16 (69%) de los pacientes, una respuesta satisfactoria (resolución completa o parcial de los signos y síntomas presentes al inicio del estudio), determinada por un panel independiente. Un paciente con enfermedad del SNC que había fracasado al tratamiento con fluconazol tuvo un resultado positivo después de 12 meses de tratamiento con posaconazol.

#### El tratamiento de candidiasis orofaríngea sensible a azoles (OPC)

Un estudio aleatorio, doble ciego y controlado, se completó en pacientes infectados por VIH con candidiasis orofaríngea sensible a azoles. La variable de eficacia primaria fue la tasa de éxito clínico (definida como curación o mejoría) después de 14 días de tratamiento. Los pacientes se trataron con suspensión oral de posaconazol o fluconazol (tanto posaconazol como fluconazol se suministraron como sigue: 100 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 100 mg una vez al día durante 13 días).

Las tasas de respuesta clínica y micológica del estudio anteriormente mencionado se muestran a continuación en la **Tabla 4**.

El posaconazol y fluconazol demostraron tasas de éxito clínico equivalentes en el Día 14, así como 4 semanas después del final del tratamiento. Sin embargo, la suspensión oral de posaconazol demostró una tasa de respuesta sostenida significativamente mejor micológica que el fluconazol.

**Tabla 4:** Tasas de Respuesta Éxito Clínicos y Micológicos en Candidiasis orofaríngea

Variable de valoración	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 del final del 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)

Tasa de éxito clínico se definió como el número de casos evaluados como tener una respuesta clínica (curación o mejoría) dividido por el número total de casos elegibles para el análisis.

Tasa de respuesta micológica se definió como éxito micológica ( $\leq 20$  CFU/mL) dividido por el número total de casos elegibles para el análisis.

#### Tratamiento de la candidiasis orofaríngea azol-refractario (rOPC) (Estudios 330 y 298)

El parámetro de eficacia primaria en el Estudio 330 fue la tasa de éxito clínico (curación o mejoría) después de 4 semanas de tratamiento. Pacientes infectados por el VIH recibieron tratamiento con suspensión oral de posaconazol, 400 mg dos veces al día con la opción de continuar el tratamiento durante un período de mantenimiento de 3 meses. Se logró una tasa de éxito clínico del 75% (132/176) y una tasa de respuesta micológica del 36,5% (46/126) ( $\leq 20$  UFC/mL) después de 4 semanas de tratamiento con posaconazol. Las tasas de éxito clínico variaron entre el 71% y el 100%, inclusive, para todas las especies de *Candida* resistentes a los azoles identificados al inicio, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei*. Del total de pacientes tratados en este estudio, 43 tuvieron candidiasis esofágica azol-refractario, ya sea solo o en combinación con OPC. Todos los pacientes con CE azol- refractaria se confirmaron endoscópicamente al inicio del estudio. La tasa de éxito clínico después de 4 semanas fue de 74,4%.

En el Estudio 298 de la variable principal de eficacia 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 CE se trataron con posaconazol 400 mg dos veces al día durante un máximo de 15 meses. Sesenta de estos pacientes habían sido tratados previamente en el Estudio 330. Se alcanzó un 85,6% (77/90) de tasa de éxito clínico global (curación o mejoría) después de 3 meses de tratamiento con posaconazol; y el 80,6% (25/31) para los sujetos no tratados previamente.

La exposición promedio al posaconazol en base a los días reales dosificados 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, habían continuado el éxito clínico en la última evaluación.

De los pacientes tratados en el Estudio 298, 15 con CE refractaria a los azoles, habían sido tratados previamente en el Estudio 330. Sesenta y siete por ciento (67%, 10/15) se consideraron curados por el final del tratamiento y 33% (5/15) se consideraron mejorados. Para los pacientes, las duraciones del tratamiento variaron desde 81 hasta 651 días.

#### Profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas (IFIs) (Estudios 316 y 1899)

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

El estudio 316 fue un ensayo aleatorio, doble ciego que comparó la suspensión oral de posaconazol (200 mg tres veces al día) con cápsulas de fluconazol (400 mg una vez al día) como profilaxis contra las infecciones fúngicas invasivas en receptores de HSCT alogénico con enfermedad injerto-huésped (GVHD). La variable principal de eficacia fue la incidencia de IFIs probadas/probables a las 16 semanas después de la aleatorización, determinada por un comité de expertos externo, ciego e independiente. Una variable secundaria de valoración fue la incidencia de IFIs probadas/ probables durante el período de tratamiento (primera dosis hasta la última dosis de la medicación del estudio + 7 días). La duración promedio del tratamiento fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (80 días, 77 días, posaconazol, fluconazol).

El Estudio 1899 fue un estudio aleatorio, ciego para el evaluador del estudio, que compara la suspensión oral de posaconazol (200 mg tres veces al día) con la suspensión de fluconazol (400 mg una vez al día) o la solución oral de itraconazol (200 mg dos veces al día) como profilaxis frente a IFIs en pacientes neutropénicos que fueron tratados con quimioterapia citotóxica para la leucemia mielógena aguda o síndromes mielodisplásicos. La variable principal de eficacia fue la incidencia de IFIs probadas/ probables determinada por un comité de expertos externo, ciego e independiente durante

el período de tratamiento. Una variable secundaria clave fue la incidencia de IFIs probadas/probables a los 100 días post-aleatorización. La duración promedio del tratamiento fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (29 días, posaconazol; 25 días, fluconazol/ itraconazol).

