

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 832**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4468 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)
C12N 9/00 (2006.01) **A61K 31/675** (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2018** **PCT/US2018/061141**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2020** **WO20018136**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2018** **E 18926463 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024** **EP 3716976**

54 Título: **Procedimientos de tratamiento con fármacos de sustrato de CYP3A4**

30 Prioridad:

16.07.2018 US 201816036678

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.01.2025

73 Titular/es:

BOW RIVER LLC (100.00%)
2012 Seadrift Drive
Corona Del Mar, California 92625, US

72 Inventor/es:

SRINIVASAN, SUNDAR y
CHOW WALLEN, CHRISTINA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 993 832 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de tratamiento con fármacos de sustrato de CYP3A4

5 Antecedentes

El posaconazol, también denominado Noxafil y Posanol, está indicado para la prevención de infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes que tienen alto riesgo de desarrollar estas infecciones debido a que están gravemente inmunodeprimidos, tales como receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) con enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) o aquellos con neoplasias hematológicas malignas con neutropenia prolongada por quimioterapia, para el tratamiento de candidiasis orofaríngea (OPC), incluida la OPC refractaria (rOPC) a itraconazol y/o fluconazol, el tratamiento de aspergilosis invasiva y el tratamiento de zigomicosis. El posaconazol también se ha usado "fuera de lo indicado en la etiqueta" para el tratamiento de aspergilosis broncopulmonar alérgica; la prevención o el tratamiento de candidiasis recurrente para el esófago, secundaria a la infección por VIH; infecciones micóticas por *Fusarium*; y aspergilosis pulmonar necrotizante crónica o cavitaria.

El posaconazol es un inhibidor fuerte de la enzima CYP3A4, un miembro de la familia de enzimas oxidantes del citocromo P450 que se encuentran en el hígado. Estas enzimas del citocromo P450, tales como CYP3A4, oxidan moléculas orgánicas pequeñas en el cuerpo, tales como toxinas o determinados fármacos, desactivándolas y/o degradándolas de este modo. Las moléculas orgánicas presentes en el cuerpo (tales como un fármaco) que se oxidan principalmente por una enzima particular pueden denominarse "sustratos" para la enzima relevante. Un fármaco que se oxida principalmente por la enzima CYP3A4 puede denominarse "fármaco de sustrato de CYP3A4".

La etiqueta del Noxafil contraindica específicamente la coadministración del fármaco de sustrato de CYP3A4 con fármacos específicos metabolizados por CYP3A4 tales como sirolimus, sustratos de CYP3A4 tales como pimozida y quinidina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través de CYP3A4 y alcaloides ergóticos, e indica que deberán considerarse ajustes de dosificación cuando se administra de forma concomitante el posaconazol con otros fármacos metabolizados por CYP3A4, que incluyen tacrolimus, ciclosporina, alcaloides de la vinca tales como vincristina y vinblastina, y bloqueadores de los canales de calcio tales como verapamilo, diltiazem, nifedipina, nicardipina y felodipina. Sin embargo, aunque la etiqueta del Noxafil sí identifica interacciones específicas fármaco-fármaco relacionadas con la administración concomitante de posaconazol y fármacos de sustrato de CYP3A4, no indica ninguna preocupación con respecto a la administración de fármacos de sustrato de CYP3A4 después de interrumpir la administración de posaconazol.

Los presentes inventores han descubierto, sorprendentemente, que se requiere un ajuste de la dosis de un fármaco de sustrato de CYP3A4 durante un intervalo de tiempo especificado después de interrumpir la administración de posaconazol a fin de prevenir o reducir la incidencia de efectos secundarios peligrosos del fármaco de sustrato de CYP3A4.

40 Sumario de la invención

La presente divulgación se refiere a procedimientos para el tratamiento de un paciente con un fármaco de sustrato de CYP3A4 contraindicado para la administración concomitante con un inhibidor fuerte de CYP3A4, en los que se ha administrado previamente al paciente un régimen terapéuticamente eficaz de posaconazol.

Los solicitantes han descubierto que aunque los fármacos de sustrato de CYP3A4 generalmente solo están contraindicados para su coadministración con inhibidores fuertes de CYP3A4, tales como posaconazol, los fármacos de sustrato de CYP3A4 no siempre pueden administrarse de forma segura e inmediatamente después de que un paciente haya interrumpido el tratamiento con posaconazol. Los solicitantes han descubierto que la acumulación de posaconazol en el cuerpo de pacientes, particularmente para poblaciones específicas de pacientes, tal como se describe en el presente documento, puede dar como resultado efectos secundarios graves y potencialmente mortales si un fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra demasiado pronto posteriormente a la interrupción de un régimen de posaconazol. Los solicitantes han descubierto que se puede administrar a los pacientes de forma segura una dosis reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4 (reducida con respecto a la dosis recomendada del fármaco de sustrato de CYP3A4) durante un periodo de tiempo (2-42 días (por ejemplo, 2-21 días)) después de la interrupción del régimen de posaconazol, después de lo cual la dosis del fármaco de sustrato de CYP3A4 se puede aumentar de forma segura al nivel recomendado.

En determinadas formas de realización, los procedimientos de reducción de la dosis de un fármaco de sustrato de CYP3A4 divulgados, durante 2-42 días (por ejemplo, 2-21 días) después de interrumpir la administración de un régimen de posaconazol están dirigidos a un paciente normal, por ejemplo, pacientes no obesos y metabolizadores de CYP3A4 normales. En determinadas formas de realización, los procedimientos de reducción de la dosis de un fármaco de sustrato de CYP3A4 divulgados, durante aproximadamente 2-42 días (por ejemplo, 2-21 días) después de interrumpir la administración de un régimen de posaconazol están dirigidos a pacientes que tienen características fisiológicas específicas tal como se describen en el presente documento. Tales pacientes pueden mostrar una exposición sustancialmente mayor al fármaco de sustrato de CYP3A4 después de interrumpir la administración de un

régimen de posaconazol que la que se conocía previamente, y por lo tanto después de interrumpir la administración de posaconazol requieren el tratamiento de una dosis reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4 durante un periodo sustancialmente más largo a fin de evitar o reducir la incidencia de efectos secundarios asociados con el tratamiento con el fármaco de sustrato de CYP3A4. Más específicamente, los presentes solicitantes han descubierto que los pacientes que tienen características fisiológicas específicas tal como se describen en el presente documento muestran una exposición mayor de la esperada a un fármaco de sustrato de CYP3A4 dosificado después de interrumpir la administración de un régimen de posaconazol, en comparación con pacientes "normales" (por ejemplo, un paciente que en todos los demás aspectos es similar excepto por tener características fisiológicas específicas tal como se describen en el presente documento). Por ejemplo, los pacientes con, por ejemplo, valores de IMC en el intervalo normal (aproximadamente 18,5-24,9) pueden mostrar una eliminación de fármaco de sustrato de CYP3A4 sustancialmente reducida; tales pacientes pueden describirse como metabolizadores de CYP3A4 deficientes o intermedios. Por lo tanto, tal como se divulga en el presente documento, los presentes inventores han descubierto que poblaciones específicas de pacientes pueden requerir tratamiento con una dosis reducida de un fármaco de sustrato de CYP3A4 durante un periodo de tiempo particular después de interrumpir el tratamiento con posaconazol.

En diversas formas de realización, la presente divulgación proporciona procedimientos para el tratamiento de un paciente, o la prescripción de comenzar el primer tratamiento, con un fármaco de sustrato de CYP3A4 a una dosis que es inferior o igual a aproximadamente el 50% de la dosis de referencia, por ejemplo, durante un periodo de 2-42 días (por ejemplo, 2-21 días) después de interrumpir el tratamiento con posaconazol. En consecuencia, en diversas formas de realización, los procedimientos incluyen el tratamiento, o la prescripción de comenzar el primer tratamiento, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco de sustrato de CYP3A4 contraindicado para su uso concomitante con un inhibidor fuerte de CYP3A4 en un paciente que lo necesite. En algunas formas de realización, el paciente se ha tratado previamente con posaconazol. En algunas formas de realización, el paciente se trata, o se prescribe que se trate, con un fármaco de sustrato de CYP3A4 a una dosis que es no superior a aproximadamente el 50% de la dosis de referencia durante 2-42 días (por ejemplo, 2-21 días) después de la interrupción del régimen de posaconazol.

En algunas formas de realización, el nivel máximo en el que los beneficios del tratamiento del paciente superan los riesgos de una exposición elevada al fármaco de sustrato de CYP3A4 es el nivel seguro diana indicado en la tabla A. En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra para lograr un AUC, una C_{máx}, una GMR de AUC o una GMR de C_{máx} del fármaco de sustrato de CYP3A4 que sean superiores al nivel basal pero que no superen el nivel seguro diana indicado en la tabla A para el fármaco de sustrato de CYP3A4. En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra para lograr un AUC o una C_{máx} del fármaco de sustrato de CYP3A4 que sea al menos aproximadamente el 105% de una C_{máx} o un AUC predichos para el día en el que se administra ese fármaco de sustrato de CYP3A4. En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra para conseguir una C_{máx} o un AUC del fármaco de sustrato de CYP3A4 que sean al menos aproximadamente el 105% de una C_{máx} o un AUC predichos para el día en el que se administra ese fármaco de sustrato de CYP3A4 pero que no superen el nivel seguro diana indicado en la tabla A para el fármaco de sustrato de CYP3A4. En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra para lograr una GMR de AUC o una GMR de C_{máx} del fármaco de sustrato de CYP3A4 que sean al menos aproximadamente 1,05 veces el AUC o la C_{máx} esperados. En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra para lograr una GMR de AUC o una GMR de C_{máx} del fármaco de sustrato de CYP3A4 que sean al menos aproximadamente 1,05 veces el AUC o la C_{máx} esperados pero que no superen el nivel seguro diana indicado en la tabla A para el fármaco de sustrato de CYP3A4.

El fármaco de sustrato de CYP3A4 es olaparib.

En algunas formas de realización, los procedimientos proporcionan el tratamiento de pacientes que tienen una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata resistente a castración no metastásico; cáncer de pulmón no microcítico metastásico (NSCLC) positivo para cinasa de linfoma anaplásico (ALK) en pacientes que han progresado en, o son intolerantes al, crizotinib; linfoma folicular (FL) recidivante en adultos que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas; adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) recidivante o refractaria o linfoma linfocítico pequeño (SLL) después de al menos dos terapias previas; pacientes adultos con linfoma folicular (FL) recidivante o refractario después de al menos dos terapias sistémicas previas, en combinación con binimetinib; melanoma no resecable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K, tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA; pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (AML) recidivante o refractaria con una mutación IDH1 susceptible tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA; mieloma múltiple que ha recibido al menos 2 regímenes previos, que incluyen bortezomib y un agente inmunomodulador; pacientes adultos con carcinoma de células basales (BCC) localmente avanzado que ha reaparecido después de cirugía o radioterapia, o aquellos que no son candidatos para cirugía o radioterapia; y melanoma metastásico o no resecable con mutación BRAF V600E tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA.

En diversas formas de realización, la presente divulgación proporciona procedimientos de tratamiento para pacientes, o la prescripción de un tratamiento para pacientes, que tienen una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en leucemia linfocítica crónica en pacientes con delección de 17p, que han recibido al menos una terapia previa, liposarcoma o leiomiomasarcoma metastásico o no resecable en pacientes que han recibido un régimen previo que contenía antraciclina, cáncer de mama avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas con cáncer de

mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR), negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), cáncer de mama avanzado o metastásico negativo en combinación con un inhibidor de aromatasas para mujeres posmenopáusicas, mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo para el receptor hormonal, negativo para HER2 (BC HR+ avanzado), por ejemplo, en combinación con exemestano tras el fracaso del tratamiento con letrozol o anastrozol, tumores neuroendocrinos progresivos de origen pancreático (PNET), tumores neuroendocrinos (NET) progresivos, bien diferenciados, no funcionales de origen gastrointestinal (GI) o pulmonar que son no resecables, localmente avanzados o metastásicos, carcinoma de células renales (RCC) avanzado, por ejemplo, tras el fracaso del tratamiento con sunitinib o sorafenib, angiomiolipoma renal y complejo de esclerosis tuberosa (TSC), que no requieren cirugía inmediata, TSC en pacientes que padecen astrocitoma de células gigantes subependimales (SEGA) que requieren intervención terapéutica pero que no son candidatos a una resección quirúrgica, leucemia mieloide crónica positiva para el cromosoma Filadelfia en fase crónica y fase acelerada (CML Ph+) en pacientes recién diagnosticados o en pacientes resistentes a, o intolerantes a, una terapia previa que incluía imatinib, cáncer, tal como cáncer de riñón primario, cáncer de hígado primario avanzado, carcinoma de tiroides avanzado resistente a yodo radiactivo, carcinoma de células renales, tumor del estroma gastrointestinal resistente a imatinib, linfoma de células del manto en pacientes que han recibido al menos una terapia previa, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño con delección de 17p, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de zona marginal en pacientes que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti-CD20, melanoma no resecable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K, cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas tratado previamente con un régimen de tratamiento que contenía docetaxel, cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas tratado previamente con un régimen de tratamiento que contenía docetaxel, cáncer de pulmón no microcítico metastásico (NSCLC) cuyos tumores tienen delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA que recibe tratamiento de primera línea, mantenimiento o de segunda línea o una línea superior después de una progresión, cáncer pancreático localmente avanzado, metastásico o no resecable, en combinación con gemcitabina, cáncer de mama metastásico positivo para HER2 en pacientes que han recibido previamente trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación y que han recibido: terapia previa para enfermedad metastásica o recurrencia de enfermedad desarrollada durante, o en el periodo de seis meses tras completar, una terapia adyuvante, leucemia mielógena crónica (CML) Ph+ crónica, acelerada o en fase blástica en adultos con resistencia o intolerancia a la terapia previa, tumor del estroma gastrointestinal (GIST) después de progresión de la enfermedad en, o intolerancia al, mesilato de imatinib, carcinoma de células renales (RCC) avanzado, tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) progresivos bien diferenciados en pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma de tejidos blandos avanzado en pacientes que han recibido quimioterapia previa, carcinoma de células renales avanzado tras el fracaso de una terapia sistémica previa, cáncer de tiroides medular metastásico (MTC) progresivo, carcinoma de células renales (RCC) avanzado en pacientes que han recibido una terapia antiangiogénica previa, leucemia mieloide crónica (CML) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica o ALL Ph+ en adultos para los que no está indicada ninguna otra terapia con inhibidor de tirosina quinasa (TKI), CML positiva para T315I (fase crónica, fase acelerada o fase blástica) o leucemia linfoblástica aguda positiva para cromosoma Filadelfia (ALL Ph+) positiva para T315I en adultos, cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR), negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) en combinación con un inhibidor de aromatasas como terapia inicial basada en endocrina en mujeres posmenopáusicas, o fulvestrant en mujeres con progresión de la enfermedad tras una terapia endocrina, tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que han recibido al menos dos terapias previas que incluyen lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y han mostrado progresión de la enfermedad en, o en el periodo de 60 días tras completar, la última terapia, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) cuya enfermedad no ha progresado después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino, NSCLC localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos un régimen de quimioterapia previo, cáncer pancreático localmente avanzado, no resecable o metastásico, carcinoma de células renales (RCC) avanzado tras el fracaso del tratamiento con sunitinib o sorafenib, astrocitoma de células gigantes subependimal (SEGA) asociado con esclerosis tuberosa (TS) en pacientes que requieren intervención terapéutica pero no son candidatos a una resección quirúrgica curativa, angiomiolipoma renal, complejo de esclerosis tuberosa, cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR), negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) con progresión de la enfermedad tras terapia endocrina en mujeres en combinación con fulvestrant, como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para HR, negativo para HER2 con progresión de la enfermedad tras terapia endocrina y quimioterapia previa en el entorno metastásico, cáncer de ovario avanzado con mutación *BRCA* de línea germinal perjudicial o sospechosa de ser perjudicial en pacientes adultos tratados con tres o más líneas previas de quimioterapia, mielofibrosis intermedia o de alto riesgo, incluidas mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis post-trombocitemia esencial, pacientes con policitemia vera que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, hidroxiurea, pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico que se han tratado previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia anti-VEGF y, si RAS de tipo silvestre, una terapia anti-EGFR, pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (GIST) localmente avanzado, no resecable o metastásico que se han tratado previamente con mesilato de imatinib y malato de sunitinib, carcinoma hepatocelular (HCC) en pacientes que se han tratado previamente con sorafenib, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) metastásico en pacientes cuyos tumores son positivos para cinasa de linfoma anaplásico (ALK) o para ROS1 tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, melanoma no resecable o metastásico en pacientes con mutación BRAF V600E tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, en combinación con

trametinib, para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico en pacientes con mutaciones BRAF V600E o V600K tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, melanoma en pacientes con mutaciones BRAF V600E o V600K, tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, e implicación de ganglio(s) linfático(s), tras resección completa, cáncer de pulmón no microcítico metastásico (NSCLC) en pacientes con mutación BRAF V600E tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, cáncer de tiroides anaplásico (ATC) localmente avanzado o metastásico en pacientes con mutación BRAF V600E y sin opciones de tratamiento locorregional satisfactorias, el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a castración, el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico (NSCLC) positivo para cinasa de linfoma anaplásico (ALK) que han progresado en, o son intolerantes al, crizotinib, el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL) recidivante que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas, el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) recidivante o refractaria o linfoma linfocítico pequeño (SLL) después de al menos dos terapias previas, el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL) recidivante o refractario después de al menos dos terapias sistémicas previas, en combinación con binimetinib, para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no resecable con una mutación BRAF V600E o V600K, tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (AML) recidivante o refractaria con una mutación IDH1 susceptible tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos 2 regímenes previos, que incluyen bortezomib y un agente inmunomodulador, el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células basales (BCC) localmente avanzado que ha reaparecido después de cirugía o radioterapia, o aquellos que no son candidatos a cirugía o radioterapia, y el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no resecable con mutación BRAF V600E detectada mediante una prueba aprobada por la FDA.

Por lo tanto, la invención proporciona olaparib para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un paciente, en el que el paciente se trata con posaconazol, en el que dicho procedimiento comprende: (a) tratar al paciente con posaconazol; (b) interrumpir el tratamiento con posaconazol; y después (c) tratar al paciente con una dosis reducida de olaparib (con respecto a una dosis de referencia de olaparib) durante un periodo de tiempo de 2-42 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol, periodo de tiempo que comienza el día después de interrumpir el tratamiento con posaconazol.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra las concentraciones medias (\pm error estándar) de posaconazol en plasma en sujetos de peso normal, y en sujetos obesos durante el periodo de administración de posaconazol y después de la interrupción. Véase la tabla 2 para el análisis cinético.

La figura 2 (comparativa) muestra concentraciones medias de lurasidona en plasma en sujetos de peso normal (figuras 2A y 2B) y en sujetos obesos (figuras 2C y 2D). Las figuras 2A y 2C muestran la duración del estudio de 72 horas con un eje de concentración logarítmico. Las figuras 2B y 2D muestran las primeras 24 horas después de la dosificación con un eje de concentración lineal. (Los datos para los días 20 y 26 no se muestran).

La figura 3 (comparativa) muestra la relación media aritmética (\pm error estándar) del AUC de lurasidona durante y después de la dosificación de posaconazol dividida por el AUC en la condición de control basal en grupos de sujetos de peso normal y obesos. En todos los puntos temporales, las relaciones fueron significativamente diferentes de 1,0.

La figura 4 (comparativa) muestra la relación de la concentración de posaconazol en plasma (eje X) con el AUC de lurasidona (eje Y). La línea continua representa la función del mejor ajuste según se determina mediante análisis de regresión lineal. La función ajustada es: $Y = 2,38 X^{0,58} + 110,6$.

La figura 5 muestra la media (\pm SD) y las concentraciones de posaconazol en plasma transformadas logarítmicamente en sujetos de peso normal y sujetos obesos durante el periodo de administración de posaconazol y después de la interrupción. La figura 5A muestra un eje de concentración lineal. La figura 5B muestra un eje de concentración logarítmico.

La figura 6 (comparativa) muestra las concentraciones medias (\pm SD) de ranolazina en plasma en sujetos de peso normal (figura 6A) y sujetos obesos (figura 6B) solos (día 1), con coadministración de posaconazol (día 15), y después de la interrupción de posaconazol (días 18-29). Véase la tabla 10 para el análisis cinético. La parte superior son ejes de concentración lineales. La parte inferior son los ejes logarítmicos de concentración.

La figura 7 (comparativa) muestra las relaciones medias geométricas (GMR) y el 90% de CI de AUC de ranolazina (figura 7A) y C_{\max} (figura 7B) con respecto al día 1. La línea GMR = 1,5 se refiere a los niveles observados durante la coadministración de ranolazina con diltiazem en estudios preaprobación. AUC indica el área bajo la curva de concentración-tiempo; C_{\max} , concentración máxima.

La figura 8 (comparativa) muestra las relaciones reales del AUC de lurasidona medidas para sujetos de peso normal y obesos (líneas discontinuas) en comparación con el AUC de lurasidona para los pacientes que se habrían predicho a partir de la semivida de posaconazol (relaciones esperadas de AUC de lurasidona; línea continua).

