

## **NOXAFIL®**

### **Posaconazol**

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### **Generalidades de las reacciones adversas**

##### **NOXAFIL Solución concentrada para infusión**

En estudios iniciales realizados con voluntarios sanos, múltiples dosis de posaconazol solución concentrada para infusión administrada por un catéter venoso periférico se asociaron con tromboflebitis (60% de incidencia).

Se ha evaluado la seguridad de NOXAFIL Solución concentrada para infusión en 268 pacientes en un estudio clínico. Los pacientes fueron enrolados en un ensayo farmacocinético y de seguridad no comparativo con NOXAFIL Solución concentrada para infusión administrado como profilaxis antifúngica (Estudio 1 con solución concentrada para infusión). Los pacientes estaban inmunocomprometidos con afecciones subyacentes incluyendo proceso hematológico maligno, neutropenia después de la quimioterapia, EICH y afecciones posteriores a TCMH. En esta población de pacientes había un 55% de varones, una edad media de 51 años (rango 18-82 años, 19% de los pacientes tenían  $\geq 65$  años de edad), y eran 95% blancos y 8% hispanos. Diez pacientes recibieron una dosis única de 200 mg de NOXAFIL Solución concentrada para infusión, 21 pacientes recibieron 200 mg de dosis diaria durante una mediana de 14 días y 237 pacientes recibieron 300 mg de dosis diaria durante una mediana de 9 días. Cada paciente en las cohortes de dosis múltiples recibió una dosificación BID el Día 1. En cada cohorte, después de la terapia con NOXAFIL IV, los pacientes recibieron NOXAFIL Suspensión oral para completar los 28 días de terapia total con NOXAFIL.

La reacción adversa reportada más frecuentemente (>30%) cuyo inicio tuvo lugar durante la fase de administración de NOXAFIL IV 300 mg una vez al día (QD) fue diarrea (32%).

La reacción adversa más frecuente (>1%) que condujo a la suspensión de NOXAFIL Solución concentrada para infusión 300 mg QD fue la leucemia mielógena mieloide aguda (LMA) (1%).

##### **NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada**

La seguridad de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada ha sido evaluada en 230 pacientes enrolados en el estudio clínico pivotal. Los pacientes fueron enrolados en un ensayo farmacocinético y de seguridad no comparativo de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada cuando se administraba como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes, entre las que se encontraban proceso hematológico maligno, neutropenia después de la quimioterapia, (EICH y afecciones posteriores a TCMH). El tratamiento con NOXAFIL se administró durante una mediana 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 (BID) el Día 1 en cada cohorte).

La formulación de NOXAFIL Suspensión oral generalmente alcanzó niveles más bajos de  $C_{min}$  plasmático en estado estacionario de posaconazol que la formulación del comprimido, con un nivel máximo de  $C_{min}$  plasmático promedio registrado de 3650 ng/ml. Con la formulación de comprimidos 300 mg, los pacientes con TCMH alcanzaron niveles de  $C_{min}$  plasmáticos promedio de posaconazol más altos, con un 8% de sujetos con TCMH (6 pacientes) logrando valores promedio de  $C_{min} \geq 3750$  ng/ml y un paciente logrando un nivel de posaconazol plasmático de 9140 ng/ml. Esto no pareció traducirse en problemas de seguridad, pero los datos disponibles de los ensayos clínicos de comprimidos son limitados a 210 pacientes (300 mg una vez al día). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas con NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada 300 mg una vez al día (QD) fueron diarrea y náuseas.

La reacción adversa que llevó a la suspensión de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada de 300 mg QD, que se informó con mayor frecuencia fue náuseas.

### **NOXAFIL Suspensión oral**

La seguridad de la terapia con NOXAFIL Suspensión oral fue evaluada en 1844 pacientes y voluntarios sanos enrolados en ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización. Esto incluye a 605 pacientes en los estudios de profilaxis, 796 en estudios OPC/rOPC y 428 pacientes tratados por infecciones fúngicas invasivas (IFIs). La terapia de NOXAFIL se administró a 171 pacientes durante  $\geq 6$  meses, con 58 pacientes que recibieron terapia con NOXAFIL durante  $\geq 12$  meses.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en toda la población de voluntarios sanos y pacientes fueron náuseas (6%) y cefalea (6%).

### **Reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos**

*Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre la reacción adversa a los medicamentos de los ensayos clínicos es útil para identificar los eventos adversos relacionados con la droga y para aproximar las tasas.*

### **Experiencia en los estudios clínicos de seguridad de NOXAFIL Solución concentrada para infusión**

#### **Estudio 1 con solución concentrada para infusión**

El Estudio 1 con solución concentrada para infusión fue un estudio no comparativo, multicéntrico desarrollado para evaluar las propiedades farmacocinéticas, seguridad, y tolerabilidad de NOXAFIL Solución concentrada para infusión. El Estudio 1 con solución concentrada para infusión fue conducido en una población de pacientes similar a la estudiada previamente en el programa clínico pivotal de posaconazol suspensión oral.

