

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Noxafil 40 mg/ml suspensión oral

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de suspensión oral contiene 40 mg de posaconazol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión oral  
Suspensión blanca

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Noxafil está indicado en adultos, en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver sección 5.1):

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos;
- Fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, o en pacientes que son intolerantes a anfotericina 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 anfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos;
- Candidiasis orofaríngea: como terapia de primera línea en pacientes que presentan enfermedad grave o que están inmunodeprimidos, en los que se espera que la respuesta a la terapia tópica sea insuficiente.

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.

Noxafil está también indicado en la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los siguientes pacientes:

- Pacientes que estén recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD), que se espera desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas;
- Receptores de trasplante progenitor hematopoyético (TPH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped, y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado 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

La posología recomendada se presenta en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Dosis recomendada en función de la indicación

<b>Indicación</b>	<b>Dosis y duración de la terapia</b> (Ver sección 5.2)
Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI) Refractarias/Pacientes con IFI intolerantes a otros tratamientos	200 mg (5 ml) cuatro veces al día. Alternativamente, los pacientes que puedan tolerar una comida o un suplemento alimenticio deben tomar 400 mg (10 ml) dos veces al día, durante o inmediatamente después de una comida o un suplemento alimenticio. La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión, y la respuesta clínica.
Candidiasis Orofaringea	Dosis de “carga” de 200 mg (5 ml) una vez al día, el primer día, luego 100 mg (2,5 ml) una vez al día durante 13 días. Cada dosis de Noxafil debe administrarse durante o inmediatamente después de una comida, o un suplemento alimenticio, en pacientes que no pueden tolerar comida para aumentar la absorción oral y para garantizar una exposición adecuada.
Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasivas	200 mg (5 ml) tres veces al día. Cada dosis de Noxafil debe administrarse durante o inmediatamente después de una comida, o un suplemento alimenticio, en pacientes que no pueden tolerar comida para aumentar la absorción oral y para garantizar una exposición adecuada. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión. En pacientes con leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis con Noxafil 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 <sup>3</sup> .

Los datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción gastrointestinal grave (como diarrea grave) son limitados. Los pacientes con vómitos o diarrea grave deben ser controlados cuidadosamente para obtener resultados en infecciones fúngicas.

### Forma de administración

La suspensión oral tiene que agitarse bien antes de su utilización.

Uso en 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).

Uso en insuficiencia hepática: Los datos de la influencia de la insuficiencia hepática (que incluyen hepatopatía crónica de clase C en la clasificación de Child-Pugh) aunque limitados, sobre la farmacocinética de posaconazol, demuestran un aumento en la exposición en plasma 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).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Noxafil en niños y en adolescentes menores de 18 años de edad.

Por lo tanto no se recomienda el uso de posaconazol en pacientes menores de 18 años de edad (ver sección 5.1 y 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

Administración simultánea con los sustratos del CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina, dado que esto puede dar como resultado 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 azoles. Noxafil 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. Las pruebas de función hepática elevadas fueron generalmente 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 que podrían provocar la muerte.

Posaconazol debe usarse 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 sección 5.2).

Monitorización de la función hepática: los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con Noxafil deben ser monitorizados rutinariamente para vigilar el desarrollo de un daño hepático más grave. La atención al paciente debería incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (particularmente, pruebas de función hepática y de bilirrubina). Debería considerarse la suspensión de Noxafil si los signos y síntomas clínicos son indicativos del desarrollo de una enfermedad hepática.

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

- Prolongación congénita o adquirida del intervalo QTc
- Cardiomiopatía, especialmente en presencia de fallo cardíaco
- 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 aquellos que afectan a los niveles de potasio, de magnesio o de calcio, deberían ser monitorizados y corregidos según sea necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

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

Rifabutina: su uso concomitante con posaconazol debería evitarse, salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo (ver sección 4.5).

