



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

POSACONAZOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico
Código ATC: J02AC.04

3.1. Farmacodinamia

El posaconazol es un antimicótico sintético triazol-derivado con actividad fungistática o fungicida según su concentración en el sitio de acción y la susceptibilidad del microorganismo. Aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción, se postula que en organismos susceptibles inhibe la enzima (esterol-14-alfa-desmetilasa) que convierte al lanosterol en ergosterol, constituyente esencial de la pared celular del hongo. Dicha interferencia genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que compromete el metabolismo, crecimiento y multiplicación del patógeno.

Ha demostrado actividad *in vitro* frente a microorganismos diversos, como: *Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* y *A. niger*), *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica* y *C. norvegensis*), *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces* y especies de *Fusarium*, *Mucor*, *Rhizomucor* y *Rhizopus*.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración como *Suspensión oral* el posaconazol se absorbe en el tracto digestivo generando concentraciones plasmáticas pico en 3-5 horas que alcanzan su estado estable a los 7-10 días con la dosificación continua. Si se administra como *Comprimidos recubiertos*, los niveles plasmáticos máximos se observan a las 4-5 horas y el estado estable en aproximadamente 6 días. La co-administración con alimentos ricos en grasa incrementa hasta 4 veces la absorción sistémica del posaconazol y alrededor de 2.6 veces si se toma con una comida no grasa o un suplemento alimenticio. Sucede tanto con la *Suspensión oral* como con los *Comprimidos recubiertos*.





Se distribuye ampliamente en el organismo y se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje superior al 98%. En animales de experimentación (ratas) difunde a la leche materna, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos.

Se metaboliza parcialmente en el hígado mediante glucuronidación vía uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UDP-GT) y en escasa magnitud a través del citocromo P-450, dando lugar a productos inactivos que se excretan en un 71% con las heces (junto a un 66% de posaconazol inalterado) y 13% por la orina (junto a un 0.2% o menos de posaconazol intacto).

Exhibe una vida media de eliminación de 26-31 horas cuando se administra como *Comprimidos recubiertos* y de 35 horas (promedio) si se administra como *Suspensión oral*.

Aunque en pacientes con disfunción renal leve a moderada la farmacocinética del posaconazol no se modifica, en presencia de insuficiencia severa los niveles de exposición sistémica muestran una marcada variabilidad. Sin embargo, dado que el fármaco no se elimina de manera significativa por vía renal, no cabe esperar en tales casos alteraciones cinéticas importantes que obliguen a una corrección de la dosificación.

En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa la exposición del posaconazol se eleva de 1.3 a 1.6 veces y su vida media se prolonga de 27 a 43 horas. Sin embargo, no se considera necesario ajustar la dosificación.

En pacientes geriátricos los parámetros farmacocinéticos son comparables a los observados en personas de menor edad.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones expuestos por 2 años a niveles de posaconazol equivalentes a 3.9 y 4.8 veces, respectivamente, los generados por la dosis terapéutica usual en humanos (DTH), no reportaron potencial tumorigénico.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratón y ensayos *in vitro* de mutación bacteriana de Ames y de aberración cromosómica en linfocitos humanos y células ováricas de hámster chino) mostraron resultados negativos.

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas con niveles de exposición a posaconazol menores a los generados por la DTH revelaron malformaciones esqueléticas, gestación prolongada, distocia, reducción del tamaño de la camada e incrementos de la mortalidad postnatal. En conejos con dosis equivalentes a 2.9





y 5.2 veces la DTH se evidenció reabsorción embrionaria y reducción del tamaño de la camada.

No se observaron alteraciones o trastornos de la fertilidad en ratas machos y hembras con dosis equivalentes a 1.7 y 2.2 veces, respectivamente, la DTH.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en pacientes intolerantes, refractarios o resistentes a otros antimicóticos.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Suspensión oral 40 mg/mL
Adultos: 800 mg/día, cada 6 horas o 12 horas.

Comprimidos recubiertos 100 mg
Adultos: Adultos: 300 mg cada 12 horas el primer día, seguido por 300 mg cada 24 horas los días subsiguientes.

La Suspensión oral y los Comprimidos recubiertos no son intercambiables debido a que la dosis diaria y frecuencia de administración indicadas para cada presentación son diferentes.

La duración del tratamiento dependerá de la severidad de la infección y la respuesta clínica particular de cada paciente.