**Tabla 17 - Estudio 1 con NOXAFIL Solución concentrada para infusión: Número (%) de sujetos tratados con una dosis diaria de 300 mg que reportaron reacciones adversas emergentes del tratamiento: frecuencia de al menos 10%.**

<b>Reacciones adversas</b>	<b>NOXAFIL Solución concentrada para infusión Fase de tratamiento n=237 (%)<sup>a</sup></b>	<b>Posaconazol solución concentrada para infusión Fase de tratamiento o Fase subsecuente al tratamiento con Suspensión oral n=237(%)<sup>b</sup></b>
<b>Sujetos que reportaron cualquier reacción adversa</b>	220 (93)	235 (99)
<b>Sistema sanguíneo y linfático</b>		
Anemia	16 (17)	23 (10)
Neutropenia febril	44 (19)	54 (23)
Trombocitopenia	17 (7)	25 (11)
<b>Gastrointestinal</b>		
Dolor abdominal superior	15 (6)	25 (11)
Dolor abdominal	30 (13)	41 (17)

Constipación	18 (8)	31 (13)
Diarrea	75 (32)	93 (39)
Nauseas	46 (19)	70 (30)
Vómitos	29 (12)	45 (19)
<b>Condiciones generales y del sitio de administración</b>		
Escalofríos	28 (12)	38 (16)
Edema periférico	28 (12)	35 (15)
Fatiga	19 (8)	24 (10)
Inflamación de la mucosa	37 (16)	44 (19)
Pirexia	49 (21)	73 (31)
<b>Metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	23 (10)	29 (12)
Hipopotasemia	51 (22)	67 (28)
Hipomagnesemia	25 (11)	30 (13)
<b>Sistema nervioso</b>		
Cefalea	33 (14)	49 (21)
<b>Sistema respiratorio, torácico y del mediastino</b>		
Tos	21 (9)	31 (13)
Disnea	16 (7)	24 (10)
Epistaxis	34 (14)	40 (17)
<b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>		
Petequias	20 (8)	24 (10)
Rash	35 (15)	56 (24)
<b>Vasculares</b>		
Hipertensión	20 (8)	26 (11)

a: Reacciones adversas notificadas en pacientes con un inicio durante la fase de dosificación de posaconazol IV del estudio.

b: Reacciones adversas notificadas con un inicio en cualquier momento durante el estudio en pacientes que fueron tratados durante hasta 28 días de tratamiento con posaconazol.

### Experiencia en los estudios clínicos de seguridad de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada

#### Estudio P05615

El estudio P05615 fue un estudio no comparativo, multicéntrico desarrollado para evaluar las propiedades farmacocinéticas, seguridad, y tolerabilidad de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada. El estudio P05615 fue conducido en una población de pacientes similar a la estudiada previamente en el programa clínico pivotal de NOXAFIL Suspensión oral.

**Tabla 18 - Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en pacientes que recibieron una dosis diaria de 300 mg de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada: incidencia  $\geq$  1% para el estudio P05615**

<b>Reacciones adversas</b>	<b>NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada (300 mg) N= 210 (%)</b>
<b>Cardiovascular</b>	
Bradicardia sinusal	2(1)
<b>Gastrointestinal</b>	
Malestar abdominal	2 (1)
Distensión abdominal	3 (1)
Dolor abdominal	9 (4)
Dolor abdominal superior	5 (2)
Constipación	3 (1)
Diarrea	16 (8)
Sequedad de boca	2 (1)
Dispepsia	5 (2)
Flatulencia	4 (2)
Gastritis	2 (1)
Náuseas	23 (11)
Vómitos	9 (4)
<b>Condiciones generales y del sitio de administración</b>	
Interacciones medicamentosas	2 (1)
Pirexia	2 (1)
<b>Metabolismo y nutrición</b>	
Disminución del apetito	2 (1)
Hipocalcemia	3 (1)
Hipopotasemia	6 (3)
Hipomagnesemia	3 (1)
Hipofosfatemia	5 (2)
<b>Tejido conectivo y musculoesquelético</b>	
Dolor en las extremidades	2 (1)
<b>Sistema nervioso</b>	
Cefalea	2 (1)
<b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>	
Prurito	2 (1)
Rash	5 (2)
Rash macular	2 (1)
Rash maculopapular	2 (1)
Rash prurítico	2 (1)
<b>Investigaciones</b>	
Aumento de la alanina aminotransferasa	9 (4)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	8 (4)

Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea	3 (1)
Aumento de la bilirrubina sanguínea	3 (1)
Aumento de la creatinina sanguínea	3 (1)
Intervalo QT prolongado en el ECG	2 (1)
Aumento de las enzimas hepáticas	2 (1)
Test anormal de la función hepática	5 (2)

### Experiencia del estudio clínico de seguridad de NOXAFIL Suspensión oral

#### Estudios P01899 y C/198-316

El estudio P01899 fue un estudio aleatorizado y ciego para el evaluador que comparó NOXAFIL Suspensión oral (200 mg tres veces al día (TID)) con suspensión oral de fluconazol (400 mg QD) o itraconazol solución oral (200 mg BID) como profilaxis contra IFIs en pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica para la leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD). La duración media de la terapia fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (29 días para el NOXAFIL y 25 días para el fluconazol/itraconazol). En este estudio, 304 pacientes fueron asignados de manera aleatoria a la terapia con NOXAFIL y 240 pacientes fueron asignados a fluconazol, y 58 fueron asignados a terapia con itraconazol como el estándar de cuidado local.

