

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Posaconazol Accord 100 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 100 mg de posaconazol.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente

Comprimido recubierto de color amarillo, con forma de cápsula, de aproximadamente 17,5 mm de longitud y 6,7 mm de anchura, marcado con los dígitos "100P" en una cara y liso en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Posaconazol Accord está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en adultos (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 Accord 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, y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras.

4.2 Posología y forma de administración

No se permite el uso indistinto entre Posaconazol Accord comprimidos y posaconazol suspensión oral

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

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 Accord también está disponible como suspensión oral de 40 mg/ml y como concentrado para solución para perfusión de 300 mg. Los comprimidos de posaconazol son la formulación preferida para optimizar las concentraciones plasmáticas, y generalmente proporcionan exposiciones plasmáticas al medicamento mayores que posaconazol suspensión oral.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de posaconazol en niños menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

No se dispone de datos para la formulación de comprimido.

Forma de administración

Vía oral

Posaconazol Accord se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben triturar, masticar ni romper.

4.3 Contraindicaciones

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

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

Administración concomitante con los sustratos del CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisaprida, 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 Accord debe prescribirse con precaución a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática

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

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

Monitorización de la función hepática

Las pruebas de la función hepática se deben evaluar al inicio del tratamiento con posaconazol y durante el transcurso del mismo. Los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con Posaconazol Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord se debe administrar con precaución a pacientes con dolencias proarrítmicas tales como:

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

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

Interacciones farmacológicas

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

Midazolam y otras benzodiazepinas

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

Toxicidad de vincristina

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

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

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

Exposición plasmática

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

Disfunción gastrointestinal

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

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, lo que equivale a decir que en esencia está “libre de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol

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

Rifabutina

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenitoína

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

Antagonistas del receptor H₂ e inhibidores de la bomba de protones

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

Efectos de posaconazol sobre otros medicamentos

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

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

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

Alcaloides del ergot

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

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

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

Posaconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de sirolimus (2 mg dosis única) una media de 6,7 veces y 8,9 veces (intervalo de 3,1 a 17,5 veces), respectivamente, en sujetos sanos. Se desconoce el efecto de posaconazol sobre sirolimus en pacientes, pero se espera que sea variable debido a la variable exposición de posaconazol. No se recomienda la administración concomitante de posaconazol con sirolimus y se debe evitar cuando sea posible. Si se considera que la administración concomitante es inevitable, entonces se recomienda que se reduzca en gran medida la dosis de sirolimus en el momento del inicio del tratamiento con posaconazol y que se haga una monitorización muy frecuente de las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre. Las concentraciones de sirolimus se deben medir al inicio, durante la administración concomitante y en el momento de interrupción del tratamiento con posaconazol, ajustando la dosis de sirolimus según sea necesario. Se debe tener en cuenta que la relación entre la concentración mínima y el AUC de sirolimus varía durante la administración concomitante de posaconazol. Por consiguiente, las concentraciones mínimas de

sirolimus que están dentro del intervalo terapéutico habitual pueden producir niveles subterapéuticos. Por lo tanto se deben identificar las concentraciones mínimas que están en el límite superior del intervalo terapéutico habitual y se debe prestar atención especial a los signos y síntomas clínicos, parámetros de laboratorio y biopsias tisulares.

Ciclosporina

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

Tacrolimus

Posaconazol aumentó la $C_{máx}$ 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.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

La formulación de comprimido se ha investigado únicamente en pacientes con LMA y SMD y en aquéllos que se han sometido a TCMH, con, o en riesgo de experimentar, enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). La duración máxima de la exposición a la formulación de comprimido fue más corta que con la suspensión oral. La exposición plasmática obtenida con la formulación de comprimido fue mayor que la observada con la suspensión oral. No se puede descartar una mayor incidencia de reacciones adversas.