La figura 9 (comparativa) muestra las proporciones reales de AUC de ranolazina medidas para sujetos de peso normal y obesos (líneas discontinuas) en comparación con AUC de ranolazina para los pacientes que se habrían predicho a partir de la semivida de posaconazol (relaciones esperadas de AUC de ranolazina; línea continua).

La figura 10 (comparativa) muestra la curva de disminución predicha para encorafenib (línea continua) y un nivel máximo ("nivel seguro objetivo") de GMR de AUC que se logrará mediante los procedimientos divulgados en el presente documento.

Descripción detallada

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a una cantidad algo superior o inferior al valor del parámetro establecido, por ejemplo más o menos el cinco o diez por ciento del objeto que modifica "aproximadamente", o como reconocería un experto en la técnica a partir del contexto (por ejemplo, aproximadamente el 50% del intervalo entre valores). El término "aproximadamente" también incluye el valor referenciado. Por ejemplo, un IMC de aproximadamente 40 incluye 40, así como valores algo superiores o inferiores a 40.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un sujeto humano. En algunas formas de realización, el paciente puede ser un varón o una mujer. En algunas formas de realización, el paciente puede ser un adulto o un paciente pediátrico.

Tal como se utiliza en el presente documento, "tratar o "prescribir" en lo que se refiere al fármaco de sustrato de CYP3A4 durante el periodo de 2-42 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol, se refiere al régimen terapéutico general del fármaco de sustrato de CYP3A4. Por ejemplo, se puede prescribir o administrar (incluida la autoadministración) al paciente una dosis reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4 (por ejemplo, no superior a aproximadamente el 50% de la dosis de referencia del fármaco de sustrato de CYP3A4) durante este periodo.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratando", "tratamiento" y "tratar" incluyen (i) prevenir que se desarrolle una enfermedad o trastorno particular en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad o trastorno, pero que aún no se ha diagnosticado que la padezca; (ii) curar, tratar o inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (iii) aliviar la enfermedad reduciendo o eliminando síntomas, afecciones y/o provocando la regresión de la enfermedad. En algunas formas de realización, "tratando", "tratamiento" y "tratar" pueden incluir administrar un régimen terapéuticamente eficaz tal como se define en el presente documento.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "régimen terapéuticamente eficaz" se refiere a un régimen de tratamiento con una duración y dosificación suficientes para tratar una enfermedad o afección para la que se prescribe un fármaco.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "paciente" se refiere a un sujeto humano que tiene una indicación susceptible de tratamiento con posaconazol y que también necesita tratamiento con un fármaco de sustrato de CYP3A4. Por ejemplo, el paciente, antes de tratarle con, o de prescribirle, posaconazol, puede tener simultáneamente una primera indicación susceptible de tratamiento con posaconazol y una segunda indicación susceptible de tratamiento con el fármaco de sustrato de CYP3A4. En algunas de tales formas de realización, el paciente se trata en primer lugar con posaconazol y después, tras interrumpir el régimen de posaconazol, el paciente se cambia a un tratamiento descrito en el presente documento para el fármaco de sustrato de CYP3A4. En otras formas de realización, el paciente, mientras se trata con posaconazol, desarrolla una indicación susceptible de tratamiento con un fármaco de sustrato de CYP3A4. En algunas de tales formas de realización, después de interrumpir el régimen de posaconazol, el paciente se cambia a un tratamiento descrito en el presente documento para el fármaco de sustrato de CYP3A4. Tal como se utiliza en el presente documento, un "paciente" no incluye un sujeto que, en algún punto temporal después de interrumpir el tratamiento con posaconazol, desarrolla posteriormente una indicación que es susceptible de tratamiento con un fármaco de sustrato de CYP3A4.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "paciente tratado con posaconazol" o un "paciente que ha tomado previamente posaconazol" se refiere a un paciente que tiene una indicación que era susceptible de tratamiento con posaconazol.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término " $C_{\text{máx}}$ basal normal" o " $C_{\text{máx}}$ basal" se refiere a la $C_{\text{máx}}$ promedio de un fármaco medida a la misma dosificación en una población de pacientes por lo demás idéntica que no se había tratado previamente con el inhibidor fuerte de CYP3A4 (por ejemplo, posaconazol).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "AUC basal normal" o "AUC basal" se refiere al AUC promedio de un fármaco medido a la misma dosificación en una población de pacientes por lo demás idéntica que no se había tratado previamente con el inhibidor fuerte de CYP3A4 (por ejemplo, posaconazol).

Tal como se utiliza en el presente documento, "normal", "referencia" u otras derivaciones o variaciones de las mismas se refiere a un estado no obeso en una persona que puede tener al menos una de las siguientes características: IMC

inferior a aproximadamente el 35%, % de PCI inferior de aproximadamente el 150%, tamaño de cintura inferior a aproximadamente el 42%, % de grasa corporal inferior a aproximadamente el 40%, % de grasa corporal androide inferior a aproximadamente el 40%, % de grasa corporal ginoide inferior a aproximadamente el 40% y una grasa corporal total inferior a aproximadamente 40 kg. A menos que se modifique de otro modo, "metabolizador normal" también significa un metabolizador CYP3A4 extensivo.

Tal como se utiliza en el presente documento, una "dosis de referencia" se refiere a la dosificación de un fármaco de sustrato de CYP3A4 particular, tal como se indica en la etiqueta aprobada por la FDA del fabricante (por ejemplo, la etiqueta aprobada por la FDA más reciente para el fármaco de CYP3A4 particular en efecto del 14 de noviembre de 2018, prescrita para un paciente idéntico no tratado previamente con el inhibidor fuerte de CYP3A4 (por ejemplo, posaconazol)). Es común que un fármaco particular esté aprobado para múltiples indicaciones diferentes, y cada indicación puede tener una dosis de referencia diferente. De manera similar, los fármacos están comúnmente aprobados para diferentes grupos de edad, y cada grupo de edad puede tener una dosis de referencia diferente. En algunas formas de realización, la dosis de referencia se selecciona basándose en la edad y el estado del paciente. Además, algunas etiquetas de fármacos pueden recomendar un intervalo de dosis para tratar una indicación particular; sin embargo, para un paciente individual, una dosis específica dentro del intervalo recomendado será segura y terapéuticamente eficaz. En tales formas de realización, la dosis segura y terapéuticamente eficaz para un paciente particular es la "dosis de referencia" para ese paciente. En el presente documento se proporcionan dosis de referencia específicas para fármacos de sustrato de CYP3A4.

Cualquier referencia a un fármaco de sustrato de CYP3A4 en el presente documento también abarca todos los isómeros farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, estereoisómeros), solvatos, hidratos, polimorfos, sales y profármacos (por ejemplo, ésteres y fosfatos).

Tal como se utiliza en el presente documento, "estereoisómero" es un término general usado para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. El término estereoisómero incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), mezclas de isómeros de imagen especular (racematos, mezclas racémicas), isómeros geométricos (cis/trans o E/Z), e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereoisómeros). Los fármacos de sustrato de CYP3A4 de la presente invención pueden tener centros asimétricos y presentarse como racematos, mezclas racémicas, diastereoisómeros individuales o enantiómeros, o pueden existir como isómeros geométricos, incluyéndose todas las formas isoméricas de dichos compuestos en la presente invención. Además, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede incluir cualquier proporción para una mezcla de estereoisómeros, por ejemplo, de aproximadamente 1:99 a aproximadamente 99:1, incluidos todas las relaciones y todos los subintervalos entre los mismos, tales como aproximadamente 95:5, aproximadamente 90:10, aproximadamente 85:15, aproximadamente 80:20, aproximadamente 75:25, aproximadamente 70:30, aproximadamente 65:35, aproximadamente 60:40, aproximadamente 55:45, aproximadamente 50:50, aproximadamente 45:55, aproximadamente 40:60, aproximadamente 35:65, aproximadamente 30:70, aproximadamente 25:75, aproximadamente 20:80, aproximadamente 15:85, aproximadamente 10:90 y aproximadamente 95:5.

En el presente documento se divulgan procedimientos para tratar, o prescribir un tratamiento para, un paciente con un fármaco de sustrato de CYP3A4 contraindicado para la administración concomitante con un inhibidor fuerte de CYP3A4, en los que el paciente se ha tratado previamente con posaconazol, en particular cuando los pacientes que tienen una o más de las características fisiológicas descritas en el presente documento se tratan posteriormente con un fármaco de sustrato de CYP3A4. Es decir, la divulgación proporciona procedimientos para tratar diferentes poblaciones de pacientes, por ejemplo, pacientes "normales", pacientes obesos y/o metabolizadores de CYP3A4 intermedios o peores (por ejemplo, deficientes), con un fármaco de sustrato de CYP3A4 contraindicado para la administración concomitante con un inhibidor fuerte de CYP3A4 después de que dicho paciente haya interrumpido el tratamiento con posaconazol. También se describen en el presente documento procedimientos para iniciar el tratamiento con un fármaco de sustrato de CYP3A4 destinado a tratar diversas afecciones o trastornos en pacientes tratados previamente con posaconazol. La presente divulgación también proporciona procedimientos para prevenir o disminuir el riesgo de efectos secundarios asociados a la sobreexposición a un fármaco de sustrato de CYP3A4 en pacientes normales, pacientes obesos y/o pacientes con función de CYP3A4 deteriorada (por ejemplo, metabolizadores de CYP3A4 deficientes o intermedios) y que se habían tratado previamente con un régimen de posaconazol antes de tratar o prescribir un fármaco de sustrato de CYP3A4 a dicho paciente (Incluidos aquellos para tratar afecciones descritas en el presente documento).

Tal como también se describe en el presente documento, en algunas formas de realización los presentes solicitantes han descubierto que el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede administrarse potencialmente de forma segura a un paciente previamente tratado con posaconazol, a una dosis que no supere aproximadamente el 50% de la dosis de referencia del fármaco de sustrato de CYP3A4 durante un periodo de 2-42 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol. Un régimen de dosificación de este tipo era desconocido hasta la fecha.

El citocromo P450 3A4 (CYP3A4) es una enzima que modifica moléculas orgánicas pequeñas, tales como fármacos particulares (incluidos específicamente los fármacos denominados en el presente documento "fármacos de sustrato de CYP3A4"), de tal manera que las moléculas se metabolizan y se eliminan del cuerpo. Algunas sustancias,

denominadas "inhibidores de CYP3A4", reducen la actividad de la enzima CYP3A4, y por lo tanto estos inhibidores de CYP3A4 pueden aumentar la exposición de un paciente a fármacos de sustrato de CYP3A4. Los inhibidores fuertes de CYP3A4 pueden desactivar CYP3A4 si se administran en una dosis apropiada, lo que puede dar como resultado niveles excesivos y potencialmente peligrosos en plasma sanguíneo de un fármaco de sustrato de CYP3A4 administrado concomitantemente. Por consiguiente, la administración concomitante de fármacos de sustrato de CYP3A4 está contraindicada con inhibidores fuertes de CYP3A4.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "inhibidor fuerte de CYP3A4" se refiere a un fármaco considerado así por la FDA y/o que ocasiona al menos un aumento de aproximadamente 5 veces en el AUC de un fármaco de sustrato de CYP3A4 sensible, o una disminución de más de aproximadamente el 80% en el aclaramiento de un fármaco de sustrato de CYP3A4 sensible.

La coadministración de posaconazol y fármacos de sustrato de CYP3A4 conocidos por prolongar el intervalo QT_c está contraindicada. La presencia de niveles en plasma concomitantes y clínicamente significativos de posaconazol y dichos fármacos de sustrato de CYP3A4 puede dar como resultado niveles significativamente elevados del fármaco de sustrato de CYP3A4, lo que genera el riesgo de prolongar el QT. Las consecuencias del QT prolongado incluyen arritmias, latido rápido, ritmo cardíaco anormal, palpitaciones cardíacas, vértigo, mareo, desmayo repentino, convulsión, torsades de pointes y muerte cardíaca.

Por ejemplo, según la etiqueta del fármaco para posaconazol (etiqueta de NOXAFIL[®], revisada el 09/2016), se recomienda a los pacientes que no coadministren fármacos de sustrato de CYP3A4 específicos tales como serolimus, pimozida, quinidina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, alcaloides ergóticos, o fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT_c y provocar casos de TdP, con posaconazol. La etiqueta de NOXAFIL[®] también advierte que deberán considerarse ajustes de dosis para la administración concomitante de posaconazol y otros fármacos metabolizados por CYP3A4 tales como tacrolimus, ciclosporina, alcaloides vinca y bloqueadores de los canales de calcio. Sin embargo, la etiqueta farmacológica de posaconazol no reconoce que se requiera ningún periodo de eliminación o ninguna estratificación de las poblaciones de pacientes después de interrumpir la administración de posaconazol y antes de iniciar la administración de un sustrato CYP3A4.

El inhibidor fuerte de CYP3A4 es posaconazol (es decir, Noxafil, Posanol). El posaconazol se formula actualmente como una solución en suspensión oral (40 mg/ml), y solución intravenosa (18 mg/ml), y comprimidos de liberación retardada (100 mg). según la etiqueta farmacológica (Merck & Co., Inc.), los niveles de dosificación recomendados actualmente para la prevención de infecciones por *Aspergillus* y *Candida* invasivas mediante inyección intravenosa o mediante comprimidos de liberación retardada son 300 mg dos veces al día en el primer día y 300 mg una vez al día después, o 200 mg tres veces al día mediante suspensión oral. Los niveles de dosificación recomendados actualmente para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea mediante suspensión oral son 100 mg dos veces al día el primer día y 100 mg una vez al día durante 13 días. Los niveles de dosificación recomendados actuales para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea refractaria al itraconazol y/o fluconazol mediante suspensión oral son 400 mg dos veces al día.

En algunas formas de realización, el posaconazol puede estar indicado para el tratamiento de infecciones fúngicas. En una forma de realización, el posaconazol puede estar indicado para el tratamiento de infecciones provocadas por *Candida*, por ejemplo, candidiasis orofaríngea. En una forma de realización, el posaconazol puede estar indicado para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea que es refractaria a itraconazol y/o fluconazol. En una forma de realización, el posaconazol puede estar indicado para el tratamiento de infecciones provocadas por *Aspergillus*. En una forma de realización, el posaconazol puede estar indicado para el tratamiento de infecciones provocadas por zigomicetos. En algunas formas de realización, el posaconazol puede estar indicado para la prevención de infecciones por *Aspergillus* o *Candida*, por ejemplo, en pacientes inmunodeprimidos con alto riesgo de desarrollar tales infecciones, tales como receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) con enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) o pacientes con neoplasias hematológicas con neutropenia prolongada por quimioterapia. En una forma de realización, el posaconazol puede estar indicado para el tratamiento de zigomicosis. En una forma de realización, el posaconazol puede estar indicado para el tratamiento de aspergilosis broncopulmonar alérgica. En una forma de realización, el posaconazol puede estar indicado para el tratamiento o la prevención de candidiasis recurrente para el esófago, secundaria a infecciones por VIH. En una forma de realización, el posaconazol puede estar indicado para el tratamiento de infecciones micóticas por *Fusarium*. En una forma de realización, el posaconazol puede estar indicado para el tratamiento de aspergilosis pulmonar necrotizante crónica o cavitaria.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "fármaco de sustrato de CYP3A4" se refiere a cualquier fármaco que se metabolice principalmente por la enzima CYP3A4 que se administre en cualquier formulación farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, comprimido, cápsula, solución oral, inyección, infusión o formulaciones de liberación retardada o prolongada del mismo). En la invención, el fármaco de sustrato de CYP3A4 es olaparib (Lynparza).

En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en leucemia linfocítica crónica en pacientes con delección de 17p, que han recibido al menos una terapia previa, liposarcoma o leiomiomas metastásico o no resecable en pacientes que han recibido un régimen previo que contenía antraciclina, cáncer de mama avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR),

negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), cáncer de mama avanzado o metastásico negativo en combinación con un inhibidor de aromatasa para mujeres posmenopáusicas, cáncer de mama avanzado positivo para el receptor hormonal, negativo para HER2 (BC HR+ avanzado) en mujeres posmenopáusicas, en combinación con exemestano tras el fracaso del tratamiento con letrozol o anastrozol, tumores neuroendocrinos progresivos de origen pancreático (PNET), tumores neuroendocrinos (NET) progresivos, bien diferenciados, no funcionales de origen gastrointestinal (GI) o pulmonar que son no resecables, localmente avanzados o metastásicos, carcinoma de células renales (RCC) avanzado, por ejemplo, tras el fracaso del tratamiento con sunitinib o sorafenib, angiomiolipoma renal y complejo de esclerosis tuberosa (TSC), que no requieren cirugía inmediata, TSC en pacientes que padecen astrocitoma de células gigantes subependimales (SEGA) que requieren intervención terapéutica pero que no son candidatos a una resección quirúrgica, leucemia mieloide crónica positiva para el cromosoma Filadelfia en fase crónica y fase acelerada (CML Ph+) en pacientes recién diagnosticados o en pacientes resistentes a, o intolerantes a, una terapia previa que incluía imatinib, cáncer, tal como cáncer de riñón primario, cáncer de hígado primario avanzado, carcinoma de tiroides avanzado resistente a yodo radiactivo, carcinoma de células renales, tumor del estroma gastrointestinal resistente a imatinib, linfoma de células del manto en pacientes que han recibido al menos una terapia previa, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño con delección de 17p, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de zona marginal en pacientes que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti-CD20, melanoma no resecable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K, cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas tratado previamente con un régimen de tratamiento que contenía docetaxel, cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas tratado previamente con un régimen de tratamiento que contenía docetaxel, cáncer de pulmón no microcítico metastásico (NSCLC) cuyos tumores tienen delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA que recibe tratamiento de primera línea, mantenimiento o de segunda línea o una línea superior después de una progresión, cáncer pancreático localmente avanzado, metastásico o no resecable, en combinación con gemcitabina, cáncer de mama metastásico positivo para HER2 en pacientes que han recibido previamente trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación y que han recibido: terapia previa para enfermedad metastásica o recurrencia de enfermedad desarrollada durante, o en el periodo de seis meses tras completar, una terapia adyuvante, leucemia mielógena crónica (CML) Ph+ crónica, acelerada o en fase blástica en adultos con resistencia o intolerancia a la terapia previa, tumor del estroma gastrointestinal (GIST) después de progresión de la enfermedad en, o intolerancia al, mesilato de imatinib, carcinoma de células renales (RCC) avanzado, tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) progresivos bien diferenciados en pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma de tejidos blandos avanzado en pacientes que han recibido quimioterapia previa, carcinoma de células renales avanzado tras el fracaso de una terapia sistémica previa, cáncer de tiroides medular metastásico (MTC) progresivo, carcinoma de células renales (RCC) avanzado en pacientes que han recibido una terapia antiangiogénica previa, leucemia mieloide crónica (CML) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica o ALL Ph+ en adultos para los que no está indicada ninguna otra terapia con inhibidor de tirosina quinasa (TKI), CML positiva para T315I (fase crónica, fase acelerada o fase blástica) o leucemia linfoblástica aguda positiva para cromosoma Filadelfia (ALL Ph+) positiva para T315I en adultos, cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR), negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) en combinación con un inhibidor de aromatasa como terapia inicial basada en endocrina en mujeres posmenopáusicas, o fulvestrant en mujeres con progresión de la enfermedad tras una terapia endocrina, y tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que han recibido al menos dos terapias previas que incluyen lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y han mostrado progresión de la enfermedad en, o en el periodo de 60 días tras completar, la última terapia, cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas tratado previamente con un régimen de tratamiento que contiene docetaxel, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) cuya enfermedad no ha progresado después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino, NSCLC localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos un régimen de quimioterapia previo, cáncer pancreático localmente avanzado, no resecable o metastásico, carcinoma de células renales (RCC) avanzado tras el fracaso del tratamiento con sunitinib o sorafenib, astrocitoma de células gigantes subependimal (SEGA) asociado con esclerosis tuberosa (TS) en pacientes que requieren intervención terapéutica pero no son candidatos a una resección quirúrgica curativa, angiomiolipoma renal, complejo de esclerosis tuberosa, cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR), negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) con progresión de la enfermedad tras terapia endocrina en mujeres en combinación con fulvestrant, como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para HR, negativo para HER2 con progresión de la enfermedad tras terapia endocrina y quimioterapia previa en el entorno metastásico, cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA de línea germinal perjudicial o sospechosa de ser perjudicial en pacientes adultos tratados con tres o más líneas previas de quimioterapia, mielofibrosis intermedia o de alto riesgo, incluidas mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis post-trombocitemia esencial, pacientes con policitemia vera que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, hidroxurea, pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico que se han tratado previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia anti-VEGF y, si RAS de tipo silvestre, una terapia anti-EGFR, pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (GIST) localmente avanzado, no resecable o metastásico que se han tratado previamente con mesilato de imatinib y malato de sunitinib, carcinoma hepatocelular (HCC) en pacientes que se han tratado previamente con sorafenib, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) metastásico en pacientes cuyos tumores son positivos para cinasa de linfoma anaplásico (ALK) o para ROS1 tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, melanoma no resecable o metastásico en pacientes con mutación BRAF V600E tal como se detecta