El estudio C/198-316 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó NOXAFIL Suspensión oral (200 mg TID) con cápsulas de fluconazol (400 mg QD) como profilaxis contra IFIs en receptores TCMH alogénicos con EICH. La duración media de la terapia fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (80 días para NOXAFIL; 77 días para fluconazol). En este estudio, 301 fueron asignados aleatoriamente a la terapia con NOXAFIL y 299 pacientes fueron asignados a fluconazol.

**Tabla 19 - Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con NOXAFIL Suspensión oral, fluconazol e itraconazol reportadas con una incidencia  $\geq$  1% para los estudios de profilaxis C/198-316 y P01899**

Reacción adversa	NOXAFIL N=605 (%)	Fluconazol N=539 (%)	Itraconazol N=58 (%)
<b>Sistema sanguíneo y linfático</b>			
Anemia	5 (1)	2 (<1)	0
Trombocitopenia	4 (1)	3 (1)	0
<b>Cardiovascular</b>			
Prolongación del intervalo QT/QT <sub>c</sub>	14 (2)	6 (1)	4 (7)
Hipertensión	3 (< 1)	5 (1)	0
Taquicardia	4 (1)	1 (<1)	0
Bradicardia	1 (< 1)	0	2 (3)
Vasculitis	0	0	1 (2)
<b>Visión</b>			
Visión borrosa	3 (<1)	6 (1)	0
<b>Gastrointestinal</b>			
Náuseas	44 (7)	45 (8)	8 (14)
Vómitos	27 (4)	29 (5)	6 (10)

Diarrea	28 (5)	24 (4)	9 (16)
Dolor abdominal	13 (2)	15 (3)	1 (2)
Constipación	4 (1)	12 (2)	0
Dispepsia	8 (1)	9 (2)	0
Heces blandas	1 (<1)	5 (1)	0
Distensión abdominal	4 (1)	2 (<1)	0
Gastritis	2 (<1)	3 (1)	0
Náuseas agravadas	2 (<1)	1 (<1)	2 (3)
Sequedad de boca	3 (<1)	1 (<1)	1 (2)
Mucositis no especificada	7 (1)	0	0
Estomatitis aftosa	1 (<1)	0	1 (2)
Desorden gástrico	0	0	1 (2)
Dolor rectal	0	0	1 (2)
<b>Condiciones generales y del sitio de administración</b>			
Fatiga	7 (1)	7 (1)	0
Debilidad	3 (<1)	5 (1)	0
Astenia	2 (<1)	3 (1)	0
Fiebre	2 (<1)	3 (1)	0
<b>Hepatobiliares</b>			
Bilirrubinemia	15 (2)	10 (2)	3 (5)
Aumento de las enzimas hepáticas	15 (2)	10 (2)	0
Aumento de ALT (SGPT)	16 (3)	8 (1)	1 (2)
Aumento de la gammaglutamil transferasa (GGT)	14 (2)	8 (1)	1 (2)
Aumento de AST (SGOT)	14 (2)	7 (1)	1 (2)
Función hepática anormal	2 (<1)	5 (1)	0
Ictericia	5 (1)	2 (<1)	0
Daño hepatocelular	5 (1)	0	0
<b>Inmunes</b>			
Reacción alérgica	3 (<1)	3 (1)	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>			
Hipopotasemia	11 (2)	6 (1)	1 (2)
Anorexia	6 (1)	8 (1)	1 (2)
Hipomagnesemia	2 (<1)	6 (1)	0
Hiperpotasemia	2 (<1)	4 (1)	0
Disminución de peso	1 (<1)	4 (1)	0
Hiperglucemia	2 (<1)	3 (1)	0
Aumento de peso	1 (<1)	0	1 (2)
<b>Tejido conectivo y musculoesquelético</b>			

Mialgia	2 (<1)	3 (1)	0
<b>Sistema nervioso</b>			
Cefalea	8 (1)	8 (1)	1 (2)
Mareos	4 (1)	7 (1)	0
Alteración del gusto	3 (<1)	7 (1)	1 (2)
Temblor	4 (1)	6 (1)	0
Parestesia	5 (1)	3 (1)	0
Somnolencia	2 (<1)	3 (1)	0
Síncope	2 (<1)	0	1 (2)
<b>Sistema urinario y renal</b>			
Aumento de la creatinina sanguínea	6 (1)	5 (1)	0
Disminución del clearance de creatinina	2 (<1)	4 (1)	0
Insuficiencia renal	1 (<1)	4 (1)	0
Función renal anormal	2 (<1)	3 (1)	0
<b>Sistema respiratorio, torácico y del mediastino</b>			
Tos	2 (<1)	2 (<1)	1 (2)
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>			
Rash	12 (2)	10 (2)	1 (2)
Prurito	4 (1)	5 (1)	0
Rash prurítico	3 (<1)	5 (1)	0
Rash maculopapular	5 (1)	2 (<1)	0
Aumento del sudor	1 (<1)	0	1 (2)
Celulitis	0	0	1 (2)
<b>Investigaciones</b>			
Aumento de la fosfatasa alcalina	6 (1)	6 (1)	1 (2)
Alteración del nivel de la droga	5 (1)	2 (<1)	0
Aumento de HDL	5 (1)	0	0

Los efectos adversos graves más comunes relacionados con el tratamiento (1% cada uno) en los estudios de profilaxis combinados fueron bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas, daño hepatocelular, náuseas y vómitos.