5.2. Dosis máxima diaria

La dosis señalada (800 mg/día). El uso de dosis mayores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosificación.
Insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de dosificación.
Ancianos: No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Suspensión oral:
Administrar por vía oral durante o inmediatamente después de una comida o algún suplemento alimenticio y a las mismas horas del día durante todo el tratamiento.
Agitar antes de usar para homogeneizar la suspensión.





Comprimidos recubiertos:

Administrar por vía oral con agua durante o inmediatamente después de una comida o algún suplemento alimenticio y a las mismas horas del día durante todo el tratamiento. Los comprimidos deben tragarse enteros, sin masticar, triturar o fraccionar.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Neutropenia.

Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, anemia, eosinofilia, infarto esplénico, linfadenopatía.

Raras: Síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatía, hemorragia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos; boca seca, disgeusia, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, flatulencia, estreñimiento, molestia ano-rectal.

Poco frecuentes: Distensión abdominal, malestar epigástrico, eructos, enteritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, pancreatitis, úlceras bucales, edema de boca.

Raras: Hemorragia gastrointestinal, íleo, edema de lengua.

Trastornos hepato-biliares

Frecuentes: Pruebas de función hepática elevadas (ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina).

Poco frecuentes: Colestasis, ictericia, hepatitis, hepatitis colestática, lesión hepatocelular; hepatomegalia.

Raras: Insuficiencia hepática, hepatitis colestática, hepatoesplenomegalia, dolor a la palpación, asterixis.





Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Desequilibrio electrolítico, disminución del apetito, anorexia, pérdida de peso, hipopotasemia, hipomagnesemia.

Poco frecuentes, Hiperglucemia, hipoglucemia.

Trastornos endocrinos

Raras: Insuficiencia adrenal, gonadotropina sanguínea disminuida.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Aumentos de creatinina en sangre, falla renal aguda.

Raras: Nefritis intersticial, acidosis tubular renal.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Hipertensión.

Poco frecuentes: Hipotensión, palpitaciones, taquicardia, bradicardia, vasculitis, anomalías electrocardiográficas, extrasístoles supraventriculares, síndrome del QT prolongado.

Raras: Torsión de puntas (*torsades de pointes*), taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca, para cardiorrespiratorio, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, muerte súbita.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos, somnolencia, parestesia.

Poco frecuentes: Confusión, insomnio, trastornos del sueño, sueños anormales, neuropatía, hipoestesia, afasia, inquietud, convulsiones.

Raras: Depresión, trastorno psicótico, encefalopatía, neuropatía periférica, síncope, accidente cerebrovascular.

Trastornos respiratorios

Poco frecuentes: Congestión nasal, epistaxis, tos, hipo, taquipnea, disnea, dolor pleurítico.

Raras: Hipertensión pulmonar, neumonía intersticial, neumonitis, embolismo pulmonar.

Trastornos músculo-esqueléticos

Poco frecuentes: Temblor, debilidad, mialgias (dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en extremidades), artralgia.

Trastornos del oído y laberinto

Raras: Trastornos auditivos.





Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa, disminución de la agudeza visual, fotofobia.
Raras: Diplopía, escotoma.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Trastornos menstruales.
Raras: Mastalgia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción; prurito.
Poco frecuentes: Alopecia, eritema; dermatitis, petequias, sudoración.
Raras: Edema facial, síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos generales

Frecuentes: Pirexia, astenia, fatiga.
Poco frecuentes: Escalofríos, malestar general, inflamación de mucosas, edema periférico, infección por herpes simplex.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Como el Posaconazol es un inhibidor potente de CYP3A4, su administración con medicamentos cuyo metabolismo depende de esta enzima podría incrementar las concentraciones séricas de éstos y el consecuente riesgo de toxicidad. Algunos de tales fármacos incluyen: alcaloides del ergot como Ergotamina y Dihidroergotamina (riesgo de ergotismo); alcaloides de la vinca como Vincristina y Vinblastina (riesgo de neurotoxicidad); benzodiazepinas como Alprazolam, Midazolam y Triazolam; bloqueantes de los canales de calcio como Diltiazem, Nifedipina y Verapamilo; estatinas como Lovastatina, Simvastatina y Atorvastatina (riesgo de rabiomiólisis); inmunosupresores como Ciclosporina, Sirolimus y Tacrolimus; antirretrovirales como Atazanavir, Saquinavir y Ritonavir; Fenitoína, Rifabutina y Digoxina, entre otros.