Resumen del perfil de seguridad

Posaconazol comprimidos

La seguridad de posaconazol comprimidos ha sido evaluada en 230 pacientes incluidos en el estudio clínico fundamental. Los pacientes fueron reclutados en un ensayo farmacocinético y de seguridad no comparativo de posaconazol comprimidos cuando se administraba como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes, entre las que se encontraban proceso hematológico maligno, neutropenia post-quimioterapia, EICH y afecciones posteriores a TCMH. El tratamiento con posaconazol se administró durante una mediana de duración de 28 días.

Veinte pacientes recibieron una dosis diaria de 200 mg y 210 pacientes recibieron una dosis diaria de 300 mg (después de una administración dos veces al día el día 1 en cada cohorte).

Seguridad de posaconazol comprimidos y posaconazol suspensión oral

La seguridad de posaconazol suspensión oral ha sido evaluada en > 2.400 pacientes y voluntarios sanos que han participado en ensayos clínicos y de los datos postcomercialización. Las reacciones adversas notificadas

con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos, diarrea, pirexia y aumento de la bilirrubina. La seguridad de posaconazol comprimidos se ha evaluado en 336 pacientes y voluntarios sanos reclutados en los ensayos clínicos. El perfil de seguridad de los comprimidos fue similar al de la suspensión oral.

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 poscomercialización*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatía, infarto esplénico síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatía, hemorragia
Trastornos del sistema inmunológico Poco frecuentes: Raras:	reacción alérgica reacción de hipersensibilidad
Trastornos endocrinos Raras: 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, hipocalcemia, 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:	hipertensión

Poco frecuentes:	hipotensión, vasculitis
Raras:	embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	tos, epistaxis, hipo, congestión nasal, dolor pleurítico, taquipnea
Raras:	hipertensión pulmonar, neumonía intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia, estreñimiento, molestia anorrectal
Poco frecuentes:	pancreatitis, distensión abdominal, enteritis, malestar epigástrico, eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, edema de la boca
Raras:	hemorragia gastrointestinal, íleo
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	pruebas de función hepática elevadas (ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina elevada, GGT elevada)
Poco frecuentes:	lesión hepatocelular, hepatitis, ictericia, hepatomegalia, colestasis, toxicidad hepática, función hepática anormal
Raras:	insuficiencia hepática, hepatitis colestática, hepatoesplenomegalia, dolor a la palpación del hígado, asterixis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	erupción, prurito
Poco frecuentes:	ulceración de la boca, alopecia, dermatitis, eritema, Petequias
Raras:	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:	fallo renal agudo, fallo renal, creatinina elevada en sangre
Raras:	acidosis tubular renal, nefritis intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	trastorno menstrual
Raras:	dolor de mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	pirexia (fiebre), astenia, fatiga
Poco frecuentes:	edema, dolor, escalofríos, malestar general, malestar torácico, intolerancia a los medicamentos, sensación de inquietud, inflamación de mucosa
Raras:	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 de posaconazol suspensión oral fue notificada lesión hepática grave con fallecimiento (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

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: J02AC04.

Mecanismo de acción

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

Microbiología

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

Resistencia

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

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

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

Valores ECOFF de EUCAST:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l

- *Aspergillus fumigatus*: 0,25 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

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

Puntos de corte

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

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

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 comprimidos

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

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

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

En la Tabla 3 se muestra una comparación de la exposición (C_m) alcanzada después de la administración de posaconazol comprimidos y posaconazol suspensión oral a dosis terapéuticas en pacientes representados según los análisis por cuartiles. Las exposiciones obtenidas tras la administración de los comprimidos son generalmente mayores que las exposiciones posteriores a la administración de posaconazol suspensión oral, aunque se solapan con ellas.