En los dos estudios de profilaxis, la aspergilosis fue la infección más común. Hubo significativamente menos infecciones por *Aspergillus* en pacientes que reciben la profilaxis con posaconazol en comparación con los pacientes control que recibieron fluconazol o itraconazol. Consulte la **Tabla 5** para los resultados de ambos estudios.

**Tabla 5:** Resultados de los estudios clínicos en la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas.

Estudio	Posaconazol Suspensión Oral	Control <sup>a</sup>	P-Valor
<b>Proporción (%) de pacientes con probada / probable IFIs</b>			
<b>Durante el período de tratamiento<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0.0038
<b>Periodo de tiempo fijado<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 probada / probable aspergilosis</b>			
<b>Durante el período de tratamiento<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)	0.0001
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)	0.0013
<b>Periodo de tiempo fijado<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).

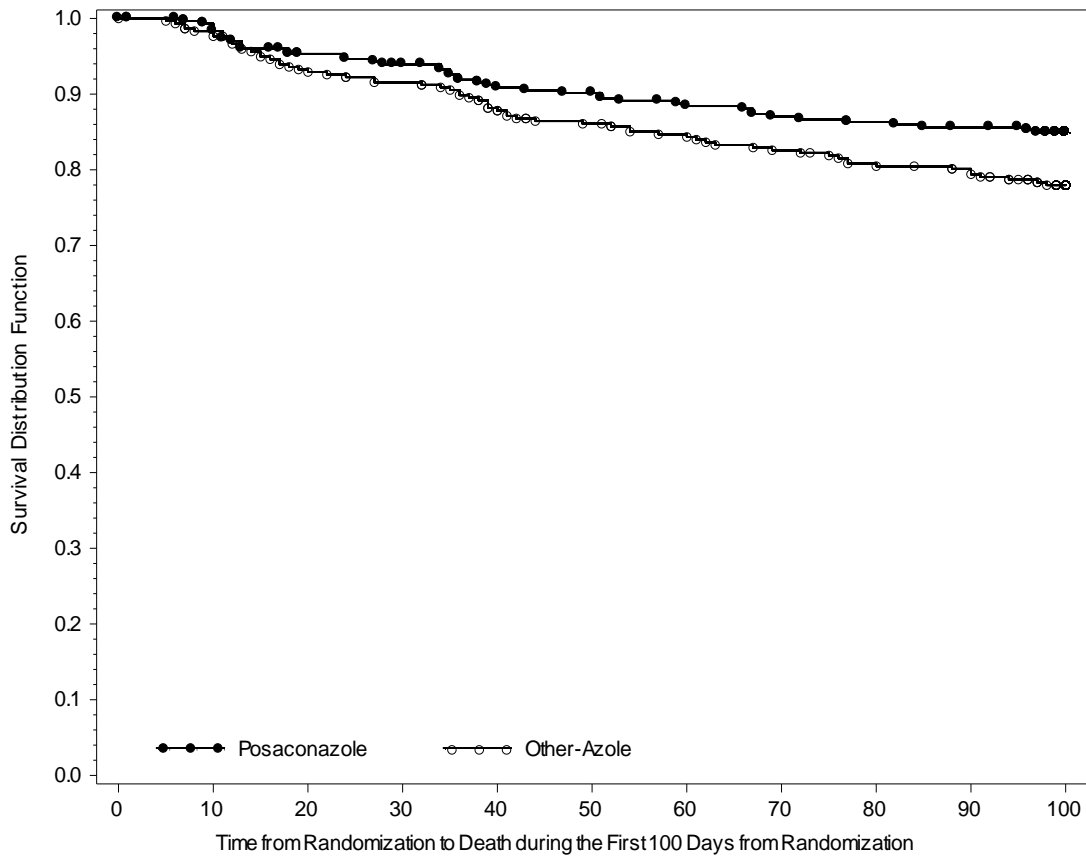
b: En 1899, este fue el periodo desde la aleatorización hasta la última dosis del medicamento de estudio, más 7 días y en 316 era el periodo desde la primera dosis hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días.

c: En 1899, este fue el periodo desde la aleatorización hasta 100 días después de la aleatorización, y en 316 era el periodo comprendido entre el día inicial hasta 111 días después de la línea de base.

d: Todos Tratados

e: Todos Aleatorios

En el estudio de 1899, se observó una disminución significativa en la mortalidad por todas las causas a favor de posaconazol [POS 49/304 (16%) vs FLU/ITZ 67/298 (22%),  $p = 0,048$ ]. En base a las estimaciones de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia hasta 100 días después de la aleatorización, fue significativamente mayor en los que recibieron posaconazol; este beneficio en la supervivencia se demostró cuando el análisis consideró todas las causas de muerte ( $p = 0,0354$ ) (**Figura 3**), así como las muertes relacionadas con IFI ( $P = 0,0209$ ).



**Figura 3:** Todas las causas de mortalidad en el Estudio 1899 (POS vs FLU/ ITZ,  $p = 0,0354$ )

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

---

**9 INFORMACIÓN LOCAL**

---

Noxafil 40mg/mL Suspensión Oral. E.F. 39.251/11.



RIF. J-306234322