Antibacterianos de rifamicina (rifampicina, rifabutina), ciertos anticonvulsivantes (fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, primidona), efavirenz y cimetidina: las concentraciones de posaconazol pueden reducirse significativamente con la combinación; por lo tanto, su uso concomitante con posaconazol debe evitarse salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene aproximadamente 1,75 g de glucosa por 5 ml de suspensión. Los pacientes con malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **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* (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) debe evitarse 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* (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. Debe evitarse el uso concomitante de posaconazol con efavirenz salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

*Fenitoína* (200 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de posaconazol en un 41 % y un 50 %, respectivamente. Debería evitarse 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  $H_2$  e inhibidores de la bomba de protones*: las concentraciones plasmáticas de posaconazol ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) se redujeron en un 39 % cuando se administró posaconazol junto con cimetidina (400 mg dos veces al día), debido a la reducida absorción, posiblemente secundaria a una disminución en la producción de ácido gástrico. Debería evitarse si es posible la administración simultánea de posaconazol con antagonistas del receptor  $H_2$ . Igualmente, la administración de 400 mg de posaconazol con esomeprazol (40 mg al día) disminuyó la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC un 46 % y un 32 % respectivamente, comparados con 400 mg de posaconazol solo. Se debería evitar si es posible la administración simultánea de posaconazol con 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 dar como resultado 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 concomitantemente con sustratos de CYP3A4 que se administran por vía oral, y para los que un aumento en sus concentraciones plasmáticas puede estar asociado con acontecimientos adversos inaceptables, se deben monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas del sustrato de CYP3A4 y/o los acontecimientos adversos 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, a no ser que posaconazol se administre de forma estrictamente estandarizada con alimento, dado el gran efecto de los alimentos sobre la exposición de posaconazol (ver sección 5.2).

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

La administración simultánea de posaconazol y terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina está contraindicada. La administración simultánea puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a 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 simultánea 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 deberá 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:* posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina), lo que puede dar lugar a neurotoxicidad. Por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante de posaconazol y alcaloides de la vinca salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Si se administran simultáneamente, entonces se recomienda considerar el ajuste de la dosis de los alcaloides de la vinca.

*Rifabutina:* posaconazol aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de rifabutina en un 31 % y un 72 %, respectivamente. Debería evitarse 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 simultáneamente estos medicamentos, se recomienda una cuidadosa monitorización de los recuentos sanguíneos totales y de los acontecimientos adversos relacionados con un aumento de los niveles de rifabutina (por ejemplo uveítis).

*Ciclosporina:* en pacientes con trasplante cardíaco con dosis estables de ciclosporina, 200 mg de posaconazol una vez al día aumentaron las concentraciones de ciclosporina, lo que requirió reducciones de la dosis. En los estudios de eficacia clínica se informó de casos de niveles elevados de ciclosporina que dieron lugar a acontecimientos adversos graves, incluyendo nefrotoxicidad y un caso con desenlace fatal de leucoencefalopatía. Al iniciar el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo ciclosporina, debe reducirse la dosis de ciclosporina (por ejemplo a aproximadamente tres cuartos de la dosis actual). A partir de entonces deben controlarse cuidadosamente los niveles sanguíneos de ciclosporina durante la administración simultánea y al suspender el tratamiento con posaconazol, y debe ajustarse la dosis de ciclosporina según sea necesario.

*Tacrolimus:* posaconazol aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  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 informó de 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 deberá reducirse (por ejemplo a aproximadamente un tercio de la dosis actual). Posteriormente deberán controlarse cuidadosamente los niveles sanguíneos de tacrolimus durante la administración simultánea, y al suspender posaconazol, y la dosis de tacrolimus deberá ajustarse según sea necesario.

*Sirolimus:* La administración de dosis repetidas de posaconazol 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 debe evitarse 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 de la iniciación del tratamiento de posaconazol y que se haga una monitorización muy frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre. Las concentraciones de sirolimus deben medirse al inicio, durante la administración concomitante, y a la interrupción del tratamiento con posaconazol, con dosis ajustadas 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.

*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 antiretrovirales. Después de la administración concomitante de posaconazol oral (400 mg dos veces al día) con atazanavir (300 mg una vez al día) durante 7 días en sujetos sanos la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de atazanavir aumentó una media de 2,6 veces y 3,7 veces (intervalo de 1,2 a 26 veces), respectivamente. Después de la administración concomitante de posaconazol 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  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de atazanavir aumentaron una media de 1,5 veces 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 acontecimientos adversos y toxicidad relacionada 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 (200 mg una vez al día durante 10 días) aumentó la exposición (AUC) de midazolam intravenoso (IV) (0,05 mg/kg) en un 83 %. En otro estudio en voluntarios sanos, la administración de dosis repetidas de posaconazol oral (200 mg dos veces al día durante 7 días) aumentó la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de midazolam IV (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 400 mg dos veces al día durante 7 días aumentó la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de midazolam IV en un 1,6 y 6,2 veces (intervalo de 1,6 a 7,6 veces), respectivamente. Ambas dosis de posaconazol aumentaron la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de midazolam oral (2 mg dosis única oral) en un 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Además, posaconazol 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 concomitantemente con cualquier benzodiazepina que se metaboliza mediante CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, triazolam, alprazolam).