Tabla 3. Análisis por cuartiles de C_m de los estudios fundamentales en pacientes con posaconazol comprimidos y posaconazol suspensión oral

	Posaconazol comprimidos	Posaconazol suspensión oral
--	--------------------------------	------------------------------------

	Profilaxis en LMA y TCMH Estudio 5615	Profilaxis en EICH Estudio 316	Profilaxis en neutropenia Estudio 1899	Tratamiento - aspergilosis invasora Estudio 0041
	300 mg una vez al día (Día 1, 300 mg dos veces al día)*	200 mg tres veces al día	200 mg tres veces al día	200 mg cuatro veces al día (hospitalizado) posteriormente 400 mg dos veces al día
Cuartil	Intervalo de pCm (ng/ml)	Intervalo de Cm (ng/ml)	Intervalo de Cm (ng/ml)	Intervalo de Cm (ng/ml)
Q1	442-1.223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1.240-1.710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1.719-2.291	915 – 1.563	490 – 734	550 – 861
Q4	2.304-9.523	1.563 - 3.650	734 - 2.200	877 – 2.010
pCm: Cm prevista Cm = la concentración media medida en el estado de equilibrio				

Resumen de los estudios de posaconazol suspensión oral

Aspergilosis invasiva

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 (Estudio 0041). Los resultados clínicos se compararon con los de un grupo control externo obtenidos a partir de la revisión retrospectiva de historias clínicas. El grupo control externo incluyó 86 pacientes tratados con la terapia disponible (las mencionadas anteriormente) en su mayor parte al mismo tiempo y en los mismos centros que los pacientes tratados con posaconazol. La mayoría de los casos de aspergilosis se consideraron resistentes al tratamiento previo tanto en el grupo de posaconazol (88 %) como en el grupo control externo (79 %).

Según se muestra en la Tabla 4, 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 4. 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 spp.</i> ²	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 %)

² Incluye otras especies menos frecuentes o especies desconocidas

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 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 o 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 5 y 6 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 5. 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 6. 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 comprimidos.

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 farmacocinética / farmacodinámica

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

Absorción

Los comprimidos de posaconazol se absorben con una mediana de $t_{m\acute{a}x}$ de 4 a 5 horas y muestran una

farmacocinética proporcional a la dosis tras la administración de dosis únicas y múltiples de hasta 300 mg.

Después de la administración a voluntarios sanos de una dosis única de 300 mg de posaconazol comprimidos tras una comida rica en grasas, el AUC₀₋₇₂ horas y la C_{max} fueron superiores en comparación con su administración en ayunas (51 % y 16 % para el AUC₀₋₇₂ horas y la C_{max}, respectivamente).

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

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

Posaconazol, tras la administración de los comprimidos, se elimina lentamente, con una semivida media (t_{1/2}) de 29 horas (intervalo de 26 a 31 horas) y un aclaramiento aparente medio que oscila entre 7,5 y 11 l/h.

Tras la administración de ¹⁴C-posaconazol, la radioactividad se recuperó predominantemente en las heces (77 % de la dosis radiomarcada), siendo el componente principal el compuesto parental (66 % de la dosis radiomarcada). El aclaramiento renal es una vía de eliminación menor, con un 14 % de la dosis radiomarcada excretada en la orina (< 0,2 % de la dosis radiomarcada es compuesto parental). Las concentraciones plasmáticas del estado de equilibrio se alcanzan antes del día 6 a la dosis de 300 mg (una vez al día, después de una dosis de "carga" dos veces al día el día 1).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Niños (< 18 años)

No existe experiencia pediátrica con posaconazol comprimidos.

La farmacocinética de posaconazol suspensión oral se ha evaluado en pacientes pediátricos. Tras la administración de 800 mg al día de posaconazol suspensión oral en dosis fraccionadas para el tratamiento de infecciones fúngicas invasoras, las concentraciones mínimas plasmáticas medias de 12 pacientes de 8 - 17 años de edad (776 ng/ml) fueron similares a las concentraciones de 194 pacientes de 18 - 64 años de edad (817 ng/ml). No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes pediátricos menores de 8 años de edad. Del mismo modo, en los estudios en profilaxis, la concentración media (C_m) de posaconazol en el estado de equilibrio fue comparable en diez adolescentes (13-17 años de edad) a la C_m alcanzada en adultos (≥ 18 años de edad).