#### **Estudios P01893 and P00041**

El estudio P01893 fue un estudio abierto, aleatorizado, de grupos paralelos, sobre la seguridad, tolerabilidad, eficacia y perfil farmacocinético de NOXAFIL en el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos con rFI o en pacientes neutropénicos febriles que requirieron terapia antifúngica empírica. Se administró NOXAFIL Suspensión oral de la siguiente manera: 200 mg administrados 4 veces al día (QID), 400 mg QID, 800 mg BID durante 2 días seguido de 400 mg BID, 600 mg BID, o 800 mg administrados diariamente, respectivamente, por el resto del estudio. Para los sujetos con rFIs, la administración diaria de la droga del estudio se continuó durante una duración máxima de 6 meses. Para los sujetos neutropénicos febriles, la administración diaria de la droga del estudio se continuó hasta después de completarse el estudio o hasta que el recuento absoluto de neutrófilos alcanzó 500 células/mm<sup>3</sup>. En este estudio, 98 pacientes fueron asignados al azar y 93 recibieron terapia con NOXAFIL.

El estudio P00041 fue un estudio abierto y no comparativo de seguridad y eficacia de NOXAFIL como tratamiento de IFIs en pacientes que tenían una enfermedad resistente a la anfotericina B (incluidas las formulaciones liposomales) o itraconazol o en pacientes que eran intolerantes a estos productos medicinales. A los pacientes se les administró NOXAFIL Suspensión oral 800 mg/día en dosis divididas. En este estudio, 330 pacientes recibieron terapia con NOXAFIL. La duración media del tratamiento con NOXAFIL fue 102,5 días (1-609 días). La mayoría de los pacientes estaban gravemente inmunocomprometidos con afecciones subyacentes tales como procesos hematológicos malignos, incluyendo trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos; tumores sólidos y/o SIDA.

#### Estudios C/I96-209, C/I97-331, C/I97-330 y P00298

El estudio C/I96-209 fue un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego de cuatro diferentes niveles de dosis de NOXAFIL en comparación con fluconazol para el tratamiento de pacientes infectados por VIH con OPC susceptible a azoles. Los pacientes fueron tratados con NOXAFIL cápsulas 400 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 50 mg, 100 mg, 200 mg, o 400 mg QD durante 13 días, o con fluconazol 200 mg QD durante 1 día, seguido de 100 mg QD durante 13 días. En este estudio, 379 pacientes recibieron tratamiento con NOXAFIL y 90 pacientes recibieron terapia con fluconazol.

El estudio C/I97-331 fue un estudio controlado, aleatorizado, ciego para el evaluador, realizado con pacientes infectados por VIH con OPC susceptible a azoles. Los pacientes fueron tratados con NOXAFIL o fluconazol suspensión oral (ambos NOXAFIL y fluconazol fueron administrados de la siguiente manera: 100 mg BID durante 1 día seguido de 100 mg QD durante 13 días). En este estudio, 182 pacientes recibieron tratamiento con NOXAFIL y 184 pacientes recibieron tratamiento con fluconazol.

El estudio C/I97-330 fue un estudio abierto y no comparativo realizado con 199 pacientes infectados por el VIH con OPC refractario a azoles tratados con uno de los dos regímenes de NOXAFIL Suspensión oral: 400 mg BID durante 3 días, seguido de 400 mg QD durante 25 días con una opción de tratamiento adicional durante un período de mantenimiento de 3 meses, o 400 mg BID durante 28 días.

El estudio P00298 fue un estudio abierto, no comparativo, de seguridad a largo plazo en 100 pacientes infectados por el VIH con OPC refractario a azoles tratados con NOXAFIL 400 mg BID hasta 15 meses. Un total de 60 de estos pacientes habían sido tratados previamente en el estudio C/I97-330 y 1 paciente había sido tratado previamente en el estudio P00041.

