

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Posaconazol Altan 300 mg concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 300 mg de posaconazol. Cada ml contiene 18 mg de posaconazol.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene hasta 477 mg (20,75 mmol) de sodio.

Cada vial contiene 6.680 mg de ciclodextrina (como Sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica (SBECD)).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido transparente, incoloro o ligeramente amarillo.

pH: 2,2 – 3,0

Osmolaridad: 2.250-2.750 mOsmol/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Posaconazol Altan concentrado para solución para perfusión está indicado en adultos, en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver sección 5.1):

- Aspergilosis invasora en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos;
- Fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, o en pacientes que son intolerantes a amfotericina B;
- Cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a itraconazol;
- Coccidioidomicosis en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos.

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

Posaconazol concentrado para solución para perfusión está también indicado en la profilaxis de infecciones fúngicas invasoras en los siguientes pacientes:

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

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

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el manejo de infecciones fúngicas o en tratamiento de apoyo en pacientes de alto riesgo para los que está indicado posaconazol como profilaxis.

Posología

Posaconazol también está disponible para su administración oral (suspensión oral, comprimidos gastrorresistentes). Se recomienda el cambio a la administración oral en cuanto el estado de los pacientes lo permita (ver sección 4.4).

La dosis recomendada se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Dosis recomendada en función de la indicación

| Indicación | Dosis y duración de la terapia (Ver sección 5.2) |
|---|---|
| Infecciones fúngicas invasoras (IFI) refractarias/pacientes con IFI intolerantes al tratamiento de 1ª línea | Dosis de "carga" de 300 mg de Posaconazol Altan dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg una vez al día. La duración del tratamiento se debe basar en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión, y la respuesta clínica. |
| Profilaxis de infecciones fúngicas invasoras | Dosis de "carga" de 300 mg de Posaconazol Altan dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg una vez al día. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión. En pacientes con LMA o SMD, la profilaxis con Posaconazol Altan se debe empezar varios días antes de la fecha prevista de la aparición de la neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos supere 500 células por mm ³ . |

Posaconazol Altan se debe administrar a través de una vía venosa central, lo que incluye un catéter venoso central o un catéter central de inserción periférica (CCIP), mediante una perfusión intravenosa lenta durante aproximadamente 90 minutos. Posaconazol concentrado para solución para perfusión no se debe administrar en forma de bolo. Si no se dispone de un catéter venoso central, se puede administrar una única perfusión a través de un catéter venoso periférico. Cuando se administre de esta manera, la perfusión debe durar 30 minutos aproximadamente (ver secciones 4.8 y 6.6).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), se prevé que se produzca la acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica (SBECD). En estos pacientes se deben usar las formulaciones orales de Posaconazol, a menos que una evaluación de la relación beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de Posaconazol concentrado para solución para perfusión. En estos pacientes se deben monitorizar estrechamente los niveles de creatinina sérica (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Posaconazol Altan concentrado para solución para perfusión en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Posaconazol Altan concentrado para solución para perfusión no se debe utilizar en niños menores de 18 años, por motivos de seguridad preclínica (ver sección 5.3).

Forma de administración

Posaconazol Altan concentrado para solución para perfusión se debe diluir (ver sección 6.6) antes de su administración. Posaconazol se debe administrar a través de una vía venosa central, lo que incluye un catéter venoso central o un catéter central de inserción periférica (CCIP), mediante una perfusión intravenosa (IV) lenta durante aproximadamente 90 minutos (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Posaconazol Altan concentrado para solución para perfusión no se debe administrar en forma de bolo.

Si no se dispone de un catéter venoso central, se puede administrar una única perfusión a través de un catéter venoso periférico. Cuando se administre de esta manera, la perfusión debe durar 30 minutos aproximadamente a fin de reducir la probabilidad de que surjan reacciones en el lugar de perfusión (ver sección 4.8).

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

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

Toxicidad hepática

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

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

Monitorización de pacientes con insuficiencia renal grave

Debido a la variabilidad observada en la exposición, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal grave en relación a la aparición de infecciones fúngicas intercurrentes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Monitorización de la función hepática

Las pruebas de la función hepática se deben evaluar al inicio del tratamiento con posaconazol y durante el transcurso del mismo. Los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con este medicamento, se deben controlar de forma rutinaria para vigilar el desarrollo de un

daño hepático más grave. La atención al paciente debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (particularmente, pruebas de función hepática y de bilirrubina).

Debe considerarse la suspensión de Posaconazol si los signos y síntomas clínicos indican desarrollo de una hepatopatía.