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de posaconazol comprimidos 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 comprimidos.

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

Peso

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), en particular aquellos que reciben posaconazol después de un TCMH, son más propensos a experimentar concentraciones plasmáticas más altas de posaconazol y se deben monitorizar 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 ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²); por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis. En sujetos con insuficiencia renal grave ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), el AUC de posaconazol fue altamente variable [> 96 % CV (coeficiente de variación)] en comparación con otros grupos renales [< 40 % CV]. Sin embargo, dado que posaconazol no se elimina significativamente por vía renal, no se espera un efecto por insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda un ajuste de la dosis. Posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis.

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

Insuficiencia hepática

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Se llevaron a cabo estudios de reproducción y de desarrollo perinatal y postnatal en ratas. Con exposiciones menores a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos, posaconazol provocó modificaciones y malformaciones esqueléticas, distocia, aumento de la duración de la gestación y tamaños

medios de camada y viabilidad postnatal reducidos. En los conejos, posaconazol fue embriotóxico con exposiciones mayores a las obtenidas con dosis terapéuticas. Según se observó con otros agentes antifúngicos azoles, estos efectos sobre la reproducción se consideraron debidos a un efecto relacionado con el tratamiento en la esteroidogénesis.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (1:1)

Trietil citrato (E1505)

Xilitol (E967)

Hidroxipropil celulosa (E463)

Galato de propilo (E310)

Celulosa microcristalina (E-460)

Sílice coloidal anhidra

Croscarmelosa sódica

Fumarato estearil de sodio

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster triple (PVC/PE/PVdC) blanco opaco-aluminio, o blíster perforado con dosis unitarias en cajas de 24 o 96 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna medida especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a planta, Barcelona,

08039 Barcelona, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1379/001-004

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

Fecha de la primera autorización: 25 de julio de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del/de los fabricante/s responsable de la liberación de los lotes

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex
HA1 4HF
REINO UNIDO

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
CHIPRE

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
SPAIN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
PAÍSES BAJOS

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
MALTA

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, POLONIA

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Posaconazol Accord 100 mg comprimidos gastroresistentes EFG
posaconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido gastroresistente contiene 100 mg de posaconazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

24 comprimidos gastroresistentes 96
comprimidos gastroresistentes

24x1 comprimido gastroresistente

96x1 comprimido gastroresistente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Posaconazol Accord suspensión oral y comprimidos NO se usan indistintamente.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y/ DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1379/001
EU/1/19/1379/002
EU/1/19/1379/003
EU/1/19/1379/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Posaconazol Accord 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

DOSIS UNITARIAS EN BLÍSTERS PERFORADOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Posaconazol Accord 100 mg comprimidos gastroresistentes EFG

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía oral

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Posaconazol Accord 100 mg comprimidos gastroresistentes
posaconazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía oral

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Posaconazol Accord 100 mg comprimidos gastrorresistentes EFG posaconazol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Posaconazol Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Posaconazol Accord
3. Cómo tomar Posaconazol Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Posaconazol Accord
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Posaconazol Accord y para qué se utiliza

Posaconazol Accord contiene un medicamento llamado posaconazol, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados "antifúngicos". Se utiliza para prevenir y tratar muchas infecciones fúngicas diferentes.

Este medicamento actúa matando o deteniendo el crecimiento de algunos tipos de hongos que pueden causar infecciones.