mediante una prueba aprobada por la FDA, en combinación con trametinib, melanoma no resecable o metastásico en pacientes con mutaciones BRAF V600E o V600K tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en pacientes con mutaciones BRAF V600E o V600K, tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, e implicación de ganglio(s) linfático(s), tras resección completa, cáncer de pulmón no microcítico metastásico (NSCLC) en pacientes con mutación BRAF V600E tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, cáncer de tiroides anaplásico (ATC) localmente avanzado o metastásico en pacientes con mutación BRAF V600E y sin opciones de tratamiento locorregional satisfactorias, el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a castración, el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico (NSCLC) positivo para cinasa de linfoma anaplásico (ALK) que han progresado en, o son intolerantes al, crizotinib, el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL) recidivante que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas, el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) recidivante o refractaria o linfoma linfocítico pequeño (SLL) después de al menos dos terapias previas, el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL) recidivante o refractario después de al menos dos terapias sistémicas previas, en combinación con binimetinib, para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no resecable con una mutación BRAF V600E o V600K, tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (AML) recidivante o refractaria con una mutación IDH1 susceptible tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos 2 regímenes previos, que incluyen bortezomib y un agente inmunomodulador, el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células basales (BCC) localmente avanzado que ha reaparecido después de cirugía o radioterapia, o aquellos que no son candidatos a cirugía o radioterapia, y el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no resecable con mutación BRAF V600E detectada mediante una prueba aprobada por la FDA.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica, por ejemplo, en pacientes con delección de 17p, que han recibido al menos una terapia previa.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de liposarcoma o leiomiomasarcoma metastásico o no resecable, por ejemplo, en pacientes que han recibido un régimen previo que contenía antraciclina.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico, por ejemplo, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR), negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). En una forma de realización adicional, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para un tratamiento de cáncer de mama avanzado negativo o metastásico en mujeres posmenopáusicas, por ejemplo, en combinación con un inhibidor de aromatasa como terapia inicial basada en endocrina.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo para receptor hormonal, negativo para HER2 (BC HR+ avanzado), por ejemplo, en combinación con exemestano tras el fracaso del tratamiento con letrozol o anastrozol. En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos progresivos de origen pancreático (PNET). En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos (NET) no funcionales, progresivos, bien diferenciados, de origen gastrointestinal (GI) o pulmonar que son no resecables, localmente avanzados o metastásicos. En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado, por ejemplo, tras el fracaso del tratamiento con sunitinib o sorafenib. En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con angiomiolipoma renal y complejo de esclerosis tuberosa (TSC), que no requieren cirugía inmediata. En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con TSC que tienen astrocitoma de células gigantes subependimales (SEGA) que requieren intervención terapéutica pero no son candidatos para resección quirúrgica.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de leucemia mieloide crónica positiva para el cromosoma Filadelfia en fase crónica y en fase acelerada (CML Ph+), por ejemplo, en pacientes recién diagnosticados o en pacientes resistentes a, o intolerantes a, la terapia previa que incluía imatinib.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el linfoma de células del manto en pacientes que han recibido al menos una terapia previa. En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño. En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño con delección de 17p.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para macroglobulinemia de Waldenström.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para linfoma de zona marginal

en pacientes que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti-CD20.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para melanoma metastásico o no resecable con una mutación BRAF V600E o V600K.

5 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas previamente tratado con un régimen de tratamiento que contenía docetaxel.

10 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico (NSCLC) cuyos tumores tienen delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tal como se detectan mediante una prueba aprobada por la FDA que reciben un tratamiento de primera línea, de mantenimiento o de segunda línea o de una línea superior después de la progresión.

15 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado, no resecable o metastásico, en combinación con gemcitabina.

20 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 que han recibido previamente trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación y que han recibido: terapia previa para la enfermedad metastásica o desarrollo de recurrencia de la enfermedad durante, o dentro del periodo de seis meses posteriores a completar, la terapia adyuvante.

25 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mielógena crónica (CML) Ph+ crónica, acelerada o de fase blástica con resistencia o intolerancia a la terapia previa.

30 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de tumor del estroma gastrointestinal (GIST) después de la progresión de la enfermedad o intolerancia al mesilato de imatinib.

35 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales (RCC) avanzado; tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) progresivos bien diferenciados en pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

40 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma avanzado de tejidos blandos que han recibido quimioterapia previa.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado tras el fracaso de una terapia sistémica previa.

45 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides medular (MTC) metastásico progresivo.

50 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado que han recibido una terapia antiangiogénica previa.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (CML) o ALL Ph+ en fase crónica, fase acelerada o fase blástica para los que no está indicada ninguna otra terapia con inhibidor de tirosina quinasa (TKI).

55 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CML positiva para T315I (fase crónica, fase acelerada o fase blástica) o leucemia linfoblástica aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (ALL Ph+) positiva para T315I.

60 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR), negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) en combinación con un inhibidor de aromatasa como terapia inicial basada en endocrina en mujeres posmenopáusicas, o fulvestrant en mujeres con progresión de enfermedad tras una terapia endocrina.

65 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento del mieloma

múltiple en pacientes que han recibido al menos dos terapias previas que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y han mostrado progresión de la enfermedad en, o en el periodo de 60 días tras completar, la última terapia.

- 5 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cuya enfermedad que no ha progresado después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino.
- 10 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de NSCLC localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos un régimen de quimioterapia previo.
En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado, no resecable o metastásico.
- 15 En una forma de realización, el sustrato CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales (RCC) avanzado tras el fracaso de un tratamiento con sunitinib o sorafenib.
En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de astrocitoma de células gigantes subependimales (SEGA) asociado con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) en
20 pacientes que requieren intervención terapéutica pero que no son candidatos para resección quirúrgica curativa.
En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de angiomiolipoma renal y complejo de esclerosis tuberosa.
- 25 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR), negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) con progresión de la enfermedad después de una terapia endocrina en mujeres en combinación con fulvestrant.
- 30 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede usarse como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico o avanzado positivo para HR, negativo para HER2 con progresión de la enfermedad después de una terapia endocrina y quimioterapia previa en el entorno metastásico.
- 35 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de cáncer de ovario avanzado con mutación *BRCA* en línea germinal perjudicial o sospechosa de ser perjudicial en pacientes adultos que se han tratado con tres o más líneas previas de quimioterapia.
En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de
40 mielofibrosis intermedia o de alto riesgo, incluidas mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis post-trombocitemia esencial.
- En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con policitemia vera que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, la hidroxiurea.
- 45 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CRC) que se han tratado previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia antiVEGF y, si RAS de tipo silvestre, una terapia anti EGFR.
- 50 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (GIST) localmente avanzado, no resecable o metastásico que se han tratado previamente con mesilato de imatinib y malato de sunitinib.
- En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (HCC) en pacientes que se han tratados previamente con sorafenib.
- 55 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) metastásico cuyos tumores son positivos para cinasa de linfoma anaplásico (ALK) o para ROS1 tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA.
- 60 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado para el tratamiento de melanoma metastásico o no resecable con una mutación BRAF V600E tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA.
- 65 En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado en combinación con trametinib para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no resecable con mutaciones BRAF V600E o V600K tal como se detectan mediante una prueba aprobada por la FDA.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado en combinación con trametinib, para el tratamiento de pacientes con melanoma con mutaciones BRAF V600E o V600K, tal como se detectan mediante una prueba aprobada por la FDA, e implicación de ganglio(s) linfático(s), tras una resección completa.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado en combinación con trametinib, para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) metastásico con mutación BRAF V600E tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA.

En una forma de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede estar indicado en combinación con trametinib, para el tratamiento de cáncer de tiroides anaplásico (ATC) localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E y sin opciones de tratamiento locorregional satisfactorias.

Otros ejemplos no limitantes de afecciones o enfermedades para las que se prescriben fármacos de sustrato de CYP3A4 incluyen cáncer, tal como cáncer de riñón primario, cáncer de hígado primario avanzado, carcinoma de tiroides avanzado resistente a yodo radiactivo, carcinoma de células renales y tumor estromal gastrointestinal resistente a imatinib.

Tal como se ha expuesto anteriormente, después de interrumpir el tratamiento con un inhibidor fuerte de CYP3A4 (incluido, pero sin limitación, el posaconazol), se acumula posaconazol en el cuerpo de los pacientes, y reduce o previene el metabolismo de los fármacos de sustrato de CYP3A4. Por lo tanto, los pacientes tratados previamente con posaconazol que se tratan concomitantemente con fármacos de sustrato de CYP3A4 pueden tener niveles en plasma del fármaco de sustrato de CYP3A4 que superan los niveles en plasma de un paciente por lo demás idéntico que no se ha tratado previamente con posaconazol. En el presente documento, en diversas formas de realización, se describen regímenes de tratamiento para fármacos de sustrato de CYP3A4 que son aplicables a pacientes que han recibido previamente dosis múltiples de un inhibidor fuerte de CYP3A4 (por ejemplo, posaconazol) durante un periodo de 2-21 días después de interrumpir el tratamiento con el inhibidor fuerte de CYP3A4. En algunas formas de realización, el régimen de tratamiento proporciona el tratamiento con, o la prescripción de, una dosis que es inferior a aproximadamente el 50% de la dosis de referencia del fármaco de sustrato de CYP3A4 durante un periodo de 2-21 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol. Tal como se utiliza en el presente documento, una dosis que es inferior al 50% de la dosis de referencia del inhibidor de CYP3A4 puede incluir cualquier cantidad del 0% (es decir, ninguna dosificación) a aproximadamente el 50% del inhibidor de CYP3A4 durante el periodo de 2-21 días. Por lo tanto, el régimen de tratamiento divulgado en el presente documento puede incluir, en algunas formas de realización, el tratamiento con una dosis reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4 durante aproximadamente 2-21 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol. Los procedimientos descritos en el presente documento pueden aplicarse a cualquier paciente que previamente tomaba posaconazol y que tenía una indicación susceptible de tratamiento con un fármaco de sustrato de CYP3A4, incluidos pacientes normales (metabolizadores no obesos y normales), pacientes obesos y metabolizadores deficientes o intermedios, o combinaciones de los mismos.

En formas de realización, después de interrumpir el tratamiento de posaconazol, se prescribe, o se trata con, el fármaco de sustrato de CYP3A4 a una dosis que es no superior a aproximadamente el 50% de una dosis de referencia (la dosis recomendada para el paciente en la etiqueta aprobada por la FDA para el fármaco de sustrato de CYP3A4), incluidas, por ejemplo, no superior a aproximadamente el 50%, no superior a aproximadamente el 49%, no superior a aproximadamente el 48%, no superior a aproximadamente el 47%, no superior a aproximadamente el 46%, no superior a aproximadamente el 45%, no superior a aproximadamente el 44%, no superior a aproximadamente el 43%, no superior a aproximadamente el 42%, no superior a aproximadamente el 41%, no superior a aproximadamente el 40%, no superior a aproximadamente el 39%, no superior a aproximadamente el 38%, no superior a aproximadamente el 37%, no superior a aproximadamente el 36%, no superior a aproximadamente el 35%, no superior a aproximadamente el 34%, no superior a aproximadamente el 33%, no superior a aproximadamente el 32%, no superior a aproximadamente el 31%, no superior a aproximadamente el 30%, no superior a aproximadamente el 29%, no superior a aproximadamente el 28%, no superior a aproximadamente el 27%, no superior a aproximadamente el 26%, no superior a aproximadamente el 25%, no superior a aproximadamente el 24%, no superior a aproximadamente el 23%, no superior a aproximadamente el 22%, no superior a aproximadamente el 21%, no superior a aproximadamente el 20%, no superior a aproximadamente el 19%, no superior a aproximadamente el 18%, no superior a aproximadamente el 17%, no superior a aproximadamente el 16%, no superior a aproximadamente el 15%, no superior a aproximadamente el 14%, no superior a aproximadamente el 13%, no superior a aproximadamente el 12%, no superior a aproximadamente el 11%, o no superior a aproximadamente el 10% de la dosis de referencia, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, durante 2-42 días después de la interrupción del régimen de posaconazol, por ejemplo, durante aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21 días, aproximadamente 22 días, aproximadamente 23, aproximadamente 24, aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, aproximadamente 30, aproximadamente 31 días, aproximadamente 32 días, aproximadamente 33, aproximadamente 34, aproximadamente 35, aproximadamente 36, aproximadamente 37, aproximadamente 38, aproximadamente 39, aproximadamente 40,

aproximadamente 41 días o aproximadamente 42 días, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos.

En otras formas de realización, puede prescribirse al paciente, o tratarse con, un fármaco de sustrato de CYP3A4 a una dosis que es inferior al 100% de una dosis de referencia (la dosis recomendada para el paciente en la etiqueta aprobada por la FDA para el fármaco de sustrato de CYP3A4), incluida, por ejemplo, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 55% o aproximadamente el 50% de la dosis de referencia, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, durante 2-42 días después de la interrupción del tratamiento con posaconazol, por ejemplo, durante aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21 días, aproximadamente 22 días, aproximadamente 23, aproximadamente 24, aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, aproximadamente 30, aproximadamente 31 días, aproximadamente 32 días, aproximadamente 36, aproximadamente 37, aproximadamente 38, aproximadamente 39, aproximadamente 40, aproximadamente 41 días o aproximadamente 42 días, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos.

Además de proporcionar procedimientos para tratar o prescribir el tratamiento para pacientes "normales" (por ejemplo, metabolizadores de CYP3A4 no obesos y normales), la presente divulgación también proporciona procedimientos para tratar, o prescribir el tratamiento para, pacientes con al menos una de las características fisiológicas descritas en el presente documento, que se habían tratado con múltiples dosis de posaconazol, con un fármaco de sustrato de CYP3A4. El tratamiento con el fármaco de sustrato de CYP3A4 se realiza o se prescribe a una dosis reducida (por ejemplo, cualquier cantidad inferior al 100% de una dosis de referencia, incluida, pero sin limitación, aproximadamente 1/3, aproximadamente 1/2, aproximadamente 2/3, etc. de una dosis de referencia) durante un periodo de tiempo después de que el tratamiento con posaconazol se interrumpa tal como se describe en el presente documento. Las características fisiológicas de tales pacientes incluyen función enzimática hepática reducida, función enzimática de CYP3A4 específicamente reducida (tales pacientes se caracterizan en la técnica como metabolizadores CYP3A4 intermedios o deficientes), y/o un estado de peso o grasa corporal caracterizado de forma diversa tal como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, los pacientes pueden tener diversas características de estado de grasa corporal. El término "estado de grasa corporal", "características de grasa corporal", "estado de obesidad", "características de obesidad" u otras derivaciones o variaciones de los mismos se refieren a al menos siete características (IMC, % de PCI, tamaño de cintura, % de grasa corporal, % de grasa androide, % de grasa ginoide y grasa corporal total) tal como se describen en el presente documento. En algunas formas de realización, el estado de grasa corporal puede denominarse obesidad, y los pacientes pueden denominarse obesos o pacientes obesos.

Tal como se describe en el presente documento, los presentes solicitantes han descubierto que determinadas clases de pacientes, es decir, pacientes que tienen las características fisiológicas particulares descritas en el presente documento tales como grasa corporal y estado de peso y/o estado de enzima metabolizante hepática, después de interrumpir el tratamiento con posaconazol, pueden tener niveles plasmáticos sustancialmente más altos de posaconazol y/o mostrar semividas de eliminación ($t_{1/2}$) sustancialmente más largas de posaconazol que los conocidos o contemplados previamente, por ejemplo, en la etiqueta de NOXAFIL®, y por lo tanto requieren un ajuste (reducción) de la dosis del fármaco de sustrato de CYP3A4 durante un periodo de tiempo después de interrumpir el tratamiento con posaconazol, tal como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, la duración del periodo de ajuste de la dosis, o el grado de ajuste de la dosis es superior al periodo/cantidad de reducción de la dosis correspondiente en comparación con los considerados pacientes "normales". Estas clases de pacientes que muestran niveles plasmáticos sustancialmente superiores de posaconazol, y/o muestran semividas de eliminación ($t_{1/2}$) sustancialmente más largas de posaconazol en comparación con el nivel esperado (por ejemplo, tal como se especifica en las recomendaciones de la etiqueta de NOXAFIL®), o que requieren un tiempo de ajuste de la dosis más largo, o nivel de ajuste de la dosis, incluyen pacientes obesos que muestran uno o más de, por ejemplo, un IMC de al menos aproximadamente el 35, % de PCI de al menos aproximadamente el 150%, tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas, % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40%, % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 40%, % de grasa corporal ginoide superior a aproximadamente el 40%, una grasa corporal total superior a aproximadamente 40 kg, opcionalmente en combinación con función hepática deteriorada, por ejemplo, metabolizadores de CYP3A4 intermedios o deficientes. Alternativamente, los pacientes que no son obesos (por ejemplo, tienen cualquiera de las diversas medidas del estado de grasa corporal descritas en el presente documento que no se consideran indicativas de obesidad, tales como un BMI inferior a aproximadamente 35, % de PCI inferior a aproximadamente el 150%, tamaño de cintura inferior a aproximadamente 42 pulgadas, % de grasa corporal inferior a aproximadamente el 40%, % de grasa corporal androide inferior a aproximadamente el 40%, % de grasa corporal ginoide inferior a aproximadamente 40%, o grasa corporal total inferior a aproximadamente 40 kg) pero tienen función metabólica hepática deteriorada, por ejemplo, se consideran metabolizadores de CYP3A4 intermedios o deficientes, también se ha encontrado por los presentes solicitantes que tienen niveles plasmáticos de posaconazol en estado estacionario sustancialmente superiores, y/o muestran semividas de eliminación ($t_{1/2}$) sustancialmente más largas de posaconazol en comparación con los esperados en pacientes "normales", es decir, pacientes que no muestran las características fisiológicas específicas descritas en el presente documento, o tal como se especifica en las recomendaciones de la etiqueta de NOXAFIL®, también puede requerir tratamiento con una dosis

reducida (tal como se describe en el presente documento) con respecto a la dosis de referencia del fármaco de sustrato de CYP3A4 con el fin de minimizar o evitar efectos adversos tales como prolongación de QTc u otros efectos secundarios del fármaco de sustrato de CYP3A4 que los que se han reconocido hasta la fecha en la técnica. Convencionalmente, no se ha reconocido que tal distinción entre pacientes que tienen dichas características fisiológicas requiera periodos de tiempo durante los cuales un paciente se trata con, o se prescribe para su tratamiento, una dosis de referencia reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4 después de interrumpir la administración de posaconazol, ya que los efectos de tales características fisiológicas en niveles plasmáticos en estado estacionario de posaconazol y/o semivida de eliminación no se conocían previamente.

Cada individuo puede tener diferentes niveles de actividad de las isozimas CYP450 que metabolizan fármacos. Las categorizaciones de los metabolizadores pueden incluir, pero sin limitación, heterogeneidad alélica en el gen de las isozimas CYP450. Por ejemplo, el gen CYP3A4 puede tener heterogeneidad alélica y la expresión del alelo CYP3A4*22 puede utilizarse para clasificar individuos como expresores reducidos de CYP3A4 (es decir, individuos que poseen un alelo CYP3A4*22) y expresores normales de CYP3A4 (es decir, individuos que no poseen ningún alelo CYP3A4*22).

En algunas formas de realización, la clase de pacientes tratados mediante los procedimientos de la presente divulgación tiene un índice de masa corporal (IMC; expresado en unidades de kg/m², a menos que se especifique lo contrario) inferior a aproximadamente 25, por ejemplo, aproximadamente 24,5, aproximadamente 24, aproximadamente 23,5, aproximadamente 23, aproximadamente 22,5, aproximadamente 22, aproximadamente 21,5, aproximadamente 21, aproximadamente 20,5, aproximadamente 20, aproximadamente 19,5, aproximadamente 19, o aproximadamente 18,5 o inferior, incluidos todos los valores e intervalos entre los mismos.