Prolongación del intervalo QTc

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

- Prolongación congénita o adquirida del intervalo QTc
- Cardiomiopatía, especialmente en presencia de insuficiencia cardiaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas preexistentes
- Uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc (distintos a los mencionados en la sección 4.3).

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

En pacientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) tras la administración de posaconazol concentrado para solución para perfusión es 4 veces superior a la alcanzada tras la administración de la suspensión oral. No se puede descartar un aumento del efecto sobre el intervalo QTc. Se aconseja precaución especial en los casos en los que posaconazol se administre de forma periférica, ya que el tiempo de perfusión recomendado de 30 minutos puede además aumentar la C_{max} .

Interacciones farmacológicas

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

Midazolam y otras benzodiazepinas

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

Toxicidad de vincristina

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

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

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

Exposición plasmática

Las concentraciones plasmáticas son generalmente más altas después de la administración intravenosa de posaconazol concentrado para solución para perfusión que las que se obtienen con la suspensión oral de posaconazol. Después de la administración de posaconazol, las concentraciones plasmáticas de posaconazol pueden aumentar en algunos pacientes con el paso del tiempo (ver sección 5.2). Actualmente, son limitados los datos de seguridad a los niveles de exposición más altos alcanzados con posaconazol concentrado para solución para perfusión.

Acontecimientos tromboembólicos

Se han identificado acontecimientos tromboembólicos como un riesgo potencial para la administración intravenosa de posaconazol concentrado para solución para perfusión, pero no se observaron en los estudios clínicos. Se observó tromboflebitis en los ensayos clínicos. La precaución está justificada ante cualquier signo o síntoma de acontecimientos tromboembólicos (ver secciones 4.8 y 5.3).

Contenido en sodio

Este medicamento contiene 477 mg de sodio por vial, equivalente al 23,8% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Contenido de ciclodextrina(s)

Este medicamento contiene 6.680 mg de ciclodextrina(s) en cada vial, lo que es equivalente a 6.680 mg/16,7 ml.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La siguiente información se ha extraído a partir de los datos obtenidos con posaconazol suspensión oral o la formulación inicial de comprimido. Todas las interacciones farmacológicas asociadas a posaconazol suspensión oral, excepto aquellas que afectan a la absorción de posaconazol (por medio del pH o la motilidad gástrica), también se consideran pertinentes en el caso de posaconazol concentrado para solución para perfusión.

Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol

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

Rifabutina

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenitoína

Fenitoína (200 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol en un 41 % y un 50 %, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol con fenitoína e inductores similares (por ejemplo carbamazepina, fenobarbital, primidona), salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Efectos de posaconazol sobre otros medicamentos

Posaconazol es un potente inhibidor del CYP3A4. La administración concomitante de posaconazol con sustratos de CYP3A4 puede causar aumentos importantes en la exposición a sustratos de CYP3A4 tal y como se ejemplifica con los efectos de tacrolimus, sirolimus, atazanavir y midazolam incluidos más abajo. Se recomienda precaución durante la administración concomitante de posaconazol con sustratos de CYP3A4 administrados por vía intravenosa, y es posible que se tenga que reducir la dosis del sustrato de CYP3A4. Si posaconazol se utiliza de forma concomitante con sustratos de CYP3A4 que se administran por vía oral, y para los que un aumento en sus concentraciones plasmáticas puede estar asociado con reacciones adversas inaceptables, se deben monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas del sustrato de CYP3A4 y/o las reacciones adversas y se debe ajustar la dosis según sea necesario.

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

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

Alcaloides del ergot

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

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

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

Alcaloides de la vinca

Muchos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina) son sustratos del CYP3A4. La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociada con reacciones adversas graves (ver sección 4.4). Posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca, que pueden dar lugar a neurotoxicidad y otras reacciones adversas graves. Por tanto, reservar los antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, para pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, y no tienen opciones de tratamiento antifúngico alternativo.