Posaconazol Accord se puede utilizar en adultos para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas cuando otros medicamentos antifúngicos no han funcionado o usted ha tenido que dejar de tomarlos:

- infecciones causadas por hongos de la familia *Aspergillus* que no han mejorado durante el tratamiento con los medicamentos antifúngicos amfotericina B o itraconazol o cuando se ha tenido que interrumpir el tratamiento con estos medicamentos;
- infecciones causadas por hongos de la familia *Fusarium* que no han mejorado durante el tratamiento con amfotericina B o cuando se ha tenido que interrumpir el tratamiento con amfotericina B;
- infecciones causadas por hongos que provocan las enfermedades conocidas como "cromoblastomicosis" y "micetoma" que no han mejorado durante el tratamiento con itraconazol o cuando se ha tenido que interrumpir el tratamiento con itraconazol;
- infecciones causadas por un hongo llamado *Coccidioides* que no han mejorado durante el tratamiento con uno o varios medicamentos, amfotericina B, itraconazol o fluconazol, o cuando se ha tenido que interrumpir el tratamiento con estos medicamentos.

Este medicamento también se puede utilizar para prevenir infecciones fúngicas en adultos con riesgo alto de contraer una infección fúngica, tales como:

- pacientes que presenten un sistema inmunitario débil como consecuencia de haber recibido quimioterapia para "leucemia mielógena aguda" (LMA) o "síndromes mielodisplásicos" (SMD)
- pacientes que estén recibiendo "altas dosis de un tratamiento inmunodepresivo" tras un "trasplante de células madre hematopoyéticas" (TCMH).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Posaconazol Accord

No tome Posaconazol Accord si:

- es alérgico a posaconazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- está tomando: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina, quinidina, cualquier medicamento que contenga "alcaloides del ergot", como ergotamina o dihidroergotamina, o una "estatina", como simvastatina, atorvastatina o lovastatina.

No tome Posaconazol Accord si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Posaconazol Accord.

Ver la sección "Toma de Posaconazol Accord con otros medicamentos" más adelante para obtener más información, incluida la relacionada con otros medicamentos que pueden interactuar con Posaconazol Accord.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Posaconazol Accord si usted:

- ha presentado una reacción alérgica a otro medicamento antifúngico, como ketoconazol, fluconazol, itraconazol o voriconazol.
- presenta o ha presentado en alguna ocasión problemas hepáticos. Es posible que necesite que le hagan análisis de sangre mientras esté tomando este medicamento.
- desarrolla diarrea grave o vómitos, ya que estas situaciones pueden limitar la eficacia de este medicamento.
- presenta una alteración del ritmo cardíaco (ECG) que muestra un problema llamado prolongación del intervalo QTc.
- presenta debilidad del músculo cardíaco o insuficiencia cardíaca.
- presenta un latido del corazón muy lento.
- presenta cualquier alteración del ritmo cardíaco.
- presenta cualquier problema con las cantidades de potasio, magnesio o calcio en sangre.
- está tomando vincristina, vinblastina y otros "alcaloides de la vinca" (medicamentos utilizados para tratar el cáncer).

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Posaconazol Accord.

Si desarrolla diarrea o vómitos graves (se siente enfermo) mientras está tomando Posaconazol Accord, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente, ya que esta circunstancia puede impedir que el medicamento actúe correctamente. Para obtener más información, ver sección 4.

Niños

No se debe usar Posaconazol Accord en niños (17 años de edad y menores).

Toma de Posaconazol Accord con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome Posaconazol Accord si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- terfenadina (utilizada para tratar alergias)
- astemizol (utilizado para tratar alergias)
- cisaprida (utilizada para tratar problemas de estómago)
- pimozida (utilizada para tratar síntomas del síndrome de Tourette y enfermedades mentales)
- halofantrina (utilizada para tratar la malaria)
- quinidina (utilizada para tratar alteraciones del ritmo cardíaco).

Posaconazol Accord puede incrementar la cantidad de estos medicamentos en la sangre, lo que podría provocar cambios muy graves en su ritmo cardíaco.

- cualquier medicamento que contenga "alcaloides del ergot", tales como ergotamina o dihidroergotamina utilizados para tratar las migrañas. Posaconazol Accord puede aumentar la cantidad de estos medicamentos en la sangre, lo que podría provocar una disminución grave del flujo sanguíneo hacia los dedos de las manos o de los pies y dañarlos.
- una "estatina", como simvastatina, atorvastatina o lovastatina utilizadas para el tratamiento de los niveles altos de colesterol.