*Bloqueantes de los canales de calcio metabolizados a través del CYP3A4* (por ejemplo diltiazem, verapamilo, nifedipino, nisoldipino): se recomienda una monitorización frecuente para vigilar los acontecimientos adversos y la toxicidad relacionados con los bloqueantes de los canales de calcio durante la administración simultánea 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 simultáneamente glipizida con posaconazol. Se recomienda la monitorización de las concentraciones de glucosa en pacientes diabéticos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Posaconazol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto.

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.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de posaconazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

La seguridad de posaconazol ha sido evaluada en > 2.400 pacientes y voluntarios sanos que han participado en ensayos clínicos y de los datos postcomercialización. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos, diarrea, pirexia y aumento de la bilirrubina.

<b>Tabla 2.</b> Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento por sistema corporal y frecuencia <i>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>); poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>); raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatía síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, coagulopatía, hemorragia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Poco frecuentes: Raras:	reacción alérgica reacción de hipersensibilidad
<b>Trastornos endocrinos</b> Raras:	insuficiencia adrenal, disminución de gonadotropinas en sangre
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Frecuentes: Poco frecuentes:	desequilibrio electrolítico, anorexia hiperglicemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Raras: Frecuencia no conocida:	alteraciones psicóticas, depresión estado confusional
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	parestesias, mareo, somnolencia, cefalea convulsiones, neuropatía, hipoestesia, temblores accidente cerebrovascular, encefalopatía, neuropatía periférica, síncope
<b>Trastornos oculares</b> Poco frecuentes: Raras:	visión borrosa diplopía, escotoma

<b>Trastornos del oído y del laberinto</b> Raras:	pérdida de audición
<b>Trastornos cardíacos</b> Poco frecuentes: Raras:	síndrome de QT largo <sup>§</sup> , alteraciones del electrocardiograma <sup>§</sup> , palpitaciones “torsade de pointes”, muerte súbita, taquicardia ventricular, parada cardiorespiratoria, fallo cardíaco, infarto de miocardio
<b>Trastornos vasculares</b> Poco frecuentes: Raras:	hipertensión, hipotensión embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Raras:	hipertensión pulmonar, neumonía intersticial, neumonitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia pancreatitis hemorragia gastrointestinal, íleo
<b>Trastornos hepato biliares</b> Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	pruebas de función hepática elevadas (ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatasa alcalina aumentada, GGT aumentada) daño hepatocelular*, hepatitis, ictericia, hepatomegalia fallo hepático, hepatitis colestásica, colestasis, hepatoesplenomegalia, dolor hepático a la palpación, asterixis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	rash llagas bucales, alopecia Síndrome de Stevens Johnson, rash vesicular
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> Poco frecuentes:	dolor de espalda
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Poco frecuentes: Raras:	fallo renal agudo, fallo renal, aumento de la creatinina sanguínea acidosis tubular renal, nefritis intersticial
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b> Poco frecuentes: Raras:	trastorno menstrual mastalgia

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	pirexia (fiebre), astenia, fatiga edema, dolor, escalofríos, malestar general edema lingual, edema facial
<b>Exploraciones complementarias</b> Poco frecuentes:	alteración en los niveles de medicamentos

<sup>§</sup> Ver sección 4.4

\* Durante la vigilancia postcomercialización fue notificada lesión hepática grave con consecuencias mortales (ver sección 4.4).

## 4.9 Sobredosis

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

Posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis.

## 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 $\alpha$ -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 susceptibilidad reducida a posaconazol. El principal mecanismo de resistencia es la aparición de sustituciones en la proteína objetivo, CYP51.

#### 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.

### 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 los regímenes de dosificación recomendados y los efectos de los alimentos sobre la absorción).

### Experiencia clínica

#### *Aspergilosis invasiva*

Se evaluó posaconazol 800 mg/día por vía oral en dosis fraccionadas para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes con una enfermedad resistente a la anfotericina 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 obtenido 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 deberán considerarse con precaución.

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

	Posaconazol	Grupo control externo
Respuesta Global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Éxito por Especies</b>		
Todas confirmadas micológicamente <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>	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, 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 anfotericina B o itraconazol, siete pacientes se clasificaron como respondedores.