Rifabutina

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

Sirolimus

La administración de dosis repetidas de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día durante 16 días) aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de sirolimus (2 mg dosis única) una media de 6,7 veces y 8,9 veces (intervalo de 3,1 a 17,5 veces), respectivamente, en sujetos sanos. Se desconoce el efecto de posaconazol sobre sirolimus en pacientes, pero se espera que sea variable debido a la variable exposición de posaconazol. No se recomienda la administración concomitante de posaconazol con sirolimus y se debe evitar cuando sea posible. Si se considera que la administración concomitante es inevitable, entonces se recomienda que se reduzca en gran medida la dosis de sirolimus en el momento del inicio del tratamiento con posaconazol y que se haga una monitorización muy frecuente de las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre. Las concentraciones de sirolimus se deben medir al inicio, durante la administración

concomitante y en el momento de interrupción del tratamiento con posaconazol, ajustando la dosis de sirolimus según sea necesario. Se debe tener en cuenta que la relación entre la concentración mínima y el AUC de sirolimus varía durante la administración concomitante de posaconazol. Por consiguiente, las concentraciones mínimas de sirolimus que están dentro del intervalo terapéutico habitual pueden producir niveles subterapéuticos. Por lo tanto se deben identificar las concentraciones mínimas que están en el límite superior del intervalo terapéutico habitual y se debe prestar atención especial a los signos y síntomas clínicos, parámetros de laboratorio y biopsias tisulares.

Ciclosporina

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

Tacrolimus

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

Inhibidores de la proteasa del VIH

Como los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos de CYP3A4, se espera que posaconazol incremente los niveles plasmáticos de estos agentes antirretrovirales. Después de la administración concomitante de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día) con atazanavir (300 mg una vez al día) durante 7 días en sujetos sanos la $C_{máx}$ y el AUC de atazanavir aumentaron una media de 2,6 y 3,7 veces (intervalo de 1,2 a 26 veces), respectivamente. Después de la administración concomitante de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día) con atazanavir y ritonavir (300/100 mg una vez al día) durante 7 días en sujetos sanos la $C_{máx}$ y el AUC de atazanavir aumentaron una media de 1,5 y 2,5 veces (intervalo de 0,9 a 4,1 veces), respectivamente. La adición de posaconazol al tratamiento con atazanavir o con atazanavir más ritonavir se asoció con aumentos de los niveles plasmáticos de bilirrubina. Se recomienda la monitorización frecuente de reacciones adversas y toxicidad relacionadas con agentes antirretrovirales que son sustratos de CYP3A4 durante la administración concomitante con posaconazol.

Midazolam y otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4

En un estudio en voluntarios sanos, posaconazol suspensión oral (200 mg una vez al día durante 10 días) aumentó la exposición (AUC) de midazolam intravenoso (0,05 mg/kg) en un 83 %. En otro estudio en voluntarios sanos, la administración de dosis repetidas de posaconazol suspensión oral (200 mg dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de midazolam intravenoso (0,4 mg dosis única) en una media de 1,3 y 4,6 veces (intervalo de 1,7 a 6,4 veces), respectivamente; Posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día durante 7 días aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de midazolam intravenoso en 1,6 y 6,2 veces (intervalo de 1,6 a 7,6 veces), respectivamente. Ambas dosis de posaconazol aumentaron la $C_{máx}$ y el AUC de midazolam oral (2 mg dosis única oral) en 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Además, posaconazol suspensión oral (200 mg o 400 mg) prolongó la media de la semivida de eliminación de midazolam desde aproximadamente 3-4 horas hasta 8- 10 horas durante la administración concomitante. Debido al riesgo de sedación prolongada se recomienda que se considere ajustar la dosis cuando posaconazol se administra de forma concomitante con cualquier benzodiazepina que se metaboliza mediante CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, triazolam, alprazolam) (ver sección 4.4).

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

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

Digoxina

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

Sulfonilureas

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

Ácido transretinoico (ATRA) o tretinoína

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

Posaconazol no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho a dosis de hasta 180 mg/kg (2,8 veces la exposición alcanzada con una dosis intravenosa de 300 mg en seres humanos) ni sobre la fertilidad de ratas hembra a dosis de hasta 45 mg/kg (3,4 veces la exposición alcanzada con una dosis intravenosa de 300 mg en pacientes). No existe experiencia clínica que valore el impacto de posaconazol en la fertilidad en seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

Posaconazol concentrado para solución para perfusión se ha investigado únicamente en pacientes con LMA y SMD y en aquellos que se han sometido a TCMH con, o en riesgo de experimentar, EICH. La duración máxima de la exposición al concentrado para solución para perfusión fue menor que con la suspensión oral. La exposición plasmática obtenida con la solución para perfusión fue superior a la observada con la suspensión oral. No se puede descartar una mayor incidencia de reacciones adversas.