En algunas formas de realización, la clase de pacientes tratados mediante los procedimientos de la presente divulgación tiene un índice de masa corporal (IMC; expresado en unidades de kg/m², a menos que se especifique lo contrario) de al menos aproximadamente 25, al menos aproximadamente 26, al menos aproximadamente 27, al menos aproximadamente 28, al menos aproximadamente 29, al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 31, al menos aproximadamente 32, al menos aproximadamente 33, al menos aproximadamente 34, al menos aproximadamente 35, al menos aproximadamente 36, al menos aproximadamente 37, al menos aproximadamente 38, al menos aproximadamente 39, al menos aproximadamente 40, al menos aproximadamente 41, al menos aproximadamente 42, al menos aproximadamente 43, al menos aproximadamente 44, al menos aproximadamente 45, al menos aproximadamente 46, al menos aproximadamente 47, al menos aproximadamente 48, al menos aproximadamente 49, al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 51, al menos aproximadamente 52, al menos aproximadamente 53, al menos aproximadamente 54, al menos aproximadamente 55, al menos aproximadamente 56, al menos aproximadamente 57, al menos aproximadamente 58, al menos aproximadamente 59, al menos aproximadamente 60, al menos aproximadamente 61, al menos aproximadamente 62, al menos aproximadamente 63, al menos aproximadamente 64, al menos aproximadamente 65, al menos aproximadamente 66, al menos aproximadamente 67, al menos aproximadamente 68, al menos aproximadamente 69, al menos aproximadamente 70, al menos aproximadamente 71, al menos aproximadamente 72, al menos aproximadamente 73, al menos aproximadamente 74, al menos aproximadamente 75, al menos aproximadamente 76, al menos aproximadamente 77, al menos aproximadamente 78, al menos aproximadamente 79, al menos aproximadamente 80, al menos aproximadamente 81, al menos aproximadamente 82, al menos aproximadamente 83, al menos aproximadamente 84, al menos aproximadamente 85, al menos aproximadamente 86, al menos aproximadamente 87, al menos aproximadamente 88, al menos aproximadamente 89, al menos aproximadamente 90, al menos aproximadamente 91, al menos aproximadamente 92, al menos aproximadamente 93, al menos aproximadamente 94, al menos aproximadamente 95, al menos aproximadamente 96, al menos aproximadamente 97, al menos aproximadamente 98, al menos aproximadamente 99, al menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 101, al menos aproximadamente 102, al menos aproximadamente 103, al menos aproximadamente 104, al menos aproximadamente 105, al menos aproximadamente 106, al menos aproximadamente 107, al menos aproximadamente 108, al menos aproximadamente 109, al menos aproximadamente 110, al menos aproximadamente 111, al menos aproximadamente 112, al menos aproximadamente 113, al menos aproximadamente 114, al menos aproximadamente 115, al menos aproximadamente 116, al menos aproximadamente 117, al menos aproximadamente 118, al menos aproximadamente 119, al menos aproximadamente 120, al menos aproximadamente 121, al menos aproximadamente 122, al menos aproximadamente 123, al menos aproximadamente 124, al menos aproximadamente 125, al menos aproximadamente 126, al menos aproximadamente 127, al menos aproximadamente 128, al menos aproximadamente 129, al menos aproximadamente 130, al menos aproximadamente 131, al menos aproximadamente 132, al menos aproximadamente 133, al menos aproximadamente 134, al menos aproximadamente 135, al menos aproximadamente 136, al menos aproximadamente 137, al menos aproximadamente 138, al menos aproximadamente 139, al menos aproximadamente 140, al menos aproximadamente 141, al menos aproximadamente 142, al menos aproximadamente 143, al menos aproximadamente 144, al menos aproximadamente 145, al menos aproximadamente 146, al menos aproximadamente 147, al menos aproximadamente 148, al menos aproximadamente 149, al menos aproximadamente 150, al menos aproximadamente 151, al menos aproximadamente 152, al menos aproximadamente 153, al menos aproximadamente 154, al menos aproximadamente 155, al menos aproximadamente 156, al menos aproximadamente 157, al menos aproximadamente 158, al menos aproximadamente 159, al menos aproximadamente 160, al menos aproximadamente 161, al menos aproximadamente 162, al menos aproximadamente 163, al menos aproximadamente 164, al menos aproximadamente 165, al menos aproximadamente 166, al menos aproximadamente 167, al menos

aproximadamente 168, al menos aproximadamente 169, al menos aproximadamente 170, al menos aproximadamente 171, al menos aproximadamente 172, al menos aproximadamente 173, al menos aproximadamente 174, al menos aproximadamente 175, al menos aproximadamente 176, al menos aproximadamente 177, al menos aproximadamente 178, al menos aproximadamente 179, al menos aproximadamente 180, al menos aproximadamente 181, al menos aproximadamente 182, al menos aproximadamente 183, al menos aproximadamente 184, al menos aproximadamente 185, al menos aproximadamente 186, al menos aproximadamente 187, al menos aproximadamente 188, al menos aproximadamente 189, al menos aproximadamente 190, al menos aproximadamente 191, al menos aproximadamente 192, al menos aproximadamente 193, al menos aproximadamente 194, al menos aproximadamente 195, al menos aproximadamente 196, al menos aproximadamente 197, al menos aproximadamente 198, al menos aproximadamente 199, al menos aproximadamente 200, al menos aproximadamente 201, al menos aproximadamente 202, al menos aproximadamente 203, al menos aproximadamente 204, al menos aproximadamente 205, al menos aproximadamente 206, al menos aproximadamente 207, al menos aproximadamente 208, al menos aproximadamente 209 o al menos aproximadamente 210, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y cualquier IMC descrito en el presente documento. En una forma de realización, el paciente tiene un índice de masa corporal (IMC) de al menos aproximadamente 35. En otra forma de realización, el paciente tiene un índice de masa corporal (IMC) de al menos aproximadamente 40. En otra forma de realización, el paciente tiene un índice de masa corporal (IMC) de al menos 50.

En algunas formas de realización, un paciente tratado según los procedimientos de la presente invención tiene un IMC de al menos aproximadamente 25 a al menos aproximadamente 29,9, al menos aproximadamente 25,5 a al menos aproximadamente 29, al menos aproximadamente 26 a al menos aproximadamente 28,5, al menos aproximadamente 26,5 a al menos aproximadamente 28, o al menos aproximadamente 27 a al menos aproximadamente 27,5, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y puede denominarse paciente con sobrepeso o preobeso. En algunas formas de realización, un paciente con un IMC de al menos aproximadamente 30 a al menos aproximadamente 34,9, al menos aproximadamente 30,5 a al menos aproximadamente 34, al menos aproximadamente 31 a al menos aproximadamente 33,5, al menos aproximadamente 31,5 a al menos aproximadamente 33, o al menos aproximadamente 32 a al menos aproximadamente 32,5, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, puede considerarse obeso. En algunas formas de realización, un paciente con un IMC de al menos aproximadamente 35 a al menos aproximadamente 39,9, al menos aproximadamente 35,5 a al menos aproximadamente 39, al menos aproximadamente 36 a al menos aproximadamente 38,5, al menos aproximadamente 36,5 a al menos aproximadamente 38, o al menos aproximadamente 37 a al menos aproximadamente 37,5, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y cualquier IMC descrito en el presente documento, puede considerarse obeso. En otras formas de realización, un paciente tratado mediante los procedimientos de la presente divulgación tiene un IMC de al menos aproximadamente 35 o superior, 40 o superior, 50 o superior, 60 o superior, 70 o superior, 80 o superior, 90 o superior, 100 o superior, 110 o superior, 120 o superior, 130 o superior, 140 o superior, 150 o superior, 160 o superior, 170 o superior, 180 o superior, 190 o superior, 200 o superior, o 210 o superior, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos.

En algunas formas de realización, el paciente tratado según los procedimientos de la presente divulgación es un niño o un adolescente con un IMC de al menos aproximadamente el 85º percentil a al menos aproximadamente el 95º percentil, al menos aproximadamente el 86º percentil a al menos aproximadamente el 94º percentil, al menos aproximadamente el 87º percentil a al menos aproximadamente el 93º percentil, al menos aproximadamente el 88º percentil a al menos aproximadamente el 92º percentil, al menos aproximadamente el 89º percentil a al menos aproximadamente el 90º percentil, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, puede considerarse con sobrepeso o preobeso. En algunas formas de realización, el paciente es un paciente con un IMC de al menos aproximadamente el 95º percentil, al menos aproximadamente el 96º percentil, al menos aproximadamente el 97º percentil, al menos aproximadamente el 98º percentil, al menos aproximadamente el 99º percentil, o al menos aproximadamente el 100º percentil, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y cualquier percentil del IMC descrito en el presente documento, y puede considerarse obeso. En una forma de realización, el paciente tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 19 años de edad o de aproximadamente 7 a aproximadamente 18 años de edad.

En algunas formas de realización, el paciente tratado según los procedimientos de la presente divulgación es una paciente femenina en el primer trimestre al tercer trimestre de un embarazo y tiene un IMC de al menos 25 a al menos aproximadamente 29,9, al menos aproximadamente 25,5 a al menos aproximadamente 29, al menos aproximadamente 26 a al menos aproximadamente 28,5, al menos aproximadamente 26,5 a al menos aproximadamente 28, o de al menos aproximadamente 27 a al menos aproximadamente 27,5, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y puede considerarse una paciente con sobrepeso o preobesa. En algunas formas de realización, el paciente es una paciente femenina en el primer trimestre al tercer trimestre de un embarazo y tiene un IMC de al menos aproximadamente 30 a al menos aproximadamente 34,9, al menos aproximadamente 30,5 a al menos aproximadamente 34, al menos aproximadamente 31 a al menos aproximadamente 33,5, al menos aproximadamente 31,5 a al menos aproximadamente 33, o de al menos aproximadamente 32 a al menos aproximadamente 32,5, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y puede considerarse obesa. En algunas formas de realización, el paciente tratado según los procedimientos de la presente invención es una paciente femenina en el primer trimestre al tercer trimestre de un embarazo y tiene un IMC de al menos aproximadamente 35 a al menos aproximadamente 39,9, al menos aproximadamente 35,5 a al menos

aproximadamente 39, al menos aproximadamente 36 a al menos aproximadamente 38,5, al menos aproximadamente 36,5 a al menos aproximadamente 38, al menos aproximadamente 37 a al menos aproximadamente 37,5, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y puede considerarse gravemente obesa.

- 5 En algunas formas de realización, los procedimientos para calcular el IMC pueden incluir, pero sin limitación, peso corporal en kilogramos / (altura en metros)², peso corporal en libras/ (altura en pulgadas)²] x 703, y similares.

En algunas formas de realización, el paciente tratado según los procedimientos de la presente divulgación puede describirse alternativamente como uno que tiene un % de peso corporal ideal (% de PCI) de al menos

10 aproximadamente el 110%, al menos aproximadamente el 110%, al menos aproximadamente el 111%, al menos aproximadamente el 112%, al menos aproximadamente el 113%, al menos aproximadamente el 114%, al menos aproximadamente el 115%, al menos aproximadamente el 116%, al menos aproximadamente el 117%, al menos aproximadamente el 118%, al menos aproximadamente el 119%, al menos aproximadamente el 120%, al menos aproximadamente el 121%, al menos aproximadamente el 122%, al menos aproximadamente el 123%, al menos

15 aproximadamente el 124%, al menos aproximadamente el 125%, al menos aproximadamente el 126%, al menos aproximadamente el 127%, al menos aproximadamente el 128%, al menos aproximadamente el 129%, al menos aproximadamente el 130%, al menos aproximadamente el 131%, al menos aproximadamente el 132%, al menos aproximadamente el 133%, al menos aproximadamente el 134%, al menos aproximadamente el 135%, al menos aproximadamente el 136%, al menos aproximadamente el 137%, al menos aproximadamente el 138%, al menos

20 aproximadamente el 139%, al menos aproximadamente el 140%, al menos aproximadamente el 141%, al menos aproximadamente el 142%, al menos aproximadamente el 143%, al menos aproximadamente el 144%, al menos aproximadamente el 145%, al menos aproximadamente el 146%, al menos aproximadamente el 147%, al menos aproximadamente el 148%, al menos aproximadamente el 149%, al menos aproximadamente el 150%, al menos aproximadamente el 151%, al menos aproximadamente el 152%, al menos aproximadamente el 153%, al menos

25 aproximadamente el 154%, al menos aproximadamente el 155%, al menos aproximadamente el 156%, al menos aproximadamente el 157%, al menos aproximadamente el 158%, al menos aproximadamente el 159%, al menos aproximadamente el 160%, al menos aproximadamente el 161%, al menos aproximadamente el 162%, al menos aproximadamente el 163%, al menos aproximadamente el 164%, al menos aproximadamente el 165%, al menos aproximadamente el 166%, al menos aproximadamente el 167%, al menos aproximadamente el 168%, al menos

30 aproximadamente el 169%, al menos aproximadamente el 170%, al menos aproximadamente el 171%, al menos aproximadamente el 172%, al menos aproximadamente el 173%, al menos aproximadamente el 174%, al menos aproximadamente el 175%, al menos aproximadamente el 176%, al menos aproximadamente el 177%, al menos aproximadamente el 178%, al menos aproximadamente el 179%, al menos aproximadamente el 180%, al menos aproximadamente el 181%, al menos aproximadamente el 182%, al menos aproximadamente el 183%, al menos

35 aproximadamente el 184%, al menos aproximadamente el 185%, al menos aproximadamente el 186%, al menos aproximadamente el 187%, al menos aproximadamente el 188%, al menos aproximadamente el 189%, al menos aproximadamente el 190%, al menos aproximadamente el 191%, al menos aproximadamente el 192%, al menos aproximadamente el 193%, al menos aproximadamente el 194%, al menos aproximadamente el 195%, al menos aproximadamente el 196%, al menos aproximadamente el 197%, al menos aproximadamente el 198%, al menos

40 aproximadamente el 199%, al menos aproximadamente el 200%, al menos aproximadamente el 201%, al menos aproximadamente el 202%, al menos aproximadamente el 203%, al menos aproximadamente el 204%, al menos aproximadamente el 205%, al menos aproximadamente el 206%, al menos aproximadamente el 207%, al menos aproximadamente el 208%, al menos aproximadamente el 209%, al menos aproximadamente el 210%, al menos aproximadamente el 211%, al menos aproximadamente el 212%, al menos aproximadamente el 213%, al menos

45 aproximadamente el 214%, al menos aproximadamente el 215%, al menos aproximadamente el 216%, al menos aproximadamente el 217%, al menos aproximadamente el 218%, al menos aproximadamente el 219%, al menos aproximadamente el 220%, al menos aproximadamente el 221%, al menos aproximadamente el 222%, al menos aproximadamente el 223%, al menos aproximadamente el 224%, al menos aproximadamente el 225%, al menos aproximadamente el 226%, al menos aproximadamente el 227%, al menos aproximadamente el 228%, al menos

50 aproximadamente el 229%, al menos aproximadamente el 230%, al menos aproximadamente el 231%, al menos aproximadamente el 232%, al menos aproximadamente el 233%, al menos aproximadamente el 234%, al menos aproximadamente el 235%, al menos aproximadamente el 236%, al menos aproximadamente el 237%, al menos aproximadamente el 238%, al menos aproximadamente el 239%, al menos aproximadamente el 240%, al menos aproximadamente el 241%, al menos aproximadamente el 242%, al menos aproximadamente el 243%, al menos

55 aproximadamente el 244%, al menos aproximadamente el 245%, al menos aproximadamente el 246%, al menos aproximadamente el 247%, al menos aproximadamente el 248%, al menos aproximadamente el 249%, al menos aproximadamente el 250%, al menos aproximadamente el 251%, al menos aproximadamente el 252%, al menos aproximadamente el 253%, al menos aproximadamente el 254%, al menos aproximadamente el 255%, al menos aproximadamente el 256%, al menos aproximadamente el 257%, al menos aproximadamente el 258%, al menos

60 aproximadamente el 259%, al menos aproximadamente el 260%, al menos aproximadamente el 261%, al menos aproximadamente el 262%, al menos aproximadamente el 263%, al menos aproximadamente el 264%, al menos aproximadamente el 265%, al menos aproximadamente el 266%, al menos aproximadamente el 267%, al menos aproximadamente el 268%, al menos aproximadamente el 269%, al menos aproximadamente el 270%, al menos aproximadamente el 271%, al menos aproximadamente el 272%, al menos aproximadamente el 273%, al menos

65 aproximadamente el 274%, al menos aproximadamente el 275%, al menos aproximadamente el 276%, al menos aproximadamente el 277%, al menos aproximadamente el 278%, al menos aproximadamente el 279%, o al menos

aproximadamente el 280%, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y cualquier % de peso corporal ideal descrito en el presente documento. En una forma de realización, el paciente tiene un % de peso corporal ideal (PCI) de al menos aproximadamente el 150%. En una forma de realización, el paciente tiene un % de peso corporal ideal (PCI) de al menos aproximadamente el 250%. En otras formas de realización, el paciente tiene un % de PCI de al menos el 150% y puede considerarse obeso.

En algunas formas de realización, el paciente tratado según la presente divulgación puede describirse alternativamente como uno que tiene un tamaño de cintura o circunferencia de cintura superior a aproximadamente 32, superior a aproximadamente 33, superior a aproximadamente 34, superior a aproximadamente 35 pulgadas, superior a aproximadamente 36, superior a aproximadamente 37, superior a aproximadamente 38, superior a aproximadamente 39, superior a aproximadamente 40, superior a aproximadamente 41, superior a aproximadamente 42, superior a aproximadamente 43, superior a aproximadamente 44, superior a aproximadamente 45, superior a aproximadamente 46, superior a aproximadamente 47, superior a aproximadamente 48, superior a aproximadamente 49, superior a aproximadamente 50, superior a aproximadamente 51, superior a aproximadamente 52, superior a aproximadamente 53, superior a aproximadamente 54, superior a aproximadamente 55, superior a aproximadamente 56, superior a aproximadamente 57, superior a aproximadamente 58, superior a aproximadamente 59, superior a aproximadamente 60 pulgadas, superior a aproximadamente 61 pulgadas, superior a aproximadamente 62 pulgadas, superior a aproximadamente 63 pulgadas, superior a aproximadamente 64 pulgadas, superior a aproximadamente 65 pulgadas, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y cualquier tamaño o circunferencia de cintura descrito en el presente documento. En una forma de realización, un paciente que tiene un tamaño o circunferencia de cintura de cintura de aproximadamente 42 pulgadas puede considerarse obeso. En otra forma de realización, el paciente tiene un tamaño o circunferencia de cintura superior a aproximadamente 48 pulgadas. En otra forma de realización, el paciente tiene una cintura o circunferencia de cintura de al menos 42 pulgadas.

En algunas formas de realización, el paciente tratado según los procedimientos de la presente divulgación puede describirse alternativamente como uno que tiene un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 20%, superior a aproximadamente el 21%, superior a aproximadamente el 22%, superior a aproximadamente el 23%, superior a aproximadamente el 24%, superior a aproximadamente el 25%, superior a aproximadamente el 26%, superior a aproximadamente el 27%, superior a aproximadamente el 28%, superior a aproximadamente el 29%, superior a aproximadamente el 30%, superior a aproximadamente el 31%, superior a aproximadamente el 32%, superior a aproximadamente el 33%, superior a aproximadamente el 34%, superior a aproximadamente el 35%, superior a aproximadamente el 36%, superior a aproximadamente el 37%, superior a aproximadamente el 38%, superior a aproximadamente el 39%, superior a aproximadamente el 40%, superior a aproximadamente el 41%, superior a aproximadamente el 42%, superior a aproximadamente el 43%, superior a aproximadamente el 44%, superior a aproximadamente el 45%, superior a aproximadamente el 46%, superior a aproximadamente el 47%, superior a aproximadamente el 48%, superior a aproximadamente el 49%, o superior a aproximadamente el 50%, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y cualquier % de grasa corporal descrito en el presente documento. En una forma de realización, el paciente tiene un % de grasa corporal superior al aproximadamente el 40%. En una forma de realización, el paciente tiene un % de grasa corporal de al menos aproximadamente el 50%. En otra forma de realización, un paciente que tiene un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40% puede considerarse obeso. En algunas formas de realización, los procedimientos para calcular el % de grasa corporal pueden incluir, pero sin limitación, la grasa corporal total expresada como un porcentaje del peso corporal total. Se pueden usar otros patrones para la obesidad. Por ejemplo, el American Council on Exercise sugiere que un porcentaje "medio" de grasa corporal para mujeres es aproximadamente el 25-31%, y para hombres, aproximadamente el 18-24%, y para mujeres obesas, aproximadamente el 32% y superior, y hombres obesos, aproximadamente el 25% y superior.