**Tabla 20 - Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los sujetos tratados con NOXAFIL Suspensión oral (divididos en subgrupos de: Trasplante de Médula Ósea [TMO], no TMO, OPC no refractario y OPC refractario) organizadas por sistemas corporales reportadas con una incidencia  $\geq$  2% para estudios de rIFI (P01893 y P00041) y estudios de OPC (C/I96-209, C/I97-331, C/I97-330 y P00298))**

Reacción adversa	Estudios rIFI (P01893 y P00041)		Estudios OPC (C/I96-209, C/I97-331, C/I97-330 y P00298)		
	NOXAFIL		OPC no refractario		OPC refractario
	TMO N=124 (%)	No TMO N=304 (%)	NOXAFIL N=557 (%)	Fluconazol N=262 (%)	NOXAFIL N=239 (%)
<b>Sangre y sistema linfático</b>					
Neutropenia	0	0	10 (2)	4 (2)	20 (8)
Anemia	0	4 (1)	2 (<1)	0	6 (3)

Trombocitopenia	0	2 (1)	3 (1)	0	4 (2)
<b>Cardiovascular</b>					
Prolongación de QT/QTc	0	6 (2)	0	0	0
<b>Gastrointestinal</b>					
Náuseas	10 (8)	25 (8)	27 (5)	18 (7)	20 (8)
Diarrea	3 (2)	12 (4)	19 (3)	13 (5)	26 (11)
Vómitos	7 (6)	18 (6)	20 (4)	4 (2)	16 (7)
Dolor abdominal	3 (2)	15 (5)	10 (2)	8 (3)	12 (5)
Sequedad de boca	0	6 (2)	7 (1)	6 (2)	5 (2)
Flatulencia	0	3 (1)	6 (1)	0	11(5)
<b>Generales y del sitio de administración</b>					
Fatiga	4 (3)	3 (1)	8 (1)	5 (2)	7 (3)
Astenia	1 (1)	3 (1)	4 (1)	2 (1)	6 (3)
Fiebre	1 (1)	2 (1)	10 (2)	1 (<1)	6 (3)
<b>Hepatobiliares</b>					
Aumento de ALT (SGPT)	2 (2)	9 (3)	4 (1)	3 (1)	3 (1)
Aumento de AST (SGOT)	1 (1)	8 (3)	5 (1)	2 (1)	1 (<1)
Aumento de las enzimas hepáticas	2 (2)	5 (2)	1 (<1)	0	5 (2)
Función hepática anormal	1 (1)	2 (1)	3 (1)	4 (2)	0
<b>Nutrición y metabolismo</b>					
Anorexia	2 (2)	6 (2)	6 (1)	1 (<1)	7 (3)
<b>Sistema musculoesquelético</b>					
Mialgia	0	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (2)
<b>Sistema nervioso</b>					
Cefalea	3 (2)	17 (6)	16 (3)	5 (2)	18 (8)
Mareos	1 (1)	6 (2)	9 (2)	5 (2)	8 (3)
Somnolencia	0	3 (1)	4 (1)	5 (2)	3 (1)
Parestesia	1 (1)	5 (2)	3 (1)	2 (1)	2 (1)
Convulsiones	2 (2)	0	0	0	2 (1)
<b>Psiquiátrico</b>					
Insomnio	0	0	3 (1)	0	6 (3)
<b>Sistema urinario y renal</b>					
Aumento de la creatinina sanguínea	0	5 (2)	2 (<1)	0	2 (1)
<b>Sistema reproductivo y mamas</b>					
Desorden menstrual	0	2 (2)	0	0	0
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>					
Rash	2 (2)	8 (3)	8 (1)	4 (2)	10 (4)
Prurito	1 (1)	3 (1)	6 (1)	2 (1)	5 (2)
<b>Investigaciones</b>					

Aumento de la fosfatasa alcalina	1 (1)	5 (2)	3 (1)	3 (1)	5 (2)
Alteración del nivel de la droga	2 (2)	5 (2)	0	0	0

Se notificaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en 428 pacientes con IFIs (1% cada uno) incluyendo alteración de la concentración de otros medicamentos, aumento de las enzimas hepáticas, náuseas, rash y vómitos.

Los eventos adversos se informaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con OPC refractario. Entre estos pacientes altamente inmunocomprometidos con enfermedad avanzada por VIH, se informaron eventos adversos graves en el 55% (132/239). Los eventos adversos graves más comúnmente notificados fueron fiebre (13%) y neutropenia (10%).

Se informaron eventos adversos graves relacionadas con el tratamiento en el 14% (34/239) de estos pacientes e incluyeron neutropenia (5%) y dolor abdominal (2%). NOXAFIL fue interrumpido en dos pacientes que desarrollaron neutropenia, la cual se consideró grave y relacionada con el tratamiento. Todos los demás eventos adversos graves relacionados con el tratamiento se produjeron en <1% de los sujetos con NOXAFIL.

#### **Reacciones adversas menos comunes reportadas en los estudios clínicos (<2%)**

**Neoplasias benignos y malignos:** Lipoma, sarcoma de Kaposi.

**Sangre y sistema linfático:** Gases en sangre anormales no específicos (NOS), plaquetas anormales, anemia agravada, disminución del recuento de neutrófilos en sangre, aplasia de la médula ósea, alteración de la coagulación, aumento del tiempo de coagulación, eosinofilia, hematoma, disminución de la hemoglobina, hemorragia NOS, leucopenia, linfadenopatía, neutropenia agravada, neutrofilia, pancitopenia, disminución del recuento de plaquetas, aumento del recuento de plaquetas, disminución de la protrombina, aumento del tiempo de protrombina, purpura, esplenomegalia, disminución del recuento de glóbulos blancos.