Resumen del perfil de seguridad

Seguridad de posaconazol concentrado para solución para perfusión

En los estudios iniciales en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de posaconazol perfundida durante 30 minutos a través de un catéter venoso periférico se asoció a una incidencia del 12 % de reacciones en el lugar de perfusión (incidencia del 4 % de tromboflebitis). Dosis múltiples de posaconazol administrado a través de un catéter venoso periférico se asociaron a tromboflebitis (incidencia del 60 %). Por lo tanto, en los estudios posteriores posaconazol se administró mediante un catéter venoso central. En caso de que éste no estuviera disponible de forma inmediata, los pacientes podrían recibir una única perfusión durante 30 minutos a través de un catéter venoso periférico. Un tiempo de perfusión periférica superior a 30 minutos, provoca una incidencia más alta de reacciones en el lugar de perfusión y tromboflebitis.

La seguridad de posaconazol concentrado para solución para perfusión ha sido evaluada en 268 pacientes en ensayos clínicos. Los pacientes fueron reclutados en un ensayo no comparativo farmacocinético y de seguridad de posaconazol concentrado para solución para perfusión administrado como profilaxis contra las infecciones fúngicas (Estudio 5520). Once pacientes recibieron una dosis única de 200 mg de posaconazol concentrado para solución para perfusión, 21 pacientes recibieron una dosis diaria de 200 mg durante una mediana de 14 días y 237 pacientes recibieron una dosis diaria de 300 mg durante una mediana de 9 días. No se dispone de datos de seguridad para la administración > 28 días. Los datos de seguridad en pacientes de edad avanzada son limitados.

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia (>25 %), cuyo inicio tuvo lugar durante la fase de administración intravenosa de posaconazol con una dosis de 300 mg una vez al día, fue diarrea (32 %).

La reacción adversa más frecuente (>1 %) que provocó la suspensión del tratamiento con posaconazol concentrado para solución para perfusión 300 mg una vez al día fue LMA (1 %).

Tabla de reacciones adversas

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

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

| | |
|--|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Frecuentes: | neutropenia |
| Poco frecuentes: | trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatía, infarto esplénico |
| Raras: | síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatía, hemorragia |

| | |
|--|--|
| Trastornos del sistema inmunológico Poco frecuentes: Raras: | reacción alérgica reacción de hipersensibilidad |
| Trastornos endocrinos Raras: Frecuencia no conocida: | insuficiencia adrenal, gonadotropina disminuida en sangre pseudoaldosteronismo |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes: Poco frecuentes: | desequilibrio electrolítico, anorexia, apetito disminuido, hipocalemia, hipomagnesemia hiperglucemia, hipoglucemia |
| Trastornos psiquiátricos Poco frecuentes: Raras: | sueños anormales, estado confusional, trastorno del sueño trastorno psicótico, depresión |
| Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: | parestesia, mareo, somnolencia, cefalea, disgeusia convulsiones, neuropatía, hipoestesia, temblor, afasia, insomnio accidente cerebrovascular, encefalopatía, neuropatía periférica, síncope |
| Trastornos oculares Poco frecuentes: Raras: | visión borrosa, fotofobia, agudeza visual disminuida diplopía, escotoma |
| Trastornos del oído y del laberinto Raras: | pérdida de audición |
| Trastornos cardíacos Poco frecuentes: Raras: | síndrome del QT prolongado [§] , electrocardiograma anormal [§] , palpitaciones, bradicardia, extrasístoles supraventriculares, taquicardia torsade de pointes, muerte repentina, taquicardia ventricular, parada cardiorrespiratoria, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio |
| Trastornos vasculares Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: | hipertensión hipotensión, tromboflebitis, vasculitis embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Poco frecuentes: Raras: | tos, epistaxis, hipo, congestión nasal, dolor pleurítico, taquipnea hipertensión pulmonar, neumonía intersticial, neumonitis |

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

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

§Ver sección 4.4

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares

Durante la vigilancia postcomercialización, fue notificada lesión hepática grave con fallecimiento (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No existe experiencia relativa a la sobredosis de posaconazol concentrado para solución para perfusión.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimicóticos para uso sistémico, derivados de triazol, código ATC: J02A C04.