No tome Posaconazol Accord si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Otros medicamentos

Consulte la lista proporcionada anteriormente con los medicamentos que no debe usar mientras esté tomando Posaconazol Accord. Además de los medicamentos mencionados anteriormente, hay otros medicamentos que presentan riesgo de problemas en el ritmo cardíaco, que puede ser mayor cuando se toman con Posaconazol Accord. Asegúrese de informar a su médico de todos los medicamentos que esté tomando (con o sin receta médica).

Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos de Posaconazol Accord por aumentar la cantidad de Posaconazol Accord en la sangre.

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la efectividad de Posaconazol Accord al reducir sus niveles en sangre:

- rifabutina y rifampicina (utilizadas para tratar ciertas infecciones). Si ya está tomando rifabutina, tendrá que someterse a un análisis de sangre, así como estar atento a algunos posibles efectos adversos de rifabutina.
- algunos medicamentos utilizados para tratar o prevenir ataques incluyen: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona.
- efavirenz y fosamprenavir, utilizados para tratar la infección por VIH.

Posaconazol Accord posiblemente aumente el riesgo de efectos adversos de otros medicamentos aumentando la cantidad de éstos en la sangre. Estos medicamentos incluyen:

- vincristina, vinblastina y otros "alcaloides de la vinca" (utilizados para tratar cáncer)
- ciclosporina (utilizada durante o después de trasplantes)
- tacrolimus y sirolimus (utilizados durante o después de trasplantes)
- rifabutina (utilizada para tratar ciertas infecciones)
- medicamentos utilizados para tratar VIH llamados inhibidores de la proteasa (incluyendo lopinavir y atazanavir, que se administran con ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam u otras "benzodiazepinas" (utilizados como sedantes o relajantes musculares)
- diltiazem, verapamilo, nifedipino, nisoldipino u otros "bloqueantes de los canales de calcio" (utilizados para tratar la presión sanguínea alta)
- digoxina (utilizada para tratar la insuficiencia cardíaca)
- glipizida u otras "sulfonilureas" (utilizadas para tratar niveles altos de azúcar en sangre).

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o en caso de duda), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Posaconazol Accord.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está o cree que podría estar embarazada antes de empezar a tomar Posaconazol Accord.

No tome Posaconazol Accord si está embarazada, a menos que se lo indique su médico.

Si es está en edad de quedar embarazada debe utilizar medidas anticonceptivas eficaces mientras esté tomando este medicamento. Si se queda embarazada mientras está tomando Posaconazol Accord, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

No dé el pecho mientras esté tomando Posaconazol Accord, ya que puede pasar a la leche materna en

pequeñas cantidades.

Conducción y uso de máquinas

Usted puede sentir mareo, somnolencia o presentar visión borrosa mientras está tomando Posaconazol Accord, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas. En caso de que esto ocurra, no conduzca ni use ninguna herramienta o máquina y póngase en contacto con su médico.

Posaconazol Accord contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, lo que equivale a decir que está en esencia “libre de sodio”.

3. Cómo tomar Posaconazol Accord

No tome indistintamente Posaconazol Accord comprimidos y Posaconazol Accord suspensión oral sin consultar a su médico o farmacéutico, ya que puede producir una falta de eficacia o aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad se administra

La dosis habitual es de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) dos veces al día el primer día, y posteriormente de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) una vez al día.

La duración del tratamiento puede depender del tipo de infección que tenga y puede ser adaptada individualmente para usted por su médico. No adapte su dosis usted mismo antes de consultar a su médico, ni cambie su régimen de tratamiento.

Cómo se administra este medicamento

- Tragar el comprimido entero con agua.
- No triturar, masticar, romper ni disolver el comprimido.
- Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Si toma más Posaconazol Accord del que debe

Si cree que podría haber tomado demasiado Posaconazol Accord, comuníquese con su médico o acuda de inmediato al hospital.