La administración conjunta de Posaconazol con sustratos de CYP3A4 que prolongan el intervalo QT, como Astemizol, Pimozida y Quinidina, incrementa el riesgo en tal sentido y la posibilidad de torsión de puntas (*torsades de pointes*) al elevar sus concentraciones plasmáticas.

Como el Posaconazol es metabolizado por glucuronidación vía UDP-GT, los fármacos inductores de dicha enzima, como Efavirenz, Fenitoína y Rifabutina,





podrían reducir los niveles plasmáticos del antimicótico y comprometer su eficacia terapéutica.

La Metoclopramida, la Cimetidina y los inhibidores de la bomba de protones como el Esomeprazol y el Omeprazol podrían disminuir las concentraciones plasmáticas del Posaconazol. Sin embargo, la interacción sólo ocurre si se administra el Posaconazol como *Suspensión oral*.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Durante tratamientos con posaconazol se han reportado casos graves de toxicidad hepática como colestasis, hepatitis, insuficiencia hepática aguda y algunas fatalidades. Por ello, antes de iniciar su administración se debe examinar la función hepática del paciente y vigilarla periódicamente mientras dure el tratamiento. En caso de presentarse alguna alteración importante en los valores, sumada a la aparición de signos y síntomas consistentes con una enfermedad hepática en desarrollo, se debe considerar la suspensión del medicamento.

Se debe instruir a los pacientes a interrumpir el tratamiento e informar de inmediato al médico si se presentan: náuseas, fatiga, letargia, prurito, coloración amarilla en los ojos o la piel, orina oscura, dolor en el cuadrante superior derecho y/o síntomas parecidos a la gripe, dado que podría constituir el pródromo de una hepatotoxicidad inducida por el posaconazol.

Con el uso del posaconazol se han observado reacciones cardiovasculares graves como prolongación del intervalo QT y casos aislados de taquicardia ventricular, torsión de puntas (*torsades de pointes*), insuficiencia cardíaca, para cardiorrespiratorio, infarto de miocardio y muerte súbita. Por ello, el posaconazol debe ser usado con precaución extrema y tras una cuidadosa valoración del balance riesgo/beneficio en pacientes con enfermedad cardíaca pre-existente y/o condiciones potencialmente arritmogénicas, como: prolongación (congénita o adquirida) del intervalo QT, cardiomiopatía (en especial si co-existe insuficiencia cardíaca), bradicardia sinusal, arritmias sintomáticas o que reciben medicamentos que prolongan el QT.

Los pacientes deben ser advertidos de la importancia de informar de inmediato al médico si durante el tratamiento presentan cambios en el ritmo o la frecuencia cardíaca o algún otro síntoma inusual relacionado.





Antes de iniciar un tratamiento con posaconazol y periódicamente durante el mismo se deben determinar los electrolitos séricos (en especial potasio, magnesio y calcio) y corregirlos en caso de alteración.

En tratamientos prolongados se recomienda vigilar la función hematológica.

Informar a los pacientes que el producto debe administrarse siempre con alguna comida o suplemento alimenticio para aumentar su biodisponibilidad.

Debido las múltiples interacciones del posaconazol, se recomienda consultar fuentes especializadas antes de usar este producto en combinación con otros fármacos. Así mismo, se debe aconsejar a los pacientes no usar por cuenta propia ningún otro medicamento o producto natural durante el tratamiento sin el conocimiento y la autorización del médico.

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia experimental de teratogenicidad y embriotoxicidad con dosis de posaconazol inclusive inferiores a las equivalentes usada en humanos y que no hay estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, se debe evitar su empleo durante la gestación o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el posaconazol se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al posaconazol, a otros azoles o a los excipientes del producto.
Co-administración con alcaloides del ergot.
Co-administración con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas).
Co-administración con sustratos de CYP3A4 que prolongan el intervalo QT.
Co-administración con Sirolimus.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Durante los ensayos clínicos con la *Suspensión oral* de posaconazol se reportaron casos de pacientes que recibieron dosis de hasta 1.600 mg/día y





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1.200 mg dos veces diarias por 3 días consecutivos sin consecuencias clínicas relevantes.

En principio, no cabe esperar reacciones distintas a las observadas con las dosis terapéuticas usuales, aunque probablemente de mayor severidad.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. La hemodiálisis es inefectiva para remover el posaconazol circulante.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Este producto debe administrarse acompañado siempre con algún alimento.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

NOTA: Si el producto se presenta como *Suspensión oral*, incluir en **Advertencias** la frase "AGITE ANTES DE USAR"



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