Mecanismo de acción

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

Microbiología

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

Resistencia

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

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

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

Valores ECOFF de EUCAST:

- *Aspergillus fumigatus*: S \leq 0,125 mg/L, R $>$ 0,25 mg/L, ATU=0,25 mg/L
- *Aspergillus terreus*: S \leq 0,125 mg/L, R $>$ 0,25 mg/L, ATU=0,25 mg/L

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

Puntos de corte

Puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por EUCAST para posaconazol [sensible (S); resistente (R)]:

- *Candida albicans*: S \leq 0,06 mg/L, R $>$ 0,06 mg/L
- *Candida tropicalis*: S \leq 0,06 mg/L, R $>$ 0,06 mg/L

- *Candida parapsilosis*: S \leq 0,06 mg/L, R $>$ 0,06 mg/L
- *Candida dubliensis*: S \leq 0,06 mg/L, R $>$ 0,06 mg/L

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

Combinación con otros agentes antifúngicos

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

Experiencia clínica

Resumen del estudio de extrapolación de posaconazol concentrado para solución para perfusión

El estudio 5520 fue un estudio no comparativo y multicéntrico llevado a cabo para evaluar las propiedades farmacocinéticas, la seguridad y la tolerabilidad de posaconazol concentrado para solución para perfusión.

El estudio 5520 reclutó a un total de 279 sujetos, incluidos 268 que recibieron al menos una dosis de posaconazol concentrado para solución para perfusión. La Cohorte 0 se diseñó para evaluar la tolerabilidad de una única dosis de posaconazol concentrado para solución para perfusión administrada a través de una vía central.

La población de sujetos de las Cohortes 1 y 2 incluyó sujetos con LMA o SMD que habían recibido recientemente quimioterapia y que habían desarrollado, o se preveía que iban a desarrollar, una neutropenia significativa. En las Cohortes 1 y 2 se evaluaron dos grupos diferentes de dosificación: 200 mg dos veces al día el Día 1, seguidos de 200 mg una vez al día a partir de ese momento (Cohorte 1) y 300 mg dos veces al día el Día 1, seguidos de 300 mg una vez al día a partir de ese momento (Cohorte 2).

La población de sujetos de la Cohorte 3 incluyó: 1) pacientes con LMA o SMD que habían recibido recientemente quimioterapia y que habían desarrollado o se preveía que iban a desarrollar una neutropenia significativa ó 2) pacientes que se hubieran sometido a un TCMH y estuvieran recibiendo terapia inmunosupresora para la prevención o el tratamiento de EICH. Estos tipos de pacientes habían sido estudiados previamente en un ensayo pivotal controlado de posaconazol suspensión oral. De acuerdo con los resultados farmacocinéticos y de seguridad de las Cohortes 1 y 2, todos los sujetos de la Cohorte 3 recibieron 300 mg dos veces al día el Día 1, seguidos de 300 mg una vez al día a partir de ese momento.

La edad media de la población total de sujetos fue de 51 años (intervalo = 18-82 años), el 95 % de los sujetos eran blancos, el grupo étnico principal no correspondió a hispanos o latinos (92 %) y el 55 % eran varones. En el estudio recibieron tratamiento 155 (65 %) sujetos con LMA o SMD y 82 (35 %) sujetos con TCMH, como enfermedades primarias en el momento de incorporarse al estudio.

Se recogieron muestras seriadas para farmacocinética el Día 1 así como en el estado de equilibrio el Día 14 de todos los sujetos de las Cohortes 1 y 2, y el Día 10 de un subgrupo de sujetos de la cohorte 3. Este análisis farmacocinético en serie demostró que el 94 % de los sujetos tratados con la dosis de 300 mg una vez al día alcanzó una C_m en el estado de equilibrio de entre 500 y 2.500 ng/mL [C_m era la concentración media de posaconazol en el estado de equilibrio, calculada como AUC/intervalo de dosificación (24 horas)]. Esta exposición se seleccionó de acuerdo con consideraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas con posaconazol suspensión oral. Los sujetos a los que se administró 300 mg una vez al día alcanzaron una media de C_m en el estado de equilibrio de 1.500 ng/mL.

Resumen de los estudios de posaconazol suspensión oral

Aspergilosis invasora

Se evaluó posaconazol suspensión oral 800 mg/día en dosis fraccionadas para el tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes con una enfermedad resistente a la amfotericina B (incluyendo formulaciones liposómicas) o a itraconazol, o en pacientes que eran intolerantes a estos medicamentos en un ensayo no comparativo de tratamiento de rescate. Los resultados clínicos se compararon con los de un

grupo control externo obtenidos a partir de la revisión retrospectiva de historias clínicas. El grupo control externo incluyó 86 pacientes tratados con la terapia disponible (las mencionadas anteriormente) en su mayor parte al mismo tiempo y en los mismos centros que los pacientes tratados con posaconazol. La mayoría de los casos de aspergilosis se consideraron resistentes al tratamiento previo tanto en el grupo de posaconazol (88 %) como en el grupo control externo (79 %).