En otras formas de realización, el paciente puede describirse alternativamente como uno que tiene un % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 30%, superior a aproximadamente el 31%, superior a aproximadamente el 32%, superior a aproximadamente el 33%, superior a aproximadamente el 34%, superior a aproximadamente el 35%, superior a aproximadamente el 36%, superior a aproximadamente el 37%, superior a aproximadamente el 38%, superior a aproximadamente el 39%, superior a aproximadamente el 40%, superior a aproximadamente el 41%, superior a aproximadamente el 42%, superior a aproximadamente el 43%, superior a aproximadamente el 44%, superior a aproximadamente el 45%, superior a aproximadamente el 46%, superior a aproximadamente el 47%, superior a aproximadamente el 48%, superior a aproximadamente el 49%, superior a aproximadamente el 50%, superior a aproximadamente el 51%, superior a aproximadamente el 52%, superior a aproximadamente el 53%, superior a aproximadamente el 54%, superior a aproximadamente el 55%, superior a aproximadamente el 56%, superior a aproximadamente el 57%, superior a aproximadamente el 58%, superior a aproximadamente el 59%, superior a aproximadamente el 60%, superior a aproximadamente el 61%, superior a aproximadamente el 62%, superior a aproximadamente el 63%, superior a aproximadamente el 64%, superior a aproximadamente el 65%, superior a aproximadamente el 66%, superior a aproximadamente el 67%, superior a aproximadamente el 68%, superior a aproximadamente el 69%, superior a aproximadamente el 70%, superior a aproximadamente el 71%, superior a aproximadamente el 72%, superior a aproximadamente el 73%, superior a aproximadamente el 74%, superior a aproximadamente el 75%, superior a aproximadamente el 76%, superior a aproximadamente el 77%, superior a aproximadamente el 78%, superior a aproximadamente el 79%, o superior a aproximadamente el 80%, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y cualquier % de grasa corporal androide descrito en el presente documento. En una forma de realización, un paciente que tiene un % de

- aproximadamente 77 kg, superior a aproximadamente 78 kg, superior a aproximadamente 79 kg, superior a aproximadamente 80 kg, superior a aproximadamente 81 kg, superior a aproximadamente 82 kg, superior a aproximadamente 83 kg, superior a aproximadamente 84 kg, superior a aproximadamente 85 kg, superior a aproximadamente 86 kg, superior a aproximadamente 87 kg, superior a aproximadamente 88 kg, superior a aproximadamente 89 kg, superior a aproximadamente 90 kg, superior a aproximadamente 91 kg, superior a aproximadamente 92 kg, superior a aproximadamente 93 kg, superior a aproximadamente 94 kg, superior a aproximadamente 95 kg, superior a aproximadamente 96 kg, superior a aproximadamente 97 kg, superior a aproximadamente 98 kg, superior a aproximadamente 99 kg, superior a aproximadamente 100 kg, al menos 101 kg, al menos 102 kg, al menos 103 kg, al menos 104 kg, al menos 105 kg, al menos 106 kg, al menos 107 kg, al menos 108 kg, al menos 109 kg, o al menos 110 kg, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos, y cualquier grasa corporal total descrita en el presente documento. En una forma de realización, un paciente que tiene una grasa corporal total superior a aproximadamente 40 kg puede considerarse obeso. En una forma de realización, un paciente que tiene una grasa corporal total superior a aproximadamente 50 kg puede considerarse obeso.
- En otras formas de realización, el estado de obesidad de los pacientes tratados con los procedimientos de la presente divulgación puede medirse mediante la relación de cintura a cadera. En otras formas de realización, el estado de obesidad de los pacientes puede medirse mediante el grosor del pliegue cutáneo. En otras formas de realización, el estado de obesidad de los pacientes puede medirse por impedancia bioeléctrica. En otras formas de realización, el estado de obesidad de los pacientes puede medirse mediante pesado subacuático o densitometría. En otras formas de realización, el estado de obesidad de los pacientes puede medirse por pletismografía de desplazamiento de aire. En otras formas de realización, el estado de obesidad de los pacientes puede medirse mediante un procedimiento de dilución o hidrometría. En otras formas de realización, el estado de obesidad de los pacientes puede medirse mediante absorciometría de rayos X de energía dual. En otras formas de realización, el estado de obesidad de los pacientes puede medirse mediante tomografía computarizada y obtención de imágenes por resonancia magnética. En algunas formas de realización, el estado de obesidad puede definirse mediante, pero sin limitación, la adopción de patrones clínicos, patrones convencionales y/o los patrones publicados por la Organización Mundial de la Salud y el Centro de Control de Enfermedades (CDC) cuando se usan los procedimientos descritos en el presente documento. Por ejemplo, la OMS define a una persona obesa como una persona con un IMC de 30 o superior, una persona con sobrepeso es una con un IMC igual o superior a 25 (e inferior a 30). De manera similar, el CDC define normal como un IMC de 18,5 a menos de 25, de 25,0 a menos de 30 como sobrepeso, y de 30,0 o superior como obeso. El CDC subdivide adicionalmente la obesidad en 3 clases: Clase 1, un IMC de 30 a menos de 35; Clase 2, un IMC de 35 a menos de 40; y Clase 3, como un IMC de 40 o superior. El CDC se refiere a veces a la obesidad de Clase 3 como obesidad "extrema" o "grave".
- En algunas formas de realización, el paciente tratado mediante los procedimientos de la presente divulgación puede caracterizarse por dos o más de las características fisiológicas descritas en el presente documento. Por ejemplo, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35 y puede tener un % de PCI de al menos el 150%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35 y puede tener un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35 y puede tener un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35 y puede tener un % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35 y puede tener un % de grasa corporal ginoide superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35 y puede tener una grasa corporal total superior a aproximadamente 40 kg. En otras diversas formas de realización, el paciente puede tener cualquier combinación de dos o más de cualquiera de los parámetros fisiológicos específicos descritos en el presente documento.
- En algunas formas de realización, el paciente puede tener tres o más de los parámetros fisiológicos descritos en el presente documento, por ejemplo, un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150% y un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150% y un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150% y un % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150% y un % de grasa corporal ginoide superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150%, y una grasa corporal total superior a aproximadamente 40 kg. En otras diversas formas de realización, el paciente puede tener cualquier combinación de tres o más de cualquiera de los parámetros fisiológicos específicos descritos en el presente documento.
- En algunas formas de realización, el paciente puede tener cuatro o más de los parámetros fisiológicos descritos en el presente documento, por ejemplo, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150%, un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas y un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150%, un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42

pulgadas, y un % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150%, un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas y un % de grasa corporal ginoide superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150%, un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas, y una grasa corporal total superior a aproximadamente 43 kg. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150%, un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas, un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40% y un % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150%, un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas, un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40% y un % de grasa corporal ginoide superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150%, un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas, un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40% y una grasa corporal total superior a aproximadamente 40 kg. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150%, un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas, un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40%, un % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 40%, un % de grasa corporal ginoide superior a aproximadamente el 40%, y una grasa corporal total superior a aproximadamente 40 kg. En una forma de realización, el paciente que tiene un IMC de al menos aproximadamente 35, un % de PCI de al menos el 150%, un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas, y un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40%, un % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 40%, un % de grasa corporal ginoide superior a aproximadamente el 40%, y una grasa corporal total superior a aproximadamente 40 kg. En diversas otras formas de realización, el paciente puede tener cualquier combinación de cualquiera o todos los parámetros fisiológicos específicos descritos en el presente documento.

En algunas formas de realización, el paciente puede tener un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas, un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40% y un % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas, un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40% y un % de grasa corporal ginoide superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas, un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40% y una grasa corporal total superior a aproximadamente 40 kg.

En algunas formas de realización, el paciente puede tener un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40%, un % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 40% y un % de grasa corporal ginoide superior a aproximadamente el 40%. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40%, un % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 40% y una grasa corporal total superior a aproximadamente 40 kg. En algunas formas de realización, el paciente puede tener un % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40%, un % de grasa corporal ginoide superior a aproximadamente el 40% y una grasa corporal total superior a aproximadamente 40 kg. En algunas formas de realización, un % de grasa corporal androide superior a aproximadamente el 40% y un % de grasa corporal ginoide superior a aproximadamente el 40% y una grasa corporal total superior a aproximadamente 43 kg. En algunas formas de realización, el paciente puede tener cualquier combinación de características de obesidad descritas en el presente documento.

En algunas formas de realización, los pacientes con al menos una de las características de obesidad descritas en el presente documento pueden ser un metabolizador CYP3A4 intermedio. En otras formas de realización, los pacientes con al menos una de las características de obesidad descritas en el presente documento pueden ser un metabolizador de CYP3A4 deficiente. En algunas formas de realización, los pacientes con al menos una de las características de obesidad descritas en el presente documento pueden ser un metabolizador de CYP3A4 extensivo. En otras formas de realización más, el paciente no es obeso, por ejemplo, puede tener un peso normal, y ser un metabolizador de CYP3A4 intermedio o deficiente.

Alternativamente, en algunas formas de realización, el genotipo CYP3A4 puede analizarse usando análisis de variantes dirigidas. En algunas formas de realización, el genotipo CYP3A4 puede analizarse usando análisis de secuencia de exones seleccionados.

En diversas formas de realización, la presente divulgación también proporciona procedimientos para tratar pacientes tratados previamente con posaconazol con un fármaco de sustrato de CYP3A4 que está contraindicado para su uso concomitante con un inhibidor fuerte de CYP3A4, tal como posaconazol, en los que el fármaco de sustrato de CYP3A4 mantiene un AUC que es no superior a aproximadamente el 3000% de un AUC basal normal (tal como se ha definido anteriormente) del fármaco de sustrato de CYP3A4, por ejemplo, no superior a aproximadamente el 2950%, no superior a aproximadamente el 2900%, no superior a aproximadamente el 2850%, no superior a aproximadamente el 2800%, no superior a aproximadamente el 2750%, no superior a aproximadamente el 2700%, no superior a aproximadamente el 2650%, no superior a aproximadamente el 2600%, no superior a aproximadamente el 2550%, no superior a aproximadamente el 2500%, no superior a aproximadamente el 2450%, no superior a aproximadamente el 2400%, no superior a aproximadamente el 2350%, no superior a aproximadamente el 2300%, no superior a

aproximadamente el 2250%, no superior a aproximadamente el 2200%, no superior a aproximadamente el 2150%, no superior a aproximadamente el 2100%, no superior a aproximadamente el 2050%, no superior a aproximadamente el 2000%, no superior a aproximadamente el 2050%, no superior a aproximadamente el 2000%, no superior a aproximadamente el 2250%, no superior a aproximadamente el 1800%, no superior a aproximadamente el 1750%, no superior a aproximadamente el 1700%, no superior a aproximadamente el 1650%, no superior a aproximadamente el 1600%, no superior a aproximadamente el 1550%, no superior a aproximadamente el 1500%, no superior a aproximadamente el 1450%, no superior a aproximadamente el 1400%, no superior a aproximadamente el 1350%, no superior a aproximadamente el 1300%, no superior a aproximadamente el 1250%, no superior a aproximadamente el 1200%, no superior a aproximadamente el 1150%, no superior a aproximadamente el 1100%, no superior a aproximadamente el 1050%, no superior a aproximadamente el 1000%, no superior a aproximadamente el 950%, no superior a aproximadamente el 900%, no superior a aproximadamente el 850%, no superior a aproximadamente el 800%, no superior a aproximadamente el 750%, no superior a aproximadamente el 700%, no superior a aproximadamente el 650%, no superior a aproximadamente el 600%, no superior a aproximadamente el 550%, no superior a aproximadamente el 500%, no superior a aproximadamente el 450%, no superior a aproximadamente el 445%, no superior a aproximadamente el 440%, no superior a aproximadamente el 435%, no superior a aproximadamente el 430%, no superior a aproximadamente el 425%, no superior a aproximadamente el 420%, no superior a aproximadamente el 415%, no superior a aproximadamente el 410%, no superior a aproximadamente el 405%, no superior a aproximadamente el 400%, no superior a aproximadamente el 395%, no superior a aproximadamente el 390%, no superior a aproximadamente el 385%, no superior a aproximadamente el 380%, no superior a aproximadamente el 375%, no superior a aproximadamente el 370%, no superior a aproximadamente el 365%, no superior a aproximadamente el 360%, no superior a aproximadamente el 355%, no superior a aproximadamente el 350%, no superior a aproximadamente el 345%, no superior a aproximadamente el 340%, no superior a aproximadamente el 335%, no superior a aproximadamente el 330%, no superior a aproximadamente el 325%, no superior a aproximadamente el 320%, no superior a aproximadamente el 315%, no superior a aproximadamente el 310%, no superior a aproximadamente el 310%, no superior a aproximadamente el 325%, no superior a aproximadamente el 320%, no superior a aproximadamente el 315%, no superior a aproximadamente el 310%, no superior a aproximadamente el 305%, o no superior a aproximadamente el 300%, no superior a aproximadamente el 295%, no superior a aproximadamente el 290%, no superior a aproximadamente el 285%, no superior a aproximadamente el 280%, no superior a aproximadamente el 275%, no superior a aproximadamente el 270%, no superior a aproximadamente el 265%, no superior a aproximadamente el 260%, no superior a aproximadamente el 255%, no superior a aproximadamente el 250%, no superior a aproximadamente el 245%, no superior a aproximadamente el 240%, no superior a aproximadamente el 235%, no superior a aproximadamente el 230%, no superior a aproximadamente el 225%, no superior a aproximadamente el 220%, no superior a aproximadamente el 216%, no superior a aproximadamente el 215%, no superior a aproximadamente el 210%, no superior a aproximadamente el 205%, no superior a aproximadamente el 200%, no superior a aproximadamente el 195%, no superior a aproximadamente el 190%, no superior a aproximadamente el 185%, no superior a aproximadamente el 180%, no superior a aproximadamente el 175%, no superior a aproximadamente el 170%, no superior a aproximadamente el 165%, no superior a aproximadamente el 160%, no superior a aproximadamente el 155%, no superior a aproximadamente el 150%, no superior a aproximadamente el 150%, no superior a aproximadamente el 145%, no superior a aproximadamente el 140%, no superior a aproximadamente el 135%, no superior a aproximadamente el 130%, no superior a aproximadamente el 125%, no superior a aproximadamente el 120%, no superior a aproximadamente el 115%, no superior a aproximadamente el 110%, no superior a aproximadamente el 105%, o no superior a aproximadamente el 100% del AUC basal normal del fármaco de sustrato de CYP3A4, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos.

En diversas otras formas de realización, la presente divulgación proporciona procedimientos para tratar pacientes tratados previamente con posaconazol, que comprenden tratar con, o prescribir, una dosis reducida de un fármaco de sustrato de CYP3A4 que está contraindicado para su uso concomitante con un inhibidor fuerte de CYP3A4 (por ejemplo, aproximadamente el 10%-90%, de la dosis de referencia) durante un periodo de 2-42 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol tal como se describe en el presente documento, en el que el fármaco de sustrato de CYP3A4 se mantiene en un AUC que es no superior a aproximadamente el 300% del AUC basal del fármaco de sustrato de CYP3A4, por ejemplo, no superior a aproximadamente el 2950%, no superior a aproximadamente el 2900%, no superior a aproximadamente el 2850%, no superior a aproximadamente el 2800%, no superior a aproximadamente el 2750%, no superior a aproximadamente el 2700%, no superior a aproximadamente el 2650%, no superior a aproximadamente el 2600%, no superior a aproximadamente el 2550%, no superior a aproximadamente el 2500%, no superior a aproximadamente el 2450%, no superior a aproximadamente el 2400%, no superior a aproximadamente el 2350%, no superior a aproximadamente el 2300%, no superior a aproximadamente el 2250%, no superior a aproximadamente el 2200%, no superior a aproximadamente el 2150%, no superior a aproximadamente el 2100%, no superior a aproximadamente el 2050%, no superior a aproximadamente el 2000%, no superior a aproximadamente el 1950%, no superior a aproximadamente el 1900%, no superior a aproximadamente el 1850%, no superior a aproximadamente el 1800%, no superior a aproximadamente el 1750%, no superior a aproximadamente el 1700%, no superior a aproximadamente el 1650%, no superior a aproximadamente el 1600%, no superior a aproximadamente el 1550%, no superior a aproximadamente el 1500%, no superior a aproximadamente el 1450%, no superior a aproximadamente el 1400%, no superior a aproximadamente el 1350%, no superior a aproximadamente el 1300%, no superior a aproximadamente el 1250%, no superior a aproximadamente el 1200%, no superior a aproximadamente el 1150%, no superior a aproximadamente el 1100%, no superior a aproximadamente el

550%, no superior a aproximadamente el 500%, no superior a aproximadamente el 450%, no superior a aproximadamente el 445%, no superior a aproximadamente el 440%, no superior a aproximadamente el 435%, no superior al 430%, no superior a aproximadamente el 425%, no superior a aproximadamente el 420%, no superior a aproximadamente el 415%, no superior a aproximadamente el 410%, no superior a aproximadamente el 405%, no superior a aproximadamente el 400%, no superior a aproximadamente el 395%, no superior a aproximadamente el 390%, no superior a aproximadamente el 385%, no superior a aproximadamente el 380%, no superior a aproximadamente el 375%, no superior a aproximadamente el 370%, no superior a aproximadamente el 365%, no superior a aproximadamente el 360%, no superior a aproximadamente el 355%, no superior a aproximadamente el 355%, no superior a aproximadamente el 350%, no superior a aproximadamente el 345%, no superior a aproximadamente el 340%, no superior a aproximadamente el 335%, no superior al 330%, no superior a aproximadamente el 325%, no superior a aproximadamente el 320%, no superior a aproximadamente el 315%, no superior a aproximadamente el 310%, no superior a aproximadamente el 305%, o no superior a aproximadamente el 300%, no superior a aproximadamente el 295%, no superior a aproximadamente el 290%, no superior a aproximadamente el 285%, no superior a aproximadamente el 280%, no superior a aproximadamente el 275%, no superior a aproximadamente el 270%, no superior a aproximadamente el 265%, no superior a aproximadamente el 260%, no superior a aproximadamente el 255%, no superior a aproximadamente el 250%, no superior a aproximadamente el 245%, no superior a aproximadamente el 240%, no superior a aproximadamente el 235%, no superior al 230%, no superior a aproximadamente el 225%, no superior a aproximadamente el 220%, no superior a aproximadamente el 216%, no superior a aproximadamente el 215%, no superior a aproximadamente el 210%, no superior a aproximadamente el 205%, no superior a aproximadamente el 200%, no superior a aproximadamente el 195%, no superior a aproximadamente el 195%, no superior a aproximadamente el 190%, no superior a aproximadamente el 185%, no superior a aproximadamente el 180%, no superior a aproximadamente el 175%, no superior a aproximadamente el 170%, no superior a aproximadamente el 165%, no superior a aproximadamente el 160%, no superior a aproximadamente el 155%, no superior a aproximadamente el 150%, no superior a aproximadamente el 145%, no superior a aproximadamente el 140%, no superior a aproximadamente el 135%, no superior a aproximadamente el 130%, no superior a aproximadamente el 125%, no superior a aproximadamente el 120%, no superior a aproximadamente el 115%, no superior a aproximadamente el 110%, no superior a aproximadamente el 105%, o no superior a aproximadamente el 100% incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos.

En diversas otras formas de realización, la presente descripción proporciona procedimientos para tratar pacientes a los que se ha administrado previamente posaconazol con una dosis reducida de un fármaco de sustrato de CYP3A4 (por ejemplo, aproximadamente el 10%-50% de la dosis de referencia) que está contraindicado para su uso concomitante con un inhibidor fuerte de CYP3A4, en el que el fármaco de sustrato de CYP3A4 se mantiene a una dosis que proporciona una $C_{\text{máx}}$ que es no superior a aproximadamente el 4000% de la $C_{\text{máx}}$ basal normal del fármaco de sustrato de CYP3A4 durante un periodo de 2 a 42 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol, por ejemplo, el 3950%, no superior a aproximadamente el 3900%, no superior a aproximadamente el 3850%, no superior a aproximadamente el 3800%, no superior a aproximadamente el 3750%, no superior a aproximadamente el 3700%, no superior a aproximadamente el 3650%, no superior a aproximadamente el 3600%, no superior a aproximadamente el 3550%, no superior a aproximadamente el 3500%, no superior a aproximadamente el 3450%, no superior a aproximadamente el 3400%, no superior a aproximadamente el 3350%, no superior a aproximadamente el 3300%, no superior a aproximadamente el 3250%, no superior a aproximadamente el 3200%, no superior a aproximadamente el 3150%, no superior a aproximadamente el 3100%, no superior a aproximadamente el 3050%, no superior a aproximadamente el 3000%, no superior a aproximadamente el 2950%, no superior a aproximadamente el 2900%, no superior a aproximadamente el 2850%, no superior a aproximadamente el 2800%, no superior a aproximadamente el 2750%, no superior a aproximadamente el 2700%, no superior a aproximadamente el 2650%, no superior a aproximadamente el 2600%, no superior a aproximadamente el 2550%, no superior a aproximadamente el 2500%, no superior a aproximadamente el 2450%, no superior a aproximadamente el 2400%, no superior a aproximadamente el 2350%, no superior a aproximadamente el 2300%, no superior a aproximadamente el 2250%, no superior a aproximadamente el 2200%, no superior a aproximadamente el 2150%, no superior a aproximadamente el 2100%, no superior a aproximadamente el 2050%, no superior a aproximadamente el 2000%, no superior a aproximadamente el 1950%, no superior a aproximadamente el 1900%, no superior a aproximadamente el 1850%, no superior a aproximadamente el 1800%, no superior a aproximadamente el 1750%, no superior a aproximadamente el 1700%, no superior a aproximadamente el 1650%, no superior a aproximadamente el 1600%, no superior a aproximadamente el 1550%, no superior a aproximadamente el 1500%, no superior a aproximadamente el 1450%, no superior a aproximadamente el 1400%, no superior a aproximadamente el 1350%, no superior a aproximadamente el 1300%, no superior a aproximadamente el 1250%, no superior a aproximadamente el 1450%, no superior a aproximadamente el 1450%, no superior a aproximadamente el 1350%, no superior a aproximadamente el 1300%, no superior a aproximadamente el 1250%, no superior a aproximadamente el 1250%, no superior a aproximadamente el 1200%, no superior a aproximadamente el 1150%, no superior a aproximadamente el 1100%, no superior a aproximadamente el 1050%, no superior a aproximadamente el 1000%, no superior a aproximadamente el 950%, no superior a aproximadamente el 900%, no superior a aproximadamente el 850%, no superior a aproximadamente el 800%, no superior a aproximadamente el 750%, no superior a aproximadamente el 700%, no superior a aproximadamente el 650%, no superior a aproximadamente el 600%, no superior a aproximadamente el 550%, no superior a aproximadamente el 500%, no superior a aproximadamente el 450%, no superior a aproximadamente el 445%, no superior a aproximadamente el 440%, no superior a aproximadamente el

435%, no superior al 430%, no superior a aproximadamente el 425%, no superior a aproximadamente el 420%, no superior a aproximadamente el 415%, no superior a aproximadamente el 410%, no superior a aproximadamente el 405%, no superior a aproximadamente el 400%, no superior a aproximadamente el 395%, no superior a aproximadamente el 390%, no superior a aproximadamente el 385%, no superior a aproximadamente el 380%, no superior a aproximadamente el 375%, no superior a aproximadamente el 370%, no superior a aproximadamente el 365%, no superior a aproximadamente el 360%, no superior a aproximadamente el 355%, no superior a aproximadamente el 350%, no superior a aproximadamente el 345%, no superior a aproximadamente el 340%, no superior a aproximadamente el 335%, no superior al 330%, no superior a aproximadamente el 325%, no superior a aproximadamente el 320%, no superior a aproximadamente el 315%, no superior a aproximadamente el 310%, no superior a aproximadamente el 305%, o no superior a aproximadamente el 300%, no superior a aproximadamente el 295%, no superior a aproximadamente el 290%, no superior a aproximadamente el 285%, no superior a aproximadamente el 280%, no superior a aproximadamente el 275%, no superior a aproximadamente el 270%, no superior a aproximadamente el 265%, no superior a aproximadamente el 260%, no superior a aproximadamente el 255%, no superior a aproximadamente el 250%, no superior a aproximadamente el 245%, no superior a aproximadamente el 240%, no superior a aproximadamente el 235%, no superior al 230%, no superior a aproximadamente el 225%, no superior a aproximadamente el 220%, no superior a aproximadamente el 216%, no superior a aproximadamente el 215%, no superior a aproximadamente el 210%, no superior a aproximadamente el 205%, no superior a aproximadamente el 200%, no superior a aproximadamente el 195%, no superior a aproximadamente el 190%, no superior a aproximadamente el 185%, no superior a aproximadamente el 180%, no superior a aproximadamente el 175%, no superior a aproximadamente el 170%, no superior a aproximadamente el 165%, no superior a aproximadamente el 160%, no superior a aproximadamente el 155%, no superior a aproximadamente el 150%, no superior a aproximadamente el 145%, no superior a aproximadamente el 140%, no superior a aproximadamente el 135%, no superior a aproximadamente el 130%, no superior a aproximadamente el 125%, no superior a aproximadamente el 120%, no superior a aproximadamente el 115%, no superior a aproximadamente el 110%, no superior a aproximadamente el 105% o no superior a aproximadamente el 100%, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre los mismos.