*Cromoblastomycosis/Micetoma*: 9 de 11 pacientes se trataron con éxito con posaconazol 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*.

<sup>1</sup> Incluye otras especies menos frecuentes o especies desconocidas

*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 a 800 mg/día en dosis fraccionadas durante una mediana de 296 días y hasta 460 días.

*Tratamiento de la Candidiasis Orofaringea (COF) sensible a azoles*

Se realizó un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador y controlado, en pacientes infectados por VIH con candidiasis orofaríngea sensible a azoles (en la mayoría de los pacientes estudiados se había aislado *C. albicans* en la evaluación basal). La variable principal de eficacia fue la tasa de éxito clínico (definida como curación o mejoría) tras 14 días de tratamiento. Se trató a los pacientes con posaconazol o fluconazol suspensión oral (tanto posaconazol como fluconazol se administraron de la siguiente manera: 100 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 100 mg una vez al día durante 13 días).

A continuación, en la Tabla 4 se presentan las tasas de respuesta clínica del estudio mencionado anteriormente.

Posaconazol demostró no ser inferior a fluconazol en cuanto a las tasas de éxito clínico, tanto en el Día 14, como a las 4 semanas después de la finalización del tratamiento.

**Tabla 4.** Tasas de éxito clínico en Candidiasis Orofaríngea

Variable de valoración	Posaconazol	Fluconazol
Tasa de éxito clínico en el Día 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Tasa de éxito clínico 4 semanas después de la finalización del tratamiento	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Se definió la tasa de éxito clínico como el número de casos con respuesta clínica (curación o mejoría) dividido por el número total de casos elegibles para el análisis.

*Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasivas (IFIs) (Estudios 316 y 1899)*

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

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 progenitor hematopoyético con enfermedad injerto contra huésped (EICH). La variable principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de IFIs 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 IFIs 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 mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos. La variable principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de IFIs 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 IFIs probadas/probables 100 días después de la aleatorización. La enfermedad subyacente más frecuente fue la leucemia mieloide 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. Véanse 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 Invasivas.

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

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 Invasivas.

Estudio	Posaconazol	Control <sup>a</sup>	
<b>Porcentaje (%) de pacientes con Aspergilosis probada/probable</b>			
<b>Durante el periodo de tratamiento<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)	
<b>Periodo de tiempo fijado<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)	
316 <sup>d</sup>	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\_ Se trataron dieciséis pacientes, entre 8-17 años de edad, con 800 mg/día en un estudio para infecciones fúngicas invasivas. En base a los datos disponibles en 16 de estos pacientes pediátricos, el perfil de seguridad parece ser similar al de los pacientes  $\geq 18$  años de edad.

Además, doce pacientes entre 13-17 años de edad recibieron 600 mg/día como profilaxis de infecciones fúngicas invasivas (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  $\geq 18$  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 ECGs múltiples, coincidentes en el tiempo, recogidos durante un periodo de 12 horas antes y durante la administración de posaconazol (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**

### Absorción

Posaconazol se absorbe con una mediana de  $t_{\text{máx}}$  de 3 horas (pacientes que no están en ayunas). La farmacocinética de posaconazol es lineal tras la administración de dosis únicas y múltiples de hasta 800 mg cuando se toma con una comida rica en grasas. No se observaron aumentos adicionales en la exposición cuando se administraron dosis mayores de 800 mg al día a pacientes y voluntarios sanos. En estado de ayuno, el AUC aumentó proporcionalmente menos que con una dosis superior a 200 mg. En voluntarios sanos en ayunas se demostró que dividiendo la dosis diaria total (800 mg) en 200 mg cuatro veces al día, aumentaba la exposición a posaconazol 2,6 veces en comparación con 400 mg dos veces al día.

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

La absorción de posaconazol se incrementó considerablemente al administrarse 400 mg de posaconazol (QD) durante o inmediatamente después de consumir una comida rica en grasas (~ 50 gramos de grasa), comparado con la administración antes de una comida, aumentándose la  $C_{\text{max}}$  y AUC aproximadamente un 330 % y 360 % respectivamente. El AUC de posaconazol es: 4 veces mayor cuando se administra con una comida rica en grasas (~ 50 gramos de grasa) y sobre 2,6 veces mayor cuando se administra durante una comida no grasa o un suplemento alimenticio (14 gramos de grasa) con respecto al estado de ayuno (ver sección 4.2 y 4.5).