Según se muestra en la Tabla 3, se observó una respuesta satisfactoria (resolución completa o parcial) al final del tratamiento en un 42 % de los pacientes tratados con posaconazol comparados con el 26 % del grupo externo. No obstante, no era un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, por lo que todas las comparaciones con el grupo control externo se deben considerar con precaución.

Tabla 3. Eficacia global de posaconazol suspensión oral al final del tratamiento de la aspergilosis invasora en comparación con un grupo control externo

| | Posaconazol suspensión oral | Grupo control externo |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Respuesta Global | 45/107 (42 %) | 22/86 (26 %) |
| Éxito por especies | | |
| Todas confirmadas micológicamente | | |
| <i>Aspergillus</i> spp. ³ | 34/76 (45 %) | 19/74 (26 %) |
| <i>A. fumigatus</i> | 12/29 (41 %) | 12/34 (35 %) |
| <i>A. flavus</i> | 10/19 (53 %) | 3/16 (19 %) |
| <i>A. terreus</i> | 4/14 (29 %) | 2/13 (15 %) |
| <i>A. níger</i> | 3/5 (60 %) | 2/7 (29 %) |

Fusarium spp.

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

Cromoblastomycosis/Micetoma

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

Coccidioidomycosis

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

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

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

El estudio 316 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de posaconazol suspensión oral (200 mg tres veces al día) frente a fluconazol cápsulas (400 mg una vez al día) en receptores de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con enfermedad injerto contra huésped (EICH). La variable

³ Incluye otras especies menos frecuentes o especies desconocidas

principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de IFI probadas/probables en la semana 16 después de la aleatorización, determinada por un comité de expertos externo, ciego e independiente. La variable secundaria de valoración fue la incidencia de IFI probadas/probables durante el periodo de tratamiento (desde la primera dosis a la última dosis del medicamento del estudio + 7 días). La mayoría de los pacientes incluidos tenía al inicio del estudio EICH aguda de grado 2 ó 3 (377/600, [63 %]) o EICH extensiva crónica (195/600, [32,5 %]). La duración media del tratamiento fue de 80 días para posaconazol y 77 días para fluconazol.

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

En estos dos estudios de profilaxis, la infección que apareció con más frecuencia fue aspergilosis. Ver las Tablas 4 y 5 para los resultados de ambos estudios. Aparecieron menos infecciones por *Aspergillus* en pacientes que recibieron posaconazol en profilaxis en comparación con los pacientes control.

Tabla 4. Resultados de los estudios clínicos en profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasoras

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

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

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

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

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

d: Todos los aleatorizados

e: Todos los tratados

Tabla 5. Resultados de los estudios clínicos en Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasoras

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

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

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

- b: En el estudio 1899 era el periodo desde la aleatorización hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días; en el estudio 316 era el periodo desde la primera dosis hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días.
- c: En 1899, era el periodo desde la aleatorización hasta 100 días después de la aleatorización; en 316 era el periodo desde la evaluación basal hasta 111 días después de ella.
- d: Todos los aleatorizados
- e: Todos los tratados

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

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

Población pediátrica

No existe experiencia pediátrica con posaconazol concentrado para solución para perfusión.

Se trataron dieciséis pacientes, entre 8-17 años de edad, con posaconazol suspensión oral 800 mg/día en un estudio para infecciones fúngicas invasoras. En base a los datos disponibles en 16 de estos pacientes pediátricos, el perfil de seguridad parece ser similar al de los pacientes ≥ 18 años de edad.

Además, doce pacientes entre 13-17 años de edad recibieron 600 mg/día de posaconazol suspensión oral como profilaxis de infecciones fúngicas invasoras (Estudios 316 y 1899). El perfil de seguridad en estos pacientes < 18 años de edad parece similar al perfil de seguridad observado en adultos. En base a los datos farmacocinéticos en 10 de estos pacientes pediátricos, el perfil farmacocinético parece ser similar al de pacientes ≥ 18 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Evaluación por electrocardiograma

Se obtuvieron ECG múltiples, coincidentes en el tiempo, recogidos durante un periodo de 12 horas antes y durante la administración de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día con comidas ricas en grasas) de 173 voluntarios sanos varones y mujeres de entre 18 y 85 años de edad.

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el intervalo QTc medio (Fridericia) con respecto al estado basal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

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

Distribución

Después de la administración de 300 mg de posaconazol concentrado para solución para perfusión durante 90 minutos, la concentración plasmática máxima media al final de la perfusión fue 3.280 ng/ml (74 % CV).