Los fármacos de sustrato de CYP3A4 tienen etiquetas que contraindican su coadministración con inhibidores fuertes de CYP3A4, tales como posaconazol. Por lo tanto, convencionalmente, se consideraría seguro administrar el fármaco de sustrato de CYP3A4 un día después de la última dosis de posaconazol (es decir, un día después de la interrupción o "detención" de posaconazol). Sin embargo, la interacción de posaconazol y muchos fármacos de sustrato de CYP3A4 no se había investigado previamente. La investigación clínica del solicitante es el primer trabajo para observar los niveles de determinados fármacos de sustrato de CYP3A4 durante la administración concomitante de posaconazol y durante un periodo prolongado después de que se haya interrumpido la administración de posaconazol. El solicitante ha descubierto que los efectos inhibidores de posaconazol sobre CYP3A4 duraban sustancialmente más tiempo de lo que se habría predicho a partir de su semivida, y, por lo tanto, el posaconazol inhibe el metabolismo de fármacos de sustrato de CYP3A4 durante sustancialmente más tiempo de lo que se habría predicho a partir de la técnica anterior. Por lo tanto, los niveles reales en plasma sanguíneo de fármacos de sustrato de CYP3A4 son de hecho significativamente superiores después de interrumpir el posaconazol que los que se habrían predicho a partir de la técnica anterior. Por lo tanto, con el fin de conseguir un perfil de concentración en plasma sanguíneo "seguro" para el fármaco de sustrato de CYP3A4 (por ejemplo, cuando los beneficios del tratamiento del paciente para la afección o enfermedad para la que el fármaco de sustrato de CYP3A4 está indicado superan los riesgos asociados con los efectos de una interacción fármaco-fármaco tal como se describe en el presente documento), el solicitante ha descubierto que a los pacientes debe administrarse una dosis reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4.

Para los propósitos de los presentes procedimientos, los niveles en plasma sanguíneo esperados de un fármaco de sustrato de CYP3A4 después de interrumpir la coadministración con un inhibidor fuerte de CYP3A4 tal como posaconazol o ketoconazol se pueden calcular a partir de los niveles en plasma sanguíneo del fármaco de sustrato de CYP3A4 durante la coadministración con el inhibidor fuerte de CYP3A4 usando procedimientos farmacológicos convencionales tal como se describen más adelante. Los niveles en plasma sanguíneo pueden describirse de diversas maneras, tales como el área bajo la curva de concentración en plasma (AUC) y la concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$). Los niveles basales y los niveles de interacción de posaconazol para los fármacos de sustrato de CYP3A4 pueden compararse usando la relación media geométrica (GMR) de AUC y $C_{m\acute{a}x}$. Tal como se utiliza en el presente documento, "basal" se refiere a la concentración plasmática del fármaco de sustrato de CYP3A4 en una población de pacientes por lo demás idéntica a la que no se le ha administrado un fármaco inhibidor de CYP3A4. La GMR es el procedimiento industrial y regulatorio convencional para evaluar la relación de cambio de una variable farmacocinética (tal como AUC) con respecto a su propio valor basal (por ejemplo, en un paciente que no se ha tratado con posaconazol). Una vez que se conoce el nivel de fármaco de sustrato (AUC o $C_{m\acute{a}x}$) durante la coadministración con posaconazol y un fármaco de sustrato de CYP3A4, se puede derivar una función usando procedimientos farmacológicos convencionales para estimar cómo se espera que el AUC o el nivel en plasma del fármaco de sustrato de CYP3A4 decaiga con el tiempo después de interrumpir la administración de posaconazol. Dicha función puede usarse para proporcionar un gráfico de la disminución de la GMR del AUC (o de la $C_{m\acute{a}x}$) del fármaco de sustrato de CYP3A4 frente al tiempo debido a su interacción con posaconazol, con respecto a la semivida indicada de posaconazol. A medida que la curva de GMR se acerca al tiempo en el que la semivida conocida de posaconazol predice que esencialmente se ha eliminado todo el posaconazol, la GMR se acerca a un valor de 1.

Un experto en la técnica habría entendido que la curva de disminución de DDI esperada podría calcularse usando la ecuación 1 (Rang, H., Dale, M., Ritter, J. y Flower R., Rang and Dale's Pharmacology, 6ª ed. Londres: Elsevier, Ltd 2007. Capítulo 8, página 122):

$$\text{GMR de AUC el día } (x) = 1 + [\text{AUC durante la coadministración} - 1] * e^{-(K_{el} * x)}$$

(ecuación 1)

En la que $K_{el} = \ln(2)/(31 \text{ horas}/24 \text{ horas})$ o aproximadamente 0,5366, con respecto a la semivida de 31 horas de los comprimidos de posaconazol (Noxafil® - etiqueta actualizada 9/2016) y

En la que x = el número de días después de la interrupción de posaconazol

La curva esperada de disminución de DDI también se puede calcular para la GMR de $C_{\text{máx}}$ sustituyendo la $C_{\text{máx}}$ durante la coadministración por AUC durante la coadministración en la ecuación 1. Tal como se utiliza en el presente documento, "niveles esperados" y "niveles predichos" y similares, se refieren a los valores de GMR de AUC o de $C_{\text{máx}}$ calculados usando la ecuación 1.

Las curvas de DDI esperadas se han preparado para lurasidona (figura 8; línea continua) y ranolazina (figura 9; línea continua), aplicando la ecuación 1 a los niveles de AUC medidos durante la coadministración con posaconazol. También se han determinado niveles de coadministración clínicamente establecidos para encorafenib (BRAFTOVI®) en presencia de posaconazol. Tal como se muestra en la tabla A, cuando se coadministra con posaconazol, la interacción fármaco-fármaco con posaconazol eleva el AUC basal de encorafenib en un 300% (véase la columna titulada "niveles de AUC de coadministración" "porcentaje de valor basal"). La ecuación 1 se aplicó a los niveles de AUC de coadministración para encorafenib, y la curva predicha de efecto de posaconazol en la GMR de AUC de encorafenib se calculó tal como se muestra en la figura 10.

El solicitante ha descubierto sorprendente e inesperadamente que los niveles en plasma sanguíneo de fármacos de sustrato de CYP3A4 administrados después de interrumpir posaconazol eran significativamente elevados en comparación con los niveles esperados de tales fármacos calculados usando la ecuación 1. Por lo tanto, el solicitante ha descubierto que los efectos inhibidores de posaconazol sobre fármacos de sustrato de CYP3A4 persisten mucho más de lo que se conocía previamente, y que administrar la dosis de referencia completa del fármaco de sustrato de CYP3A4 después de interrumpir el posaconazol (por ejemplo, tal como se indica en las etiquetas de los fármacos de sustrato de CYP3A4 descritos en el presente documento) logrará realmente niveles en plasma sanguíneo del fármaco de sustrato de CYP3A4 que son superiores a los niveles esperados, por ejemplo, tal como se calculan usando la ecuación 1 (véanse las figuras 8 y 9; líneas discontinuas). Para abordar el efecto clínico de este aumento inesperado en los niveles en plasma sanguíneo, el solicitante ha descubierto que debe administrarse una dosis reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4, por ejemplo, para lograr niveles en plasma seguros del fármaco que sean aproximadamente equivalentes (por ejemplo, aproximadamente el 80-125%) a los esperados de una dosis de referencia completa del fármaco de sustrato de CYP3A4 basándose en la ecuación anterior. La dosis reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4 puede administrarse con posaconazol, el día después de interrumpir el posaconazol, o dos o más días (por ejemplo, tal como se describe en el presente documento) después de interrumpir el posaconazol.

En algunas formas de realización (por ejemplo, cuando se administra una dosis reducida tal como se describe en el presente documento), los niveles en plasma sanguíneo del fármaco de sustrato de CYP3A4 son terapéuticos, y se encuentran en, o por debajo de, los niveles diana que se consideran seguros (es decir, en los que la inhibición de CYP3A4 por posaconazol no presentaría un riesgo inaceptable de efectos secundarios graves para el paciente). Volviendo a la figura 10, una línea que muestra los niveles de CMR de AUC diana de encorafenib que se consideran seguros se ha superpuesto en esta figura. Por consiguiente, en diversas formas de realización, los presentes procedimientos comprenden administrar una dosis reducida para lograr niveles en plasma sanguíneo que sean superiores o iguales a los calculados para la dosis de referencia completa pero que no superen los niveles seguros diana.

En cuanto a la lurasidona, ranolazina y encorafenib, las curvas esperadas de disminución de DDI de los niveles en plasma sanguíneo para otros fármacos de sustrato de CYP3A4 se pueden calcular usando, por ejemplo, la ecuación 1, a partir de los niveles en plasma sanguíneo de los fármacos de sustrato de CYP3A4 obtenidos durante la coadministración con posaconazol, y la semivida convencionalmente aceptada de posaconazol. La tabla A, a continuación, contiene (a) los niveles de coadministración para fármacos de sustrato de CYP3A4 en las columnas tituladas "niveles de AUC de coadministración" y "niveles de $C_{\text{máx}}$ de coadministración"; (b) "nivel seguro diana de AUC" y "nivel seguro diana de $C_{\text{máx}}$ " (los niveles a los que los beneficios superan los riesgos según algunas formas de realización); y (c) "AUC basal" y " $C_{\text{máx}}$ basal" para fármacos de sustrato de CYP3A4 medidos en un paciente que no se ha tratado previamente con un inhibidor fuerte de CYP3A4 (por ejemplo, posaconazol). Las columnas tituladas "niveles de coadministración" proporcionan el factor de cambio o porcentaje de aumento con respecto al valor basal observado cuando el fármaco de sustrato se administró conjuntamente con un inhibidor fuerte de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol). Debido a que la coadministración de muchos de estos fármacos de sustrato de CYP3A4 con inhibidores fuertes de CYP3A4 está contraindicada, los niveles de coadministración representan niveles inseguros de

$C_{\text{máx}}$ y AUC. En diversas formas de realización, los "niveles seguros diana" son ejemplos no limitantes del límite superior del cambio en veces o porcentaje de valor basal en los que en algunas formas de realización los beneficios del tratamiento del paciente para la afección o enfermedad para la que el fármaco de sustrato de CYP3A4 está indicado superan los riesgos asociados con los efectos de una interacción fármaco-fármaco. Aunque la tabla A proporciona un ejemplo de un nivel seguro diana para cada fármaco de sustrato de CYP3A4, cada fármaco puede tener más de un nivel seguro diana (por ejemplo, dependiendo de consideraciones particulares de riesgo/beneficio para diferentes poblaciones de pacientes). "AUC basal" o " $C_{\text{máx}}$ basal" denota las concentraciones plasmáticas del fármaco de sustrato de CYP3A4 en un paciente por lo demás idéntico al que no se le ha administrado un fármaco inhibidor fuerte de CYP3A4. Los niveles de coadministración indicados en la tabla A se midieron con posaconazol, itraconazol, ritonavir o ketoconazol. Para los fines de los presentes procedimientos, los niveles en plasma sanguíneo medidos durante la coadministración del fármaco de sustrato de CYP3A4 con ketoconazol se pueden usar para estimar la curva de disminución DDI de posaconazol, por ejemplo, usando la ecuación 1. En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona procedimientos para administrar un fármaco de sustrato de CYP3A4 para lograr niveles en plasma sanguíneo que sean inferiores o iguales al AUC y $C_{\text{máx}}$ seguros diana mostrados en la tabla A. Para determinar cuándo los niveles en plasma sanguíneo se encontrarán dentro de niveles seguros y eficaces, de modo que se pueda calcular el periodo de retraso apropiado y/o el periodo de dosificación reducido, los niveles en plasma sanguíneo del fármaco de sustrato de CYP3A4 se pueden medir usando procedimientos rutinarios conocidos en la técnica (por ejemplo, obtener muestras de sangre de un paciente y medir la concentración en plasma sanguíneo del fármaco de sustrato de CYP3A4 usando espectrometría de masas). Las siguientes secciones abordan cómo la información sorprendente e inesperada del solicitante sobre la inhibición de CYP3A4 por posaconazol se ha obtenido a partir de la dosificación informada de investigación clínica del solicitante de fármacos de sustrato de CYP3A4.

Tabla A. Parámetros farmacocinéticos de fármacos de sustrato de CYP3A4

Fármaco de CYP3A4	Niveles de AUC de coadministración		Nivel de AUC seguro de diana		AUC basal (%CV) (ng·h/ml a menos que se especifique lo contrario)	Niveles de C _{máx} de coadministración		Nivel de C _{máx} seguro de diana		C _{máx} basal (%CV) (ng·h/ml a menos que se especifique lo contrario)
	Factor de cambio	Porcentaje del valor basal	Factor de cambio	Porcentaje del valor basal		Factor de cambio	Porcentaje del valor basal	Factor de cambio	Porcentaje del valor basal	
abemaciclib	16	1600%			AUC ₀₋₂₄ en estado estacionario: 150 mg de Q12H: 4880, 200 mg de Q12H: 5520					150 mg de Q12H: 249, 200 mg de Q12H: 298
Apalutámda			1,24	124%	60 mg estado estacionario 100 +/- 32 ug·h/ml			1,38	138%	6,0 +/- 1,7 ug/ml
aripiprazol			1,7	170%	AUC ₀₋₂₄ , 3 mg estado estacionario: 678 +/- 413			1,4	140%	3 mg estado estacionario 44,3 +/- 29,3
bosutinib	2	200%			dosis múltiples de 400 mg 2720 +/- 442; dosis múltiples de 500 mg: 3650 +/- 425	1,5	150%			dosis múltiples de 400 mg 146 +/- 20; dosis múltiples de 500 mg: 200 +/- 12
brexipiprazol			2	200%	AUC _{inf} comprimido de 1 mg: 612 +/- 222; 2 mg: 1940 +/- 989, 4 mg: 2690 +/- 1710			1,2	120%	1 mg: 12,1 +/- 3,79; 2 mg: 24,6 +/- 5,58; 4 mg: 47,3 +/- 16,4
brigatinib	2,01	201%			AUC _{0-t} estado estacionario 90 mg: 8165 (57); 180 mg: 20276 (56)	1,21	121%			estado estacionario 90 mg: 552 (65); 180 mg 1452(60)
cabazitaxel	1,25	125%			25 mg/m ² q3w (cada 3 semanas): 991 (34)					25 mg/m ² q3w: 226 (107)
cariprazina			4	400%	3 mg estado estacionario 156 +/- 72; 6 mg estado estacionario: 358 +/- 85,2			3,5	350%	3 mg estado estacionario 10,2 +/- 4,69; 6 mg estado estacionario: 22,7 +/- 4,16

cobimetinib	6,7	570%			AUC ₀₋₂₄ , estado estacionario 60 mg: 4340 (61)	3,2	320%		273 (60)
copanlisib			1,53 153%		0,8 mg/kg AUC ₀₋₂₅ estado estacionario: 1570 +/- 338			1,03 103%	463 +/- 584
crizotinib	1,57	157%			estado estacionario a 250 mg BID (dos veces al día): 3880 (36)	1,33	133%		estado estacionario a 250 mg BID: 411 (44)
dabrafenib	1,71	171%			día 15 150 mg BID: 2619 (75,7)				día 15 150 mg BID: 806 (95,1)
dacatasvir			3 300%		AUC ₀₋₂₄ , estado estacionario 60 mg: 10973 +/- 5288			1,57 157%	estado estacionario 60 mg: 182 +/- 137
dapagliflozina/ saxagliptina	saxagliptina: 3,67	367%			saxagliptina: 78	saxagliptina: 2,44	saxagliptina: 244%		saxagliptina: 24
deflazacort			3 300%		dosis única: 260				dosis única 30 mg: 116
duvelisib			2 200%		estado estacionario 25 mg bid (dos veces al día): 7,9 (77) ug/h/ml			1,7 170%	estado estacionario 25 mg bid: 1,5 (64) ug/ml
elbasvir/ grazoprevir	EBR: 1,8; GZR: 3,02	EBR: 180%; GBR: 302%			AUC ₀₋₂₄ EBR: 1920, GZR: 1420	EBR: 1,29; GZR: 1,13	EBR: 129%; GBR: 113%		EBR: 121; GZR: 165
entorafenib	3	300%			mediana, 450 mg estado estacionario: 12700 (intervalo de 9230-228000)	1,45	145%		mediana, 450 mg estado estacionario: 3600 (intervalo de 2870-7000)
filibanserina	1,4	140%			AUC _{inf} dosis única de 100 mg: 1543 +/- 511	1,1	110%		dosis única de 100 mg: 419 +/- 206

propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol	propionato de fluticasona: 1.9; salmeterol: 15.76	propionato de fluticasona: 190%; salmeterol: 1576%			fluticasona: 230/21: 799 pg/h/ml después de 2 inhalaciones, 115/21: 274 pg/h/ml, 45/21: 138 pg/h/ml con un espaciador; salmeterol: 230/21: 317 pg/h/ml, 115/21: 53 pg/h/ml, 45/21: 103 pg/h/ml con un espaciador	salmeterol: 1.4 salmeterol: 140%			fluticasona estado estacionario 45/21: 41 pg/ml, 115/21: 108 pg/ml, 230/21: 173 pg/ml; salmeterol: varía entre 220-470 pg/ml a lo largo del intervalo de dosis
trufénitib	24	2400%	3		estado estacionario: 560 mg con MCL: 865 (69%), MZL: 978 (82%); 420 mg con CLL/SLL 708 (71%), WM 707 (72%), cGVHD 1159 (50%)	29	2900%	3.4	
ivabradina	7	700%	2.1	210%	dosis única de 150 mg: 10600 +/- 5260	3.25	325%	1.6	dosis única de 150 mg: 768 +/- 233
ivacaftor			3	300%				2.7	
ivacaftor/ tezacaftor			ivacaftor: 2.95; tezacaftor: 2.0	ivacaftor: 295%; tezacaftor: 200%	AUC0-12 ivacaftor: 11.3 +/- 4.6; AUC0-24 tezacaftor: 84.5 +/- 27.8			ivacaftor: 2.47; tezacaftor: no proporcionado	ivacaftor: 1.17 +/- 0.424 ug/ml; tezacaftor: 5.95 +/- 1.5 ug/ml
ivosidenib	2.69	269%	1.73	173%	500 mg estado estacionario 117,348 (50)			1.52	500 mg estado estacionario 6551 (44)
mataxegol	12.85	1285%	3.41	341%	AUC0-12 estado estacionario 25 mg: 363.9 +/- 151	9.58	958%	2.86	estado estacionario 25 mg: 96.87 +/- 55.38
nilotinib	3	300%			AUC0-12, 400 mg bid: 18000 (33); 300 mg bid: 13337 (45)				400 mg bid: 2260 (35); 300 mg bid: 1540 (48)