Si olvidó tomar Posaconazol Accord

- Si ha olvidado una dosis, tómela en cuanto se dé cuenta.
- No obstante, si es casi la hora de la siguiente dosis, no tome la dosis omitida y reanude su programa de dosis habitual.
- No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos graves

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero de inmediato si usted nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves; es posible que necesite tratamiento médico urgente:

- náuseas o vómitos (sentirse o estar enfermo), diarrea
- signos de problemas hepáticos, que incluyen amarilleamiento de la piel o del blanco de los ojos, orina inusualmente oscura o heces pálidas, sentirse enfermo sin motivo aparente, problemas del estómago, pérdida de apetito o cansancio o debilidad inusuales, un aumento de las enzimas hepáticas detectado en los análisis de sangre

- reacción alérgica

Otros efectos adversos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes: lo siguiente puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- un cambio en los niveles de sales en sangre detectado en los análisis de sangre, cuyos signos incluyen sensación de confusión o debilidad
- sensaciones anormales en la piel, tales como entumecimiento, hormigueo, picor, cosquilleo reptante, pinchazos o ardor
- dolor de cabeza
- niveles bajos de potasio, detectados en los análisis de sangre
- niveles bajos de magnesio, detectados en los análisis de sangre
- presión arterial alta
- pérdida de apetito, dolor de estómago o malestar estomacal, flatulencia, boca seca, cambios en el sentido del gusto
- ardor de estómago (sensación de ardor en el pecho que asciende hasta la garganta)
- niveles bajos de "neutrófilos", un tipo de glóbulo blanco (neutropenia), lo que puede hacerle más propenso a contraer infecciones y que se detectan en los análisis de sangre
- fiebre
- sensación de debilidad, mareo, cansancio o somnolencia
- erupción
- picor
- estreñimiento
- molestias rectales

Poco frecuentes: lo siguiente puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- anemia, cuyos signos incluyen dolores de cabeza, sensación de cansancio o mareo, respiración difícil o palidez y bajos niveles de hemoglobina detectados en los análisis de sangre
- niveles de plaquetas bajos (trombocitopenia), detectados en los análisis de sangre. Esto puede producir hemorragias
- niveles bajos de "leucocitos", un tipo de glóbulo blanco (leucopenia), detectados en los análisis de sangre. Esto puede hacerle más susceptible a las infecciones
- niveles altos de "eosinófilos", un tipo de glóbulo blanco (eosinofilia). Esto puede aparecer si presenta un proceso inflamatorio
- inflamación de los vasos sanguíneos
- problemas con el ritmo cardíaco
- ataques (convulsiones)
- daño neurológico (neuropatía)
- ritmo cardíaco anormal, detectado en un electrocardiograma (ECG), palpitaciones, latido cardíaco lento o rápido, presión arterial alta o baja
- presión arterial baja
- inflamación del páncreas (pancreatitis). Esto puede provocar dolor de estómago intenso
- interrupción del aporte de oxígeno al bazo (infarto esplénico), lo que puede producir dolor de estómago intenso
- problemas renales graves, cuyos signos incluyen aumento o disminución de la micción con orina que presenta un color diferente del habitual
- niveles sanguíneos de creatinina altos, detectados en los análisis de sangre
- tos, hipo
- hemorragias nasales
- dolor punzante e intenso en el pecho al respirar (dolor pleurítico)
- inflamación de los ganglios linfáticos (linfadenopatía)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel
- temblores
- niveles de azúcar en sangre altos o bajos
- visión borrosa, sensibilidad a la luz
- pérdida de pelo (alopecia)

- úlceras bucales
- tiritona, sensación habitual de malestar
- dolor, dolor de espalda o cuello, dolor en brazos o piernas
- retención de líquidos (edema)
- problemas menstruales (sangrado vaginal anormal)
- incapacidad para dormir (insomnio)
- incapacidad total o parcial para hablar
- hinchazón de la boca
- sueños anormales o problemas para dormir
- problemas de coordinación o de equilibrio
- inflamación de la mucosa
- congestión nasal
- dificultad respiratoria
- molestias en el pecho
- sentirse hinchado
- náuseas, vómitos, calambres y diarrea de leves a graves, normalmente provocados por un virus, dolor de estómago
- eructos
- sensación de inquietud