Posaconazol muestra una farmacocinética proporcional a la dosis tras la administración de dosis únicas y múltiples que se encuentran dentro del intervalo de dosis terapéuticas (200-300 mg). Posaconazol presenta un volumen de distribución de 261 L, lo que indica una distribución extravascular.

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

Biotransformación

Posaconazol no tiene ningún metabolito principal circulante. De entre los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados glucurónicos de posaconazol, observándose únicamente unas cantidades menores de

metabolitos oxidativos (mediados por CYP450). Los metabolitos excretados en orina y heces suponen aproximadamente el 17 % de la dosis radiomarcada administrada de posaconazol suspensión oral.

Eliminación

Posaconazol, tras la administración de 300 mg de posaconazol concentrado para solución para perfusión, se elimina lentamente, con una semivida ($t_{1/2}$) media de 27 horas y un aclaramiento medio de 7,3 L/h. Tras la administración de ^{14}C -posaconazol como suspensión oral, la radioactividad se recuperó predominantemente en las heces (77 % de la dosis radiomarcada), siendo el componente principal el compuesto parental (66 % de la dosis radiomarcada). El aclaramiento renal es una vía de eliminación menor, con un 14 % de la dosis radiomarcada excretada en la orina (< 0,2 % de la dosis radiomarcada es compuesto parental). Las concentraciones plasmáticas del estado de equilibrio se alcanzan el Día 6 a la dosis de 300 mg (una vez al día, después de una dosis de "carga" dos veces al día el Día 1).

Las concentraciones plasmáticas de posaconazol, después de la administración de una dosis única de posaconazol concentrado para solución para perfusión, aumentaron de una forma mayor a la proporcional a la dosis por encima del intervalo de 50-200 mg; por el contrario, se observaron incrementos dependientes de la dosis por encima del intervalo de 200-300 mg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Niños (< 18 años)

No existe experiencia pediátrica con posaconazol concentrado para solución para perfusión (ver secciones 4.2 y 5.3).

Sexo

La farmacocinética de posaconazol concentrado para solución para perfusión es comparable en hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de posaconazol concentrado para solución para perfusión es comparable entre los sujetos jóvenes y de edad avanzada. No se observaron diferencias globales respecto a la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y jóvenes; por lo tanto, no se recomienda el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Raza

No hay suficientes datos entre diferentes razas con posaconazol concentrado para solución para perfusión.

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

Peso

La modelización farmacocinética con una formulación de comprimido oral sugiere que los pacientes que pesan más de 120 kg pueden tener una menor exposición a posaconazol. Por lo tanto, se aconseja una vigilancia estrecha de las infecciones fúngicas intercurrentes en pacientes que pesen más de 120 kg. Los pacientes con un peso corporal bajo (< 60 kg) son más propensos a experimentar concentraciones plasmáticas más altas de posaconazol y se deben monitorizar estrechamente para detectar las reacciones adversas con atención.

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de posaconazol suspensión oral, no se produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de posaconazol por insuficiencia renal leve y moderada ($n=18$, $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$); por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis. En sujetos con insuficiencia renal grave ($n=6$, $\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), el AUC de posaconazol fue altamente variable [$> 96 \%$ CV (coeficiente de variación)] en comparación con otros grupos renales [$< 40 \%$ CV]. Sin embargo, dado que posaconazol no se elimina significativamente por vía renal, no se espera un efecto por insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda un ajuste de la dosis. Posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis. Debido a la variabilidad

observada en la exposición, se deben monitorizar los pacientes con insuficiencia renal grave para detectar infecciones fúngicas intercurrentes (ver sección 4.2).

Recomendaciones similares se aplican a posaconazol concentrado para solución para perfusión; sin embargo, no se ha realizado ningún estudio específico con posaconazol concentrado para solución para perfusión.

Insuficiencia hepática

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

Recomendaciones similares se aplican a posaconazol concentrado para solución para perfusión; sin embargo, no se ha realizado ningún estudio específico con posaconazol concentrado para solución para perfusión.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

No se observaron efectos sobre los electrocardiogramas, incluyendo los intervalos QT y QTc, en un estudio de seguridad farmacológica con dosis repetidas en monos con concentraciones plasmáticas máximas 8,9 veces mayores a las concentraciones obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos con la administración de 300 mg mediante perfusión intravenosa. La ecocardiografía no reveló ninguna indicación de descompensación cardíaca en un estudio de seguridad farmacológica con dosis repetidas en ratas con una exposición sistémica 2,2 veces mayor a la obtenida terapéuticamente. Se observaron presiones sanguíneas sistólica y arterial elevadas (de hasta 29 mm Hg) en ratas y en monos con exposiciones sistémicas 2,2 y 8,9 veces mayores, respectivamente, a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos.