Además, se han descrito casos raros de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica principalmente entre los pacientes que habían estado recibiendo de manera concomitante ciclosporina o tacrolimus para el tratamiento del rechazo del trasplante o EICH.

**Cardiovascular:** ECG anormal, ECG específico anormal, esclerosis de la válvula aórtica, arritmia, aterosclerosis, fibrilación auricular, fibrilación auricular agravada, aleteo auricular, bloqueo AV, bradicardia, bloqueo de rama, falla cardíaca, cardiomegalia, arresto cardio-respiratorio, accidente cerebrovascular NOS, trombosis venosa profunda NOS, edema dependiente, disminución de la fracción de eyección, extrasístoles, enrojecimiento, sofocos, hipotensión, hipotensión postural, isquemia, enfermedad de la válvula mitral NOS, infarto de miocardio, palpitaciones, contracciones auriculares prematuras, contracciones ventriculares prematuras, embolismo pulmonar, taquicardia sinusal, muerte súbita, taquicardia supraventricular, taquicardia, trastorno vascular, hipertrofia ventricular, taquicardia ventricular.

Durante el desarrollo clínico hubo un solo caso de torsade de pointes en un paciente tomando NOXAFIL. Este reporte involucró a un paciente gravemente enfermo con múltiples factores de riesgo confusos, potencialmente contribuyentes, tales como antecedentes de palpitaciones, quimioterapia cardiotoxica reciente, hipopotasemia e hipomagnesemia.

**Oído y laberinto:** dolor de oído, discapacidad auditiva, tinnitus, vértigo, trastorno vestibular.

**Endócrino:** insuficiencia adrenal, disminución de los glucocorticoides, disminución de las gonadotropinas.

**Ojos:** Conjuntivitis, diplopía, sequedad ocular, irritación ocular, dolor de ojos, edema periorbital, fotofobia, escotoma.

**Gastrointestinal:** Distensión abdominal, dolor abdominal agravado, sensibilidad abdominal, ascitis, ascitis agravada, disminución de la motilidad intestinal, queilitis, diverticulitis agravada, disfagia, eructos, esofagitis, ulceración esofágica, heces fétidas, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, hemorragia del tracto gastrointestinal, hipo, gingivitis, glositis, diarrea hemorrágica, gastritis hemorrágica, íleo, heces blandas, melena, ulceración en la boca, odinofagia, aumento de las enzimas pancreáticas NOS, pancreatitis, proctalgia, arcadas, saliva alterada, estomatitis, tenesmo, sed, decoloración de la lengua, alteración de la lengua, decoloración de los dientes, vómito agravado.

**Condiciones generales y del sitio de administración:** Aumento del apetito, muerte, interacción medicamentosa, edema, caídas, fatiga agravada, fístula, edema generalizado, síntomas similares a una gripe, anomalías en las pruebas de laboratorio, edema en las piernas, malestar, dolor, palidez, edema periférico, rigores.

**Hepatobiliares:** Asterixis, barro biliar, bilirubinemia agravada, colestasis, falla hepática, hepatitis, hepatitis agravada, hepatitis colestásica, daño hepatocelular, hepatomegalia, hepatosplenomegalia, ictericia, sensibilidad hepática.

**Sistema inmune:** Reacción alérgica, alergia, EICH agravada, reacción de hipersensibilidad, inflamación no específica, sarcoidosis agravada, síndrome Stevens Johnson.

**Infecciones e infestaciones:** Infección asociada al catéter, llaga labial no herpética, candidiasis esofágica, infección fúngica, moniliasis, candidiasis oral, neumonía, infección por *Pseudomonas aeruginosa*, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

**Lesiones e intoxicación:** Toxicidad a la droga NOS, equimosis, sobredosis NOS, trauma en la piel.

**Metabolismo y nutrición:** Aumento de la amilasa, deshidratación, desequilibrio electrolítico, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hipercolesterolemia agravada, hiperlipemia, hipernatremia, hiperfosfatemia, hiperproteinemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, aumento de la lipasa, malnutrición, acidosis metabólica, trastorno metabólico NOS, aumento de NPN, acidosis tubular renal, deficiencia de vitamina K.

**Musculoesquelético y tejido conectivo:** Artralgia, artralgia agravada, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor torácico, calambres en las extremidades, fascitis, dolor en el flanco, calambres en las piernas, calambres musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, rigidez en el cuello.

**Sistema nervioso:** EEG anormal, areflexia, ataxia, disfunción del sistema nervioso central (SNC), delirio, disfonía, distonía, encefalopatía, marcha anormal agravada, cefalea agravada, hemiparesis, hiperquinesia, hiperreflexia, hipoestesia, hiporeflexia, hipotonía, deterioro cognitivo, concentración deteriorada, deterioro en la memoria, meningismo, meningitis, migraña, mononeuritis, neuritis, neuropatía, paraplejía, neuropatía periférica, síndrome de pierna inquieta, ciática, desorden del habla, estupor, espasmos.

**Psiquiátrico:** Sueño anormal, estado mental alterado, amnesia, ansiedad, ansiedad agravada, confusión, depresión, depresión psicótica, labilidad emocional, disminución de libido, pesadillas, psicosis, desorden del sueño.