Raros: lo siguiente puede afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- neumonía, cuyos signos incluyen sensación de falta de aliento y producción de flemas decoloradas
- presión sanguínea alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (hipertensión pulmonar), que puede ocasionar daños graves a los pulmones y al corazón
- problemas sanguíneos tales como coagulación inusual de la sangre o sangrado prolongado
- reacciones alérgicas graves, incluyendo erupción cutánea generalizada con ampollas y exfoliación de la piel
- problemas mentales, como oír voces o ver cosas que no están ahí
- desmayo
- problemas al pensar o al hablar, movimientos bruscos, especialmente en sus manos, que no puede controlar
- accidente cerebrovascular, cuyos signos incluyen dolor, debilidad, entumecimiento o cosquilleo en las extremidades
- presencia de un punto ciego o mancha oscura en el campo de visión
- insuficiencia cardíaca o ataque al corazón, que puede provocar una parada cardíaca y la muerte, problemas con el ritmo cardíaco con muerte súbita
- coágulos sanguíneos en las piernas (trombosis venosa profunda), cuyos signos incluyen dolor intenso o hinchazón de las piernas
- coágulos sanguíneos en sus pulmones (embolismo pulmonar), cuyos signos incluyen sensación de falta de aire o dolor al respirar
- hemorragia en el estómago o el intestino, cuyos signos incluyen vomitar sangre o sangre en las heces
- un bloqueo del intestino (obstrucción intestinal), especialmente del "íleon". Dicho bloqueo impide que los contenidos del intestino pasen a través del colon y cuyos signos incluyen sensación de hinchazón, vómitos, estreñimiento grave, pérdida de apetito y retortijones
- "síndrome urémico hemolítico" que aparece cuando se produce la destrucción de los glóbulos rojos (hemólisis), que puede darse con o sin insuficiencia renal
- "pancitopenia", nivel bajo de todas las células sanguíneas (glóbulos rojos, blancos y plaquetas), detectada en los análisis de sangre
- manchas moradas y grandes en la piel (púrpura trombocitopénica trombótica)
- inflamación de la cara o lengua
- depresión
- visión doble
- dolor de mama
- funcionamiento inadecuado de las glándulas adrenales, lo que puede producir debilidad, cansancio, pérdida de apetito, decoloración de la piel

- funcionamiento inadecuado de la glándula pituitaria, lo que puede producir bajos niveles en sangre de algunas hormonas que afectan a la función de los órganos sexuales masculinos o femeninos
- problemas para oír

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- pseudoaldosteronismo, que produce presión sanguínea alta con un nivel bajo de potasio (aparece en el análisis de sangre)
- algunos pacientes también han comunicado sentirse confusos tras tomar Posaconazol Accord.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta alguno de los efectos adversos descritos anteriormente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Posaconazol Accord

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No requiere condiciones especiales de conservación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Posaconazol Accord

El principio activo es posaconazol. Cada comprimido contiene 100 mg de posaconazol.

Los demás componentes son copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (1:1), trietil citrato (E1505), xilitol (E967), hidroxipropil celulosa (E463), galato de propilo (E310), celulosa microcristalina (E460), anhídrido silíce coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, fumarato estearil de sodio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos gastroresistentes de Posaconazol Accord presentan una cobertura de color amarillo, tienen forma de cápsula de aproximadamente 17,5 de longitud y 6,7 mm de anchura, están marcados con los dígitos "100" en una cara mientras que la otra cara es lisa, y se envasan en blíster o blíster perforado con dosis unitarias en cajas de 24 o 96 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, España

Fabricante

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, España

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
Chipre

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, España

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Bajos

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

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