En un estudio de 1 mes con dosis repetidas en monos se observó una incidencia, no relacionada con la dosis, de trombos/émbolos en pulmón. Se desconoce la importancia clínica de este resultado.

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

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

En un estudio no clínico en el que se administró posaconazol por vía intravenosa a perros muy jóvenes (de 2 a 8 semanas de edad) se observó un aumento de la incidencia de la dilatación de los ventrículos cerebrales en los animales tratados en comparación con los animales control utilizados en paralelo. No se detectó ninguna diferencia en la incidencia de este efecto entre los animales control y los tratados después del periodo posterior de 5 meses sin tratamiento. No se produjeron anomalías neurológicas, del comportamiento o del desarrollo en los perros que presentaban este efecto, y tampoco se detectó un efecto cerebral similar relacionado con la administración de posaconazol oral a perros jóvenes (de 4 días a 9 meses de edad). Se desconoce el significado clínico de este dato; por lo tanto, no se recomienda el uso de posaconazol concentrado para solución para perfusión en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.2).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica (SBECD)
Edetato de disodio
Ácido clorhídrico [para ajustar el pH]
Hidróxido de sodio [para ajustar el pH]
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Posaconazol Altan no se debe diluir con:

- Solución Ringer Lactato
- Dextrosa al 5 % con solución Ringer Lactato
- Bicarbonato de sodio al 4,2 %

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

30 meses

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25° C.

Desde un punto de vista microbiológico, una vez mezclado, el medicamento se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder de 24 horas entre 2° C y 8° C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Este medicamento es de un solo uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio ámbar de tipo I de 20 ml, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo y un precinto de aluminio, que contiene 16,7 ml de solución.

Tamaño del envase: 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de administración de Posaconazol Altan concentrado para solución para perfusión

- Transferir de forma aséptica 16,7 ml de posaconazol a una bolsa (o frasco) para perfusión intravenosa que contenga un disolvente de mezcla compatible (ver debajo la lista de disolventes) utilizando un rango de volumen de 150 ml a 283 ml dependiendo de la concentración final que se quiera obtener (no inferior a 1 mg/ml y no superior a 2 mg/ml).
- Administrar a través de una vía venosa central, lo que incluye un catéter venoso central o un catéter central de inserción periférica (CCIP), mediante una perfusión intravenosa lenta durante aproximadamente 90 minutos. Posaconazol Altan concentrado para solución para perfusión no se debe administrar en forma de bolo.
- Si no se dispone de un catéter venoso central, se puede administrar una única perfusión a través de un catéter venoso periférico con el volumen adecuado para obtener una dilución de aproximadamente 2 mg/ml. En este caso, la perfusión se debe administrar durante aproximadamente 30 minutos.
Nota: En los ensayos clínicos, las perfusiones periféricas múltiples realizadas a través de la misma vena tuvieron como consecuencia la aparición de reacciones en el lugar de la perfusión (ver sección 4.8).
- Posaconazol Altan es de un solo uso.

Los siguientes medicamentos se pueden perfundir a la vez que Posaconazol Altan concentrado para solución para perfusión y a través de la misma vía (o cánula) intravenosa:

| |
|-----------------------------|
| Ciprofloxacino |
| Daptomicina |
| Sulfato de gentamicina |
| Levofloxacino |
| Sulfato de morfina |
| Bitartrato de noradrenalina |
| Cloruro potásico |

No se debe administrar junto con Posaconazol Altan a través de la misma vía (o cánula) intravenosa ningún medicamento que no esté incluido en esta tabla.

Antes de su administración, Posaconazol Altan concentrado para solución para perfusión se debe inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas. La solución de Posaconazol Altan oscila de incolora a ligeramente amarillenta. Las variaciones de color que se encuentren dentro de este intervalo no afectan a la calidad del medicamento.

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

Posaconazol Altan no se debe diluir con:
Solución Ringer Lactato
Dextrosa al 5% con solución Ringer Lactato
Bicarbonato de sodio al 4,2%

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados a continuación:

Dextrosa al 5% en agua
Cloruro sódico al 0,9%
Cloruro sódico al 0,45%
Dextrosa al 5% y cloruro sódico al 0,45%
Dextrosa al 5% y cloruro sódico al 0,9%

Dextrosa al 5% y 20 mEq de KCl

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharma Ltd
Lennox Building, 50 South Richmond Street
Dublin 2, D02FK02
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>