**Sistema urinario y renal:** Orina anormal, albuminuria, aumento del BUN, disuria, hematuria, trastorno de la micción, frecuencia de micción, nefritis

intersticial, nocturia, cálculos renales, falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal agravada, obstrucción del tracto urinario NOS.

**Sistema reproductivo y mamas:** Balanopostitis, dolor de mamas.

**Respiratorio, torácico y del mediastino:** Atelectasis, dolor de pecho, tos no productiva, sequedad de garganta, disnea, disnea agravada, epistaxis, epistaxis agravada, neumonía intersticial, congestión nasal, irritación nasal, faringitis, neumonitis, goteo postnasal, hipertensión pulmonar, infiltración pulmonar, estertores, trastorno respiratorio, rinitis, rinorrea.

**Procedimientos médicos y quirúrgicos:** cardioversión.

**Piel y tejido subcutáneo:** Acné, alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, rash eritematoso, edema facial, fisuras, rash folicular, furunculosis, rash macular, rash maculopapular, sudores nocturnos, rash prurítico, rash agravado, seborrea, trastorno de la piel, nódulo de la piel, urticaria, rash vesicular.

### **Hallazgos químicos clínicos**

En estudios (no controlados) de pacientes con IFIs tratados con NOXAFIL Suspensión oral a dosis  $\geq$  de 800 mg/día, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática clínicamente significativas fue: ALT y AST ( $>3$  x ULN (Límite Superior Normal)) 6% y 5%, respectivamente, bilirrubina total ( $>1,5$  x ULN) 4%; fosfatasa alcalina ( $>3$  x ULN) 4%. En voluntarios sanos, la elevación de las enzimas hepáticas no pareció estar asociada al aumento de las concentraciones plasmáticas de NOXAFIL. En pacientes, la mayoría de los resultados anormales de las pruebas de función hepática mostraron cambios menores y transitorios y rara vez condujeron a la interrupción de la terapia.

En los estudios comparativos realizados con pacientes infectados con VIH y OPC tratados con NOXAFIL Suspensión oral a dosis de hasta 400 mg, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática clínicamente significativas fue: ALT y AST ( $> 3$  X ULN), 1% y 3%, respectivamente; bilirrubina total ( $> 1,5$  X ULN),  $< 1\%$ ; y fosfatasa alcalina ( $> 3$  X ULN), 1%.

En los estudios comparativos realizados con pacientes receptores de células madre hematopoyéticas o pacientes con LMA que recibieron NOXAFIL Suspensión oral para profilaxis a dosis de hasta 600 mg, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática clínicamente significativas fue: ALT y AST ( $> 3$  X ULN), 12 % y 4 %, respectivamente; bilirrubina total ( $> 1,5$  X ULN), 8 %; y fosfatasa alcalina ( $> 3$  X ULN), 2%.

### **Reacciones adversas postmarketing**

Los siguientes eventos adversos fueron reportados durante la comercialización de NOXAFIL en Estados Unidos y Europa. Debido a que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia. No puede excluirse una relación causal entre NOXAFIL y los siguientes eventos adversos:

- **Sangre y sistema linfático:** agranulocitosis;
- **Hepatobiliar:** hepatitis citolítica, hepatitis tóxica (incluyendo fatalidad);
- Desordenes endocrinos: pseudoaldosteronismo;
- **Cardiovascular:** prolongación del intervalo QT, torsades de pointes;
- **Infecciones e infestaciones:** sepsis por *Trichosporon*.

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **Farmacocinética y seguridad de posaconazol solución concentrada para infusión en pacientes**

#### **Estudio 1 con solución concentrada para infusión**

El estudio 1 con solución concentrada para infusión fue un estudio abierto, secuencial, no comparativo, multicéntrico desarrollado para evaluar las propiedades farmacocinéticas, seguridad y tolerabilidad de posaconazol solución concentrada para infusión. El estudio se llevó a cabo en 4 cohortes de una población de pacientes similar a la previamente estudiada en el programa clínico pivotal de la suspensión oral de posaconazol.

Las cohortes 0, 1 y 2 incluyeron pacientes con LMA o SMD que habían recibido quimioterapia en forma reciente y habían desarrollado o se prevé el desarrollo de neutropenia significativa. En las cohortes 1 y 2 se evaluaron dos grupos de dosis diferentes: 200 mg BID el Día 1 seguido de 200 mg QD (cohorte 1) y 300 mg BID el Día 1 seguido de 300 mg QD (cohorte 2).

La cohorte 3 incluyó: 1) Los pacientes con LMA o SMD que habían recibido recientemente quimioterapia y habían desarrollado o se esperaba desarrollar neutropenia significativa, o 2) Pacientes que habían sido sometidos a TCMH y estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor para la prevención o el tratamiento de EICH. Estos tipos de pacientes habían sido previamente estudiados en un estudio controlado pivotal de posaconazol suspensión oral. Sobre la base de los resultados farmacocinéticos y de seguridad de las cohortes 1 y 2, todos los sujetos de la cohorte 3 recibieron 300 mg BID el Día 1, seguido de 300 mg QD.