### Distribución

Posaconazol se absorbe lentamente y se elimina lentamente, con un gran volumen de distribución aparente (1.774 litros) y se une altamente a proteínas ( $> 98$  %), predominantemente a albúmina sérica.

### Metabolismo

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.

## Excreción

Posaconazol se elimina lentamente, con un semivida media ( $t_{1/2}$ ) de 35 horas (intervalo de 20 a 66 horas). Tras la administración de  $^{14}\text{C}$ -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). El estado de equilibrio se alcanza después de 7 a 10 días de administración de dosis múltiples.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

### *Población pediátrica (< 18 años)*

Tras la administración de 800 mg al día de posaconazol en dosis fraccionadas para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, 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 de 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 ( $\geq 18$  años de edad).

### *Género*

La farmacocinética de posaconazol es comparable en hombres y mujeres.

### *Ancianos ( $\geq 65$ años)*

Se observó un aumento en la  $C_{\text{máx}}$  (26 %) y en el AUC (29 %) en sujetos ancianos (24 sujetos  $\geq 65$  años de edad) con respecto a sujetos más jóvenes (24 sujetos de 18 - 45 años de edad). Sin embargo, en ensayos clínicos de eficacia, el perfil de seguridad de posaconazol fue similar entre los pacientes jóvenes y ancianos.

### *Raza*

Se produjo una leve disminución (16 %) en el AUC y  $C_{\text{máx}}$  de posaconazol 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.

### *Disfunción renal*

Tras la administración de una dosis única, no se produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de posaconazol por disfunción renal leve y moderada ( $n=18$ ,  $Cl_{\text{cr}} \geq 20$  ml/min/1,73  $m^2$ ); por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis. En sujetos con disfunción renal grave ( $n=6$ ,  $Cl_{\text{cr}} < 20$  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 disfunción renal grave sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda un ajuste de la dosis. Posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis.

### *Insuficiencia hepática*

Tras una dosis única de 400 mg de posaconazol en pacientes (seis por grupo) con insuficiencia hepática leve (Clase C en la clasificación de Child-Pugh), moderada (Clase B en la clasificación de Child-Pugh), o grave (Clase A 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 vida media ( $t_{1/2}$ ) se prolongó de aproximadamente 27 horas hasta  $\sim 43$  horas en los respectivos grupos. No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia

hepática de leve a moderada pero se aconseja tener precaución debido a la posibilidad de aumento de la exposición plasmática.

### **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 la rata y en el perro, con unas exposiciones iguales o mayores a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos.

Se produjo fosfolipidosis neuronal en perros tratados durante  $\geq 3$  meses con exposiciones sistémicas menores a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos. Este hallazgo no se observó en monos tratados durante un año. En estudios de neurotoxicidad a doce meses en el perro y en el mono 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 la rata se observó una fosfolipidosis pulmonar, que dio lugar a una dilatación y obstrucción de los alveolos. Estos hallazgos 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 el mono con exposiciones sistémicas 4,6 veces mayores a las exposiciones 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 la rata con una exposición sistémica 1,4 mayor a la obtenida terapéuticamente. Se observaron presiones sanguíneas sistólica y arterial aumentadas (de hasta 29 mm Hg) en la rata y en el mono con exposiciones sistémicas 1,4 y 4,6 veces mayores, respectivamente, a las obtenidas con dosis terapéuticas.

Se llevaron a cabo estudios de reproducción y de desarrollo peri- y postnatal en la rata. 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 el conejo, 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**

Polisorbato 80

Simeticona

Benzoato de sodio (E211)

Citrato de sodio dihidrato

Ácido cítrico monohidrato

Glicerol

Goma xantán

Glucosa líquida

Dióxido de titanio (E171)

Aroma artificial a cereza que contiene alcohol bencílico y propilenglicol

Agua purificada

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

Envase sin abrir: 2 años

Después de la primera apertura del envase: 4 semanas.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No congelar.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

105 ml de suspensión oral en un frasco de 123 ml (vidrio ámbar de tipo IV) cerrado con un cierre de seguridad a prueba de niños de plástico (polipropileno) y una cucharilla de medida (poliestireno) con 2 líneas de graduación: 2,5 ml y 5 ml.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/05/320/001

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

25 de octubre de 2005

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

23 de noviembre de 2009

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

### **PRECIOS AUTORIZADOS:**

Noxafil 40 mg/ml suspensión oral, Frasco de 105 ml - P.V.L.: 629,09 €

### **USO HOSPITALARIO**

**Noxafil/FT/Noviembre09/7**