Olaparib	2.2	220%			AUC estado estacionario: comprimidos de 300 mg, 49 ug/h/ml; cápsulas de 400 mg bid, 43.5 ug/h/ml	t.1	110%			estado estacionario: comprimidos de 300 mg, 7.7 ug/h/ml; cápsulas de 400 mg bid, 6.18 ug/h/ml
palbociclib	1.87	187%			AUC0-10: 125 mg, 724 (38)	1.34	134%			125 mg, 86 (34)
panobinostat			1.73	173%				1.62	162%	20 mg, 21.6 ng/ml
pazopanib	1.7	170%			1037 ug/h/ml	1.5	150%			58, 1 ug/ml
regorafenib	1.33	133%			estado estacionario: 58.3 ug/h/ml					estado estacionario: 3.9 ug/ml
ribociclib	3.2	320%			AUC0-6 después de 8 días a 600 mg: 11173 +/- 1830	1.7	170%			después de 11 días a 600 mg: 2610 +/- 947
riparoxaban	1.76	176%	1.52	152%	AUC después de una dosis única: 2.5 mg, 321 (28.8); 10 mg de alimentación, 1201 (21.3); 15 mg de alimentación, 1801 (22.2); 20 mg de alimentación, 2294 (19.0)	1.56	156%		0%	después de una dosis única: 2.5 mg, 52.0 (28.1); 10 mg de alimentación, 161.7 (17.2); 15 mg de alimentación, 234.2 (17.4); 20 mg de alimentación, 294.4 (15.0)
ruvoletinib			1.91	191%	varia de 862 a 30700 nm/h a lo largo de un intervalo de dosis de 5 a 200 mg			1.33	133%	varia de 205 a 7100 nm/h a lo largo de un intervalo de dosis de 5 a 200 mg
sonidegib	2.2	220%			estado estacionario AUC0-24: 22 ug/ml	1.5	150%			estado estacionario: 1030
sumitrinto			1.51	151%	AUC0-inf dosis única: 1063 +/- 262			1.49	149%	dosis única: 24.4 +/- 4

tolacitinib			1,75	175%	AUC0-24 ss: 5 mg bid arthritis reumatoide: 504 (22); 5 mg bid arthritis soriática: 419 (34); 5 mg bid colitis ulcerosa: 423 (23), 10 mg bid colitis ulcerosa: 807 (25)			1,1	110%	
venurafenib					AUC0-12 estado estacionario 960 mg bid: 601 +/- 70 ug/h/ml					estado estacionario 960 mg bid: 61 +/- 17 ug/ml
venetoclax	1,78	178%			AUC0-24 400 mg: 32,8 +/- 16,9 ug/ml	1,06	106%			400 mg: 2,1 +/- 1,1 ug/ml

Los valores de la tabla A son aproximaciones. En algunas formas de realización, el porcentaje basal para los niveles seguros diana de AUC y C_{máx} puede variar en aproximadamente el $\pm 25\%$ (por ejemplo, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 16%, aproximadamente el 17%, aproximadamente el 18%, aproximadamente el 19%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 21%, aproximadamente el 22%, aproximadamente el 23%, aproximadamente el 24% o aproximadamente el 25%, incluidos todos los intervalos entre los mismos). Por ejemplo, cuando el nivel seguro diana en la tabla A es el 130%, el nivel de AUC o C_{máx} alcanzado puede ser el 155% o el 105%. De manera similar, en algunas formas de realización, la GMR de AUC o C_{máx} puede variar en aproximadamente \pm el 25%.

Debido a que las consecuencias potencialmente adversas de dejar a un paciente sin tratar con el fármaco de sustrato de CYP3A4 deben equilibrarse con riesgos potenciales asociados con los efectos de una DDI entre el fármaco de sustrato de CYP3A4 y posaconazol (por ejemplo, elevación de los niveles plasmáticos y exposición elevada al fármaco de sustrato de CYP3A4), un experto en la técnica (por ejemplo, un médico) administraría una dosis del fármaco de sustrato de CYP3A4 tan pronto como fuera seguro hacerlo. Por ejemplo, un médico dosificaría el fármaco de sustrato de CYP3A4 tan pronto como hacerlo no diera como resultado niveles plasmáticos elevados clínicamente significativos o exposición al fármaco CYP3A4 que excedan los niveles diana considerados seguros. Dicho médico no esperaría un período de tiempo más largo, ya que aunque niveles plasmáticos más bajos de posaconazol reducirían los efectos potencialmente adversos de una DDI, el paciente no recibiría el beneficio de tratarse con el fármaco de sustrato de CYP3A4 (o alternatively, estaría expuesto a riesgos asociados con permanecer sin tratar). Para determinados fármacos de sustrato de CYP3A4, el fármaco de sustrato de CYP3A4 está contraindicado para la coadministración con posaconazol. Por lo tanto, un experto en la técnica interpretará tal contraindicación de modo que signifique que solo la coadministración del fármaco de sustrato de CYP3A4 con el inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, posaconazol) es insegura; pero sería seguro administrar el 100% de la dosis de referencia (tal como se define en el presente documento) del fármaco de sustrato de CYP3A4 tan pronto como el día después de la última dosis de posaconazol (es decir, el día después de "interrumpir" el tratamiento con posaconazol).

Sin embargo, el solicitante ha descubierto que los efectos inhibidores de posaconazol sobre CYP3A4 duraban sustancialmente más tiempo de lo que se habría predicho a partir de su semivida. El solicitante también descubrió que los niveles de posaconazol permanecen más altos de lo esperado durante un período de tiempo más largo, pacientes obesos tal como se definen en el presente documento). Véase la figura 8, que muestra que los niveles reales de AUC de lurasidona (líneas discontinuas) medidos en un paciente después de interrumpir el posaconazol son inesperadamente superiores después de interrumpir el tratamiento con posaconazol que los predichos en la técnica anterior por la semivida de posaconazol (línea continua); véase también la figura 9 que también muestra que los niveles reales de AUC de ranolazina (líneas discontinuas) son significativamente mayores que los niveles predichos de AUC (línea continua). Esta persistencia previamente desconocida de inhibición de posaconazol de CYP3A4 plantea el riesgo aumentado de causar efectos secundarios graves tras la administración posterior de fármacos de sustrato de CYP3A4 que no se apreciaba previamente. Para mitigar este riesgo, en algunas formas de realización, la administración del fármaco de sustrato de CYP3A4 está contraindicada no solo para la coadministración con posaconazol, sino que la administración también está contraindicada durante un período de tiempo (por ejemplo, 2 o más días) después de interrumpir el posaconazol más allá del retraso prescrito por la etiqueta de un día (es decir, contraindicación para la coadministración del fármaco de sustrato de CYP3A4 y posaconazol).

Tal como se utiliza en el presente documento, "seguro", tal como usos en los que el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra a un "nivel seguro", significa tan pronto como la inhibición de CYP3A4 por posaconazol no presentaría un riesgo inaceptable de efectos secundarios graves al paciente (por ejemplo, debido a los niveles en plasma sanguíneo del fármaco de sustrato de CYP3A4). Un riesgo inaceptable de efectos secundarios graves se produce por ejemplo, cuando los riesgos asociados con la exposición elevada al fármaco de sustrato de CYP3A4 son, en balance, mayores que el riesgo de no tratar al paciente con el fármaco de sustrato de CYP3A4. Por implicación, "inseguro", tal como se utiliza en el presente documento, significa cuando los riesgos asociados con el tratamiento de un paciente (por ejemplo, exposición elevada al fármaco de sustrato de CYP3A4) son mayores que el riesgo de no tratar al paciente. Por lo tanto, los presentes procedimientos representan la magnitud previamente desconocida y la duración desconocida de los efectos inhibidores de posaconazol en CYP3A4, así como la necesidad de tratar al paciente con el fármaco de sustrato de CYP3A4.

En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra tan pronto como el tratamiento proporcionaría un perfil de riesgo/beneficio favorable. El perfil de riesgo/beneficio pondera el o los riesgos del paciente de sufrir uno o varios eventos adversos potenciales si se trata en comparación con el o los beneficios del tratamiento. Los ejemplos no limitantes de factores usados para evaluar el perfil de riesgo/beneficio incluyen: (i) el tipo de beneficio o beneficios que el paciente recibiría (por ejemplo, criterios de valoración del tratamiento y el valor de tratamiento para el paciente); (ii) magnitud del o de los beneficios; (iii) probabilidad de que el paciente experimente uno o más beneficios; (iv) duración del o de los efectos y si la duración es beneficiosa; (v) gravedad, tipos, número y tasas de eventos perjudiciales (por ejemplo, eventos adversos graves frente a no graves); (vi) probabilidad de un evento perjudicial (por

ejemplo, el porcentaje de la población de pacientes que se esperaría que experimente un evento perjudicial; la incidencia de cada evento perjudicial en la población de estudio; grado de incertidumbre en la probabilidad de determinación; voluntad del paciente de aceptar el riesgo probable del evento perjudicial, dado el beneficio probable); (vii) duración de eventos perjudiciales (por ejemplo, cuánto tiempo dura el evento perjudicial y es reversible; tipos de intervención requeridos para abordar el evento perjudicial); (viii) necesidad médica (por ejemplo, si el fármaco de sustrato de CYP3A4 proporciona un beneficio o aborda una necesidad no satisfecha mediante otras terapias). En el contexto de una posible interacción fármaco-fármaco entre un inhibidor de CYP3A4 tal como posaconazol y un fármaco de sustrato de CYP3A4 (incluidos los divulgados en el presente documento) la dosificación apropiada del fármaco de sustrato de CYP3A4 en presencia de un inhibidor de CYP3A4 requiere hacer un balance de los diversos factores de riesgo y beneficio (por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente). La dosificación apropiada para un fármaco de sustrato de CYP3A4, resultante de una evaluación del perfil de riesgo/beneficio se incorpora convencionalmente en la etiqueta del fármaco aprobada por la FDA. Para ser claro, una elevación en PK (por ejemplo, $C_{\text{máx}}$, AUC, o GMR de AUC o de $C_{\text{máx}}$) no es el único factor que un experto en la técnica (por ejemplo, un médico) consideraría que es relevante para decidir si administrar un fármaco de sustrato de CYP3A4. En algunas formas de realización, se administra al paciente una dosis reducida tan pronto como los beneficios superan los riesgos.

En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra tan pronto como al menos una o más de la $C_{\text{máx}}$, AUC y GMR de AUC o de $C_{\text{máx}}$ del fármaco de sustrato de CYP3A4, después de dicha administración, se encuentre en un nivel seguro. En algunas formas de realización, los niveles seguros son inferiores a los niveles en la coadministración de $C_{\text{máx}}$, AUC y/o GMR proporcionados para los fármacos de sustrato de CYP3A4 en la tabla A, por ejemplo, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90% o aproximadamente el 95% inferiores a los niveles de coadministración. En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra tan pronto como el tiempo en el que una o más de la $C_{\text{máx}}$, AUC, AUC promedio y GMR de AUC o de $C_{\text{máx}}$ del fármaco de sustrato de CYP3A4 se eleva a niveles que no se habrían predicho (por ejemplo, más altos de los que se habrían predicho), y de hecho se habrían considerado altamente improbables basándose en la comprensión de la técnica anterior del efecto del inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, posaconazol) en tales niveles para los fármacos de sustrato de CYP3A4. En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede administrarse de forma segura tan pronto como la $C_{\text{máx}}$ o el AUC del fármaco de sustrato de CYP3A4 sea de aproximadamente el 3000%, aproximadamente el 2900%, aproximadamente el 2800%, aproximadamente el 2700%, aproximadamente el 2600%, aproximadamente el 2500%, aproximadamente el 2400%, aproximadamente el 2300%, aproximadamente el 2200%, aproximadamente el 2100%, aproximadamente el 2000%, aproximadamente el 1900%, aproximadamente el 1800%, aproximadamente el 1700%, aproximadamente el 1600%, aproximadamente el 1500%, aproximadamente el 1400%, aproximadamente el 1300%, aproximadamente el 1200%, aproximadamente el 1100%, aproximadamente el 1000%, aproximadamente el 990%, aproximadamente el 980%, aproximadamente el 970%, aproximadamente el 960%, aproximadamente el 950%, aproximadamente el 940%, aproximadamente el 930%, aproximadamente el 920%, aproximadamente el 910%, aproximadamente el 900%, aproximadamente el 890%, aproximadamente el 880%, aproximadamente el 870%, aproximadamente el 860%, aproximadamente el 850%, aproximadamente el 840%, aproximadamente el 830%, aproximadamente el 820%, aproximadamente el 810%, aproximadamente el 800%, aproximadamente el 790%, aproximadamente el 780%, aproximadamente el 770%, aproximadamente el 760%, aproximadamente el 750%, aproximadamente el 740%, aproximadamente el 730%, aproximadamente el 720%, aproximadamente el 710%, aproximadamente el 700%, aproximadamente el 690%, aproximadamente el 680%, aproximadamente el 670%, aproximadamente el 660%, aproximadamente el 650%, aproximadamente el 640%, aproximadamente el 630%, aproximadamente el 620%, aproximadamente el 610%, aproximadamente el 600%, aproximadamente el 590%, aproximadamente el 580%, aproximadamente el 570%, aproximadamente el 560%, aproximadamente el 550%, aproximadamente el 540%, aproximadamente el 530%, aproximadamente el 520%, aproximadamente el 510%, aproximadamente el 500%, aproximadamente el 490%, aproximadamente el 480%, aproximadamente el 470%, aproximadamente el 460%, aproximadamente el 450%, aproximadamente el 440%, aproximadamente el 430%, aproximadamente el 420%, aproximadamente el 410%, aproximadamente el 400%, aproximadamente el 390%, aproximadamente el 380%, aproximadamente el 370%, aproximadamente el 360%, aproximadamente el 350%, aproximadamente el 340%, aproximadamente el 330%, aproximadamente el 320%, aproximadamente el 310%, aproximadamente el 300%, aproximadamente el 290%, aproximadamente el 280%, aproximadamente el 270%, aproximadamente el 260%, aproximadamente el 250%, aproximadamente el 240%, aproximadamente el 230%, aproximadamente el 220%, aproximadamente el 210%, aproximadamente el 200%, aproximadamente el 190%, aproximadamente el 180%, aproximadamente el 170%, aproximadamente el 160%, aproximadamente el 150%, aproximadamente el 140%, aproximadamente el 130%, aproximadamente el 120%, aproximadamente el 110% y aproximadamente el 105% de los valores basales normales respectivos de tales parámetros (tabla A) después de interrumpir el posaconazol (incluidos todos los intervalos entre los mismos). En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede administrarse de forma segura tan pronto como la GMR de AUC o $C_{\text{máx}}$ del fármaco de sustrato de CYP3A4 sea aproximadamente 30 veces, aproximadamente 29 veces, aproximadamente 28 veces, aproximadamente 27 veces, aproximadamente 26 veces, aproximadamente 25 veces, aproximadamente 24 veces, aproximadamente 23 veces, aproximadamente 22 veces, aproximadamente 21 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 19 veces, aproximadamente 18 veces, aproximadamente

17 veces, aproximadamente 16 veces, aproximadamente 15 veces, aproximadamente 14 veces, aproximadamente 13 veces, aproximadamente 12 veces, aproximadamente 11 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 9,9 veces, aproximadamente 9,8 veces, aproximadamente 9,7 veces, aproximadamente 9,6 veces, aproximadamente 9,5 veces, aproximadamente 9,4 veces, aproximadamente 9,3 veces, aproximadamente 9,2 veces, aproximadamente 9,1 veces, aproximadamente 9 veces, aproximadamente 8,9 veces, aproximadamente 8,8 veces, aproximadamente 8,7 veces, aproximadamente 8,6 veces, aproximadamente 8,5 veces, aproximadamente 8,4 veces, aproximadamente 8,3 veces, aproximadamente 8,2 veces, aproximadamente 8,1 veces, aproximadamente 8,0 veces, aproximadamente 7,9 veces, aproximadamente 7,8 veces, aproximadamente 7,7 veces, aproximadamente 7,6 veces, aproximadamente 7,5 veces, aproximadamente 7,4 veces, aproximadamente 7,3 veces, aproximadamente 7,2 veces, aproximadamente 7,1 veces, aproximadamente 7,0 veces, aproximadamente 6,9 veces, aproximadamente 6,8 veces, aproximadamente 6,7 veces, aproximadamente 6,6 veces, aproximadamente 6,5 veces, aproximadamente 6,4 veces, aproximadamente 6,3 veces, aproximadamente 6,2 veces, aproximadamente 6,1 veces, aproximadamente 6,0 veces, aproximadamente 5,9 veces, aproximadamente 5,8 veces, aproximadamente 5,7 veces, aproximadamente 5,6 veces, aproximadamente 5,5 veces, aproximadamente 5,4 veces, aproximadamente 5,3 veces, aproximadamente 5,2 veces, aproximadamente 5,1 veces, aproximadamente 5,0 veces, aproximadamente 4,9 veces, aproximadamente 4,8 veces, aproximadamente 4,7 veces, aproximadamente 4,6 veces, aproximadamente 4,5 veces, aproximadamente 4,4 veces, aproximadamente 4,3 veces, aproximadamente 4,2 veces, aproximadamente 4,1 veces, aproximadamente 4,0 veces, aproximadamente 3,9 veces, aproximadamente 3,8 veces, aproximadamente 3,7 veces, aproximadamente 3,6 veces, aproximadamente 3,5 veces, aproximadamente 3,4 veces, aproximadamente 3,3 veces, aproximadamente 3,2 veces, aproximadamente 3,1 veces, aproximadamente 3,0 veces, aproximadamente 2,9 veces, aproximadamente 2,8 veces, aproximadamente 2,7 veces, aproximadamente 2,6 veces, aproximadamente 2,5 veces, aproximadamente 2,4 veces, aproximadamente 2,3 veces, aproximadamente 2,2 veces, aproximadamente 2,1 veces, aproximadamente 2,0 veces, aproximadamente 1,9 veces, aproximadamente 1,8 veces, aproximadamente 1,7 veces, aproximadamente 1,6 veces, aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 1,4 veces, aproximadamente 1,3 veces, aproximadamente 1,2 veces, aproximadamente 1,1 veces y aproximadamente 1,05 veces en comparación con los valores basales normales respectivos de tales parámetros, después de interrumpir el posaconazol (incluidos todos los intervalos entre los mismos). En algunas formas de realización, después de interrumpir el posaconazol, se administra al paciente una dosis reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4 para lograr cualquiera de los valores de $C_{\text{máx}}$ o AUC anteriores, o veces de cambios en la GMR de $C_{\text{máx}}$ o de AUC.

En algunas formas de realización, los procedimientos descritos en el presente documento proporcionan la administración de una dosis de sustrato de CYP3A4 para lograr uno o más parámetros PK (AUC, $C_{\text{máx}}$ y GMR de AUC o de $C_{\text{máx}}$) que se encuentran por encima de los valores respectivos predichos para esa dosis del fármaco de sustrato de CYP3A4, basándose en la semivida de posaconazol convencionalmente aceptada de 27 horas (pacientes con función hepática normal), 39 horas (pacientes con deterioro hepático leve), 27 horas (pacientes con deterioro hepático moderado) y 43 horas (pacientes con deterioro hepático grave), aproximadamente 24 horas después de la dosificación con inyección de posaconazol, aproximadamente 31 horas después de la administración de comprimidos de posaconazol de liberación retardada y aproximadamente 31-37 horas después de la administración de suspensión oral de posaconazol. Etiqueta de Noxafil®, revisada 09/2016. La figura 8 representa los niveles reales de AUC de lurasidona (como un múltiplo de la AUC basal; líneas discontinuas) que son resultado de la administración del 100% de la dosis de referencia en pacientes de peso normal y obesos en diversos momentos después de interrumpir el posaconazol tal como se mide en la investigación del solicitante en comparación con los niveles de lurasidona predichos a partir de la semivida de posaconazol tal como se describe en la etiqueta de Noxafil® ("niveles predichos"; línea continua) usando la ecuación 1 y una semivida de posaconazol de 31 horas. La línea continua muestra que los niveles predichos de AUC de lurasidona (notificados como GMR) son aproximadamente el 400% (o aproximadamente 4 veces) superiores al valor basal de 1 día después de interrumpir el posaconazol, aproximadamente el 300% (o aproximadamente 3 veces) superiores al valor basal 2 días después de interrumpir el posaconazol, aproximadamente el 200% (o aproximadamente 2 veces) superiores al valor basal aproximadamente 3 días después de interrumpir el posaconazol, y después se ahúsan para alcanzar el valor basal aproximadamente el día 9 después de interrumpir el posaconazol. Por el contrario, los datos del solicitante muestran que los niveles reales de AUC de lurasidona están significativamente por encima de los niveles predichos durante al menos 14 días después de interrumpir el posaconazol, por ejemplo, aproximadamente 2 veces superior a lo esperado 2 días después de interrumpir el posaconazol; aproximadamente 2-3 veces superior a lo esperado 3 días después de interrumpir el posaconazol; aproximadamente 2,5-3,5 veces superior a lo esperado 4 días después de interrumpir el posaconazol, y permanecen aproximadamente 2-3 veces por encima de los niveles esperados durante al menos aproximadamente 14 días. Se realizaron los mismos estudios con ranolazina. Al igual que la figura 8, la figura 9 representa los niveles reales de AUC de ranolazina (como un múltiplo del AUC basal; líneas discontinuas) para pacientes de peso normal y obesos que son resultado de la administración del 100% de la dosis de referencia en diversos momentos después de interrumpir el posaconazol, tal como se mide en la investigación del solicitante, en comparación con los niveles de ranolazina predichos a partir de la semivida de posaconazol de 31 horas, tal como se describe en la etiqueta de Noxafil® ("niveles predichos"; línea continua). Los datos del solicitante muestran que los niveles reales de AUC de ranolazina se encuentran significativamente por encima de los niveles predichos durante al menos 14 días después de interrumpir el posaconazol, por ejemplo, aproximadamente 0,5-1,5 veces superior a lo esperado 2 días después de interrumpir el posaconazol; aproximadamente 1,5 veces superior a lo esperado 3 días después de interrumpir el posaconazol; aproximadamente 1,5 veces superior a lo esperado 4 días después de interrumpir el posaconazol, y que permanecen aproximadamente 0,5-1,5 veces por encima de los niveles esperados durante al menos aproximadamente 14 días. En

algunas formas de realización, los presentes procedimientos administran un fármaco de sustrato de CYP3A4 para lograr niveles en plasma sanguíneo por encima de los niveles esperados medidos para la dosis de referencia.