Posaconazol solución concentrada para infusión fue administrada a través de una vía central.

La población total de sujetos (n = 237) tenía una edad media de 51 años (rango = 18-82 años), 95% eran blancos, la mayor etnia fue no hispanica o latina (92%) y el 55% eran varones. El estudio trató 155 sujetos (65%) con LMA o SMD, y 82 sujetos (35%) con TCMH, como las principales enfermedades al inicio del estudio.

El análisis farmacocinético seriado demostró que el 94% de los sujetos tratados con la dosis de 300 mg QD alcanzaron una  $C_{avg}$  en estado estacionario entre 500-2500 ng/ml. Este objetivo de exposición se seleccionó en base a las consideraciones de PK/PD con posaconazol suspensión oral. Los sujetos con LMA/SMD con neutropenia después de la quimioterapia o sujetos con TCMH que recibieron terapia inmunosupresora para prevenir o tratar la EICH que recibieron 300 mg QD lograron una  $C_{avg}$  media en estado estacionario de 1500 ng/ml. Los hallazgos farmacocinéticos del estudio 1 con solución concentrada para infusión soportan una dosis diaria de 300 mg de posaconazol IV para uso en profilaxis.

## **Farmacocinética y seguridad de posaconazol comprimidos de liberación modificada en pacientes**

### **Estudio P05615**

El estudio P05615 fue un estudio no comparativo multicéntrico que se efectuó para evaluar las propiedades farmacocinéticas, seguridad y tolerabilidad de los comprimidos de liberación modificada de posaconazol. El Estudio P05615 se efectuó en una población de pacientes similar a la estudiada previamente en el programa clínico pivotal de la suspensión oral de posaconazol.

El estudio P05615 enroló un total de 230 sujetos. La Parte 1 del estudio se diseñó para seleccionar una dosis para el siguiente estudio en la Parte 2, después de una primera evaluación farmacocinética, de seguridad y tolerabilidad en una población de pacientes neutropénicos con alto riesgo de infecciones micóticas. La Parte 2 del estudio se diseñó para evaluar los comprimidos de liberación modificada de posaconazol en una población de pacientes más diversa y confirmar la exposición a los comprimidos de liberación modificada de posaconazol en sujetos adicionales con riesgo de infección micótica. Los comprimidos de liberación modificada de posaconazol se administraron sin relación con la ingesta de alimentos tanto en la Parte 1 como en la Parte 2 del estudio.

La población de sujetos de la Parte 1 incluyó sujetos con LMA o SMD que habían recibido quimioterapia en forma reciente y habían desarrollado o se previó el desarrollo de neutropenia significativa. En la Parte 1 se evaluaron dos grupos de dosis diferentes: 200 mg BID el Día 1, seguido de 200 mg QD (Parte 1A) y 300 mg BID el Día 1, seguido de 300 mg QD (Parte 1B).

La población de sujetos de la Parte 2 incluyó: 1) pacientes con LMA o SMD que habían recibido quimioterapia en forma reciente y habían desarrollado o se previó el desarrollo de neutropenia significativa, o 2) pacientes que habían efectuado un TCMH y estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor para la prevención o el tratamiento de EICH. Estos tipos de pacientes se estudiaron previamente en un estudio pivotal controlado de suspensión oral de posaconazol. En base a los resultados farmacocinéticos y de seguridad de la Parte 1, todos los sujetos en la Parte 2 recibieron 300 mg BID el Día 1, seguido de 300 mg QD de allí en más.

La población total de sujetos presentó una edad media de 51 años (rango = 19-78 años), 93% eran blancos, la mayor etnia fue no hispánica o latina (84%), y el 62% eran hombres. El estudio trató 110 sujetos (48%) con LMA (diagnósticos recientes), 20 sujetos (9%) con LMA (primera recurrencia), 9 sujetos (4%) con SMD, y 91 sujetos (40%) con TCMH, como enfermedad primaria al ingreso al estudio.

Se recolectaron muestras PK el Día 1 y el Día 8 en estado estacionario de todos los sujetos en la Parte 1 y en un subgrupo de sujetos de la Parte 2. Este análisis PK seriado demostró que el 90% de los sujetos que se trataron con la dosis de 300 mg QD obtuvieron una  $C_{avg}$  en estado estacionario entre 500-2500 ng/ml. [ $C_{avg}$  fue la concentración promedio de posaconazol en estado estacionario, calculada como AUC/intervalo de dosis (24 horas)]. Los sujetos con LMA/SMD con neutropenia luego de la quimioterapia o sujetos con TCMH que recibían tratamiento inmunosupresor para prevenir o tratar la EICH, que recibieron 300 mg QD, lograron una  $C_{avg}$  media en estado estacionario de 1580 ng/ml. Además, el 98% de los sujetos en la cohorte farmacocinética seriada alcanzaron una  $C_{min}$  a niveles de estado estacionario  $\geq 500$  ng/ml. Los hallazgos PK a partir del estudio pivotal (Estudio P05615) avalan una dosis de 300 mg diarios de posaconazol en comprimidos de liberación modificada para usar como profilaxis.