En algunas formas de realización, el solicitante ha descubierto que el fármaco de sustrato de CYP3A4 se puede administrar después de interrumpir el posaconazol cuando una o más de la $C_{m\acute{a}x}$, AUC y/o GMR de AUC o de $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco de sustrato de CYP3A4 se eleva a niveles que no se habrían predicho (por ejemplo, la curva de disminución de DDI calculada usando la ecuación 1 y la semivida aceptada de posaconazol), y de hecho se habrían considerado altamente improbables en un día particular después de interrumpir la terapia con posaconazol. Debido a que determinados niveles en plasma sanguíneo pueden ser inseguros, en algunas formas de realización, los presentes procedimientos proporcionan la administración de un fármaco de sustrato de CYP3A4 cuando (por ejemplo, tan pronto como) al menos una del AUC, $C_{m\acute{a}x}$ o GMR de AUC o de $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco de sustrato de CYP3A4 se encuentra en, o por debajo de, un nivel máximo, pero por encima de los niveles predichos. En algunas formas de realización, el nivel máximo es un nivel en plasma sanguíneo del fármaco de sustrato de CYP3A4 cuando los beneficios del tratamiento del paciente con el fármaco de sustrato de CYP3A4 superan los riesgos. Por encima del nivel máximo, los riesgos de tratamiento superan los beneficios. Los ejemplos no limitantes de niveles máximos para diversos fármacos de sustrato de CYP3A4 se proporcionan en la tabla A indicados como "niveles seguros diana". En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra cuando al menos una de la AUC o $C_{m\acute{a}x}$ real del fármaco de sustrato de CYP3A4 varía de aproximadamente el 3000% a aproximadamente el 105% del AUC o la $C_{m\acute{a}x}$ esperadas, por ejemplo, aproximadamente el 3000%, aproximadamente el 2900%, aproximadamente el 2800%, aproximadamente el 2700%, aproximadamente el 2600%, aproximadamente el 2500%, aproximadamente el 2400%, aproximadamente el 2300%, aproximadamente el 2200%, aproximadamente el 2100%, aproximadamente el 2000%, aproximadamente el 1900%, aproximadamente el 1800%, aproximadamente el 175%, aproximadamente el 1700%, aproximadamente el 1600%, aproximadamente el 1500%, aproximadamente el 1400%, aproximadamente el 1300%, aproximadamente el 1200%, aproximadamente el 1100%, aproximadamente el 1000%, aproximadamente el 950%, aproximadamente el 900%, aproximadamente el 850%, aproximadamente el 800%, aproximadamente el 750%, aproximadamente el 700%, aproximadamente el 650%, aproximadamente el 600%, aproximadamente el 550%, aproximadamente el 500%, aproximadamente el 450%, aproximadamente el 400%, aproximadamente el 350%, aproximadamente el 300%, aproximadamente el 250%, aproximadamente el 200%, aproximadamente el 195%, aproximadamente el 190%, aproximadamente el 185%, aproximadamente el 180%, aproximadamente el 175%, aproximadamente el 170%, aproximadamente el 165%, aproximadamente el 160%, aproximadamente el 155%, aproximadamente el 150%, aproximadamente el 145%, aproximadamente el 140%, aproximadamente el 135%, aproximadamente el 130%, aproximadamente el 125%, aproximadamente el 120%, aproximadamente el 115%, aproximadamente el 110% y aproximadamente el 105%, y cualquier intervalo entre estos valores. En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra cuando al menos una de las GMR de AUC o de $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco de sustrato de CYP3A4 varía de aproximadamente 30 veces a aproximadamente 1,05 veces del AUC o $C_{m\acute{a}x}$ basal, por ejemplo, aproximadamente 30 veces, aproximadamente 29 veces, aproximadamente 28 veces, aproximadamente 27 veces, aproximadamente 26 veces, aproximadamente 25 veces, aproximadamente 24 veces, aproximadamente 23 veces, aproximadamente 22 veces, aproximadamente 21 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 19 veces, aproximadamente 18 veces, aproximadamente 17 veces, aproximadamente 16 veces, aproximadamente 15 veces, aproximadamente 14 veces, aproximadamente 13 veces, aproximadamente 12 veces, aproximadamente 11 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 9,9 veces, aproximadamente 9,8 veces, aproximadamente 9,7 veces, aproximadamente 9,6 veces, aproximadamente 9,5 veces, aproximadamente 9,4 veces, aproximadamente 9,3 veces, aproximadamente 9,2 veces, aproximadamente 9,1 veces, aproximadamente 9 veces, aproximadamente 8,9 veces, aproximadamente 8,8 veces, aproximadamente 8,7 veces, aproximadamente 8,6 veces, aproximadamente 8,5 veces, aproximadamente 8,4 veces, aproximadamente 8,3 veces, aproximadamente 8,2 veces, aproximadamente 8,1 veces, aproximadamente 8,0 veces, aproximadamente 7,9 veces, aproximadamente 7,8 veces, aproximadamente 7,7 veces, aproximadamente 7,6 veces, aproximadamente 7,5 veces, aproximadamente 7,4 veces, aproximadamente 7,3 veces, aproximadamente 7,2 veces, aproximadamente 7,1 veces, aproximadamente 7,0 veces, aproximadamente 6,9 veces, aproximadamente 6,8 veces, aproximadamente 6,7 veces, aproximadamente 6,6 veces, aproximadamente 6,5 veces, aproximadamente 6,4 veces, aproximadamente 6,3 veces, aproximadamente 6,2 veces, aproximadamente 6,1 veces, aproximadamente 6,0 veces, aproximadamente 5,9 veces, aproximadamente 5,8 veces, aproximadamente 5,7 veces, aproximadamente 5,6 veces, aproximadamente 5,5 veces, aproximadamente 5,4 veces, aproximadamente 5,3 veces, aproximadamente 5,2 veces, aproximadamente 5,1 veces, aproximadamente 5,0 veces, aproximadamente 4,9 veces, aproximadamente 4,8 veces, aproximadamente 4,7 veces, aproximadamente 4,6 veces, aproximadamente 4,5 veces, aproximadamente 4,4 veces, aproximadamente 4,3 veces, aproximadamente 4,2 veces, aproximadamente 4,1 veces, aproximadamente 4,0 veces, aproximadamente 3,9 veces, aproximadamente 3,8 veces, aproximadamente 3,7 veces, aproximadamente 3,6 veces, aproximadamente 3,5 veces, aproximadamente 3,4 veces, aproximadamente 3,3 veces, aproximadamente 3,2 veces, aproximadamente 3,1 veces, aproximadamente 3,0 veces, aproximadamente 2,9 veces, aproximadamente 2,8 veces, aproximadamente 2,7 veces, aproximadamente 2,6 veces, aproximadamente 2,5 veces, aproximadamente 2,4 veces, aproximadamente 2,3 veces, aproximadamente 2,2 veces, aproximadamente 2,1 veces, aproximadamente 2,0 veces, aproximadamente 1,9 veces, aproximadamente 1,8 veces, aproximadamente 1,7 veces, aproximadamente 1,6 veces, aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 1,4 veces, aproximadamente 1,3 veces, aproximadamente 1,2 veces, aproximadamente 1,1 veces, y aproximadamente 1,05 veces en comparación con los valores basales normales respectivos de tales parámetros, después de interrumpir el posaconazol (incluidos todos los intervalos entre los mismos).

En algunas formas de realización, el nivel máximo está relacionado con la incidencia de un evento adverso. En algunas formas de realización, la tasa de incidencia del evento adverso que establece el nivel máximo es de al menos aproximadamente el 2%, al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50% en una población de pacientes que reciben los mismos tratamientos. En algunas formas de realización, la determinación de si dosificar el fármaco de sustrato de CYP3A4 se basa en un análisis de riesgo/beneficio (por ejemplo, tal como se ha analizado anteriormente).

Usando lurasidona como ejemplo, un aumento de aproximadamente el 300% en el AUC de la lurasidona (aproximadamente 3 veces de aumento en la GMR) está asociado con somnolencia, mientras que un aumento del 400% en el AUC (o aproximadamente 4 veces de aumento en la GMR) está asociado con acatisia. Debido al beneficio del tratamiento de un paciente, la lurasidona se puede administrar cuando el AUC aumenta hasta aproximadamente el 300% (aproximadamente un aumento de 3 veces en GMR), pero no cuando el AUC aumente aproximadamente el 400% (aproximadamente un aumento de 4 veces en GMR). El nivel máximo de lurasidona puede ser un aumento del 216% con respecto al AUC basal. Cuando la necesidad del paciente de tratamiento supera los riesgos, el nivel máximo puede ser un aumento de aproximadamente el 500% en el AUC basal. El nivel máximo puede ser cualquier valor en el intervalo de menos del 500% al 216% de aumento en el AUC basal, incluido cualquier intervalo entre esos valores.

En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 no se dosifica cuando al menos una del AUC o la $C_{\text{máx}}$ sería superior a aproximadamente el 3000% de una AUC basal normal (tal como se ha definido anteriormente) del fármaco de sustrato de CYP3A4, por ejemplo, superior a aproximadamente el 2900%, superior a aproximadamente el 2800%, superior a aproximadamente el 2700%, superior a aproximadamente el 2600%, superior a aproximadamente el 2500%, superior a aproximadamente el 2400%, superior a aproximadamente el 2300%, superior a aproximadamente el 2200%, superior a aproximadamente el 2100%, superior a aproximadamente el 2000%, superior a aproximadamente el 1900%, superior a aproximadamente el 1800%, superior a aproximadamente el 1700%, superior a aproximadamente el 1600%, superior a aproximadamente el 1500%, superior a aproximadamente el 1400%, superior a aproximadamente el 1300%, superior a aproximadamente el 1200%, superior a aproximadamente el 1100%, superior a aproximadamente el 1000%, superior a aproximadamente el 950%, superior a aproximadamente el 900%, superior a aproximadamente el 850%, superior a aproximadamente el 800%, superior a aproximadamente el 750%, superior a aproximadamente el 700%, superior a aproximadamente el 650%, superior a aproximadamente el 600%, superior a aproximadamente el 550%, superior a aproximadamente el 500%, superior a aproximadamente el 450%, superior a aproximadamente el 400%, superior a aproximadamente el 350%, superior a aproximadamente el 300%, superior a aproximadamente el 250%, superior a aproximadamente el 200%, superior a aproximadamente el 190%, superior a aproximadamente el 180%, aproximadamente el 170%, superior a aproximadamente el 160%, superior a aproximadamente el 150%, superior a aproximadamente el 145%, superior a aproximadamente el 140%, superior a aproximadamente el 135%, superior a aproximadamente el 130%, superior a aproximadamente el 125%, superior a aproximadamente el 120%, superior a aproximadamente el 115% o superior a aproximadamente el 110%, incluidos todos los valores y subintervalos entre los mismos. En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 no se dosifica cuando al menos uno de las GMR de AUC o de $C_{\text{máx}}$ sería superior a aproximadamente 30 veces de un AUC basal normal (como se ha definido anteriormente) del fármaco de sustrato de CYP3A4, por ejemplo, superior a aproximadamente 30 veces, superior a aproximadamente 29 veces, superior a aproximadamente 28 veces, superior a aproximadamente 27 veces, superior a aproximadamente 26 veces, superior a aproximadamente 25 veces, superior a aproximadamente 24 veces, superior a aproximadamente 23 veces, superior a aproximadamente 22 veces, superior a aproximadamente 21 veces, superior a aproximadamente 20 veces, superior a aproximadamente 19 veces, superior a aproximadamente 18 veces, superior a aproximadamente 17 veces, superior a aproximadamente 16 veces, superior a aproximadamente 15 veces, superior a aproximadamente 14 veces, superior a aproximadamente 13 veces, superior a aproximadamente 12 veces, superior a aproximadamente 11 veces, superior a aproximadamente 10 veces, superior a aproximadamente 9,5 veces, superior a aproximadamente 9 veces, superior a aproximadamente 8,5 veces, superior a aproximadamente 8,0 veces, superior a aproximadamente 7,5 veces, superior a aproximadamente 7,0 veces, superior a aproximadamente 6,5 veces, superior a aproximadamente 6,0 veces, superior a aproximadamente 5,5 veces, superior a aproximadamente 5,0 veces, superior a aproximadamente 4,5 veces, superior a aproximadamente 4,0 veces, superior a aproximadamente 3,5 veces, superior a aproximadamente 3,0 veces, superior a aproximadamente 2,5 veces, superior a aproximadamente 2,0 veces, superior a aproximadamente 1,9 veces, superior a aproximadamente 1,8 veces, superior a aproximadamente 1,7 veces, superior a aproximadamente 1,6 veces, superior a aproximadamente 1,5 veces, superior a aproximadamente 1,4 veces, superior a aproximadamente 1,3 veces, superior a aproximadamente 1,2 veces, o superior a aproximadamente 1,1 veces, incluidos todos los valores y subintervalos entre los mismos.

Tal como se aborda en el presente documento, el solicitante ha descubierto que los efectos inhibidores de posaconazol en CYP3A4 duraban sustancialmente más tiempo de lo que se habría predicho a partir de su semivida. Tal como se describe en los ejemplos 2 y 3, la semivida de eliminación de posaconazol es diferente en pacientes de peso normal y obesos. Específicamente, el solicitante midió la semivida de eliminación de posaconazol para pacientes de peso normal a las 33,6 horas, mientras que la semivida de eliminación de posaconazol en pacientes obesos se midió en 58,3 horas. La tabla B muestra la concentración media en estado estacionario de posaconazol medida para pacientes normales y obesos medida en dos estudios clínicos separados realizados por el solicitante (BOW-001 y BOW-002).

Los dos estudios clínicos usaron el mismo protocolo para medir la semivida de eliminación de posaconazol, permitiendo que se combinen los datos para pacientes normales de cada estudio ("todos normales") y que se combinen los datos para pacientes obesos de cada estudio ("todos obesos").

5

Tabla B. Datos de semivida de eliminación de posaconazol combinados.

	<u>Css (ng/ml)</u>		<u>t1/2 (h)</u>	
	<u>Media</u>	<u>SD</u>	<u>Media</u>	<u>SD</u>
BOW-001				
Normal	3071	1422	35,7	11
BOW-002				
Normal	2514	1435	30,9	7
BOW-001				
Obeso	2258	952	64,5	53
BOW-002				
Obeso	1462	649	52,5	31
Todos normales	2864	1400	33,6	9
Todos obesos	1860	896	58,3	42

Los procedimientos proporcionan la administración al paciente de una dosis reducida (con respecto a la dosis de referencia, tal como se define en el presente documento) del fármaco de sustrato de CYP3A4. La dosis reducida se puede administrar simultáneamente con posaconazol, el día después de interrumpir el posaconazol, o después de cualquier periodo de retraso descrito en el presente documento (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 o 42 días después de interrumpir el posaconazol). En algunas formas de realización, la dosis reducida se administra durante aproximadamente 7 a aproximadamente 42 días, por ejemplo, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 o 42 días, incluidos todos los valores y subintervalos entre los mismos. En algunas formas de realización, los procedimientos proporcionan la selección de una dosis de referencia reducida a esos resultados en un AUC máxima que varía de aproximadamente el 500% a aproximadamente el 100% (por ejemplo, aproximadamente el 500%, aproximadamente el 475%, aproximadamente el 450%, aproximadamente el 425%, aproximadamente el 400%, aproximadamente el 375%, aproximadamente el 350%, aproximadamente el 325%, aproximadamente el 300%, aproximadamente el 275%, aproximadamente el 250%, aproximadamente el 225%, aproximadamente el 200%, aproximadamente el 175%, aproximadamente el 150%, aproximadamente el 125% y aproximadamente el 100%, incluidos todos los valores y subintervalos entre los mismos) del AUC basal normal de la dosis de referencia; y después, en el día en que la dosis de referencia reducida proporcionaría un AUC que es inferior al 100% del valor basal normal, se administra al paciente la dosis de referencia. En algunas formas de realización, se administra al paciente la dosis de referencia antes del día en que la dosis reducida proporcionaría un AUC que es inferior al 100% del valor basal normal, siempre que cuando se administre la dosis de referencia, el AUC no supere los niveles seguros tal como se describen en el presente documento. En algunas formas de realización, el AUC, la C_{máx}, la GMR de AUC o la GMR de C_{máx} proporcionadas administrando una dosis reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4 se encuentran entre el valor basal y un valor seguro diana listado en la tabla A para el fármaco de sustrato de CYP3A4.

En algunas formas de realización, se administra una dosis reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4 tan pronto como los niveles de posaconazol son aproximadamente el 50% de los niveles en estado estacionario, por ejemplo, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 12,5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 6,25%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 3,125%, aproximadamente el 1,5625%, o aproximadamente el 1% de los niveles en estado estacionario, incluidos todos los valores y subintervalos entre los mismos.

En algunas formas de realización, se administra una dosis reducida del fármaco de sustrato de CYP3A4 tan pronto como se cumplen dos condiciones: (i) los niveles de posaconazol se reducen en al menos aproximadamente el 50% de los niveles en estado estacionario (por ejemplo, se reducen en aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 87,5%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 93,75%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96,875%, aproximadamente el 98,4375%, o aproximadamente el 99%, incluidos todos los valores y subintervalos entre los mismos); y (ii) los niveles en plasma sanguíneo del fármaco de sustrato de CYP3A4 se encuentran en, o por debajo de, un nivel diana que se considera seguro pero por encima de los niveles esperados para el fármaco de sustrato de CYP3A4. Los niveles esperados del fármaco de sustrato de CYP3A4 se pueden calcular usando la ecuación 1. En algunas formas de realización, el nivel diana que se considera

seguro es el "nivel seguro diana" divulgado en la tabla A para el fármaco de sustrato de CYP3A4.

En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 es olaparib (cápsulas). La enfermedad o afección tratada con olaparib puede incluir cualquier enfermedad o afección descrita en el presente documento o para la que se indica olaparib. Por ejemplo, en algunas formas de realización, olaparib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario avanzado de línea germinal perjudicial o sospechosa de ser perjudicial con mutación BRCA que se han tratado con tres o más líneas previas de quimioterapia. El olaparib se puede administrar en una forma de dosificación de 50 mg. En algunas formas de realización, olaparib se administra dos veces al día hasta una dosis diaria total de 800 mg con o sin alimento. Por ejemplo, cuando el olaparib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario avanzado de línea germinal perjudicial o que se sospecha que es perjudicial con mutación BRCA que se han tratado con tres o más líneas previas de quimioterapia, la dosis de referencia es 400 mg, administrada dos veces al día (la dosis de referencia diaria total es 800 mg) con o sin alimento. Para insuficiencia renal moderada (CLcr 31-50 ml/min), la dosis de referencia se reduce a 300 mg dos veces al día (la dosis de referencia diaria total es 600 mg). Así, en diversas formas de realización, la dosis de referencia diaria total de olaparib puede ser, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg u 800 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. Según determinadas formas de realización de la presente divulgación, cuando la dosis de referencia diaria total de olaparib es, por ejemplo, 800 mg, el paciente tomará una dosis diaria total reducida de olaparib (concomitantemente con posaconazol o después de un periodo de retraso tras interrumpir el posaconazol). En algunas formas de realización, la dosis diaria total reducida de olaparib es, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg o 750 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. Cuando la dosis de referencia diaria total de olaparib es 800 mg, la dosis diaria total reducida de olaparib es, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg o 750 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. Cuando la dosis de referencia diaria total de olaparib es 600 mg, la dosis diaria total reducida de olaparib es, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg o 550 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. De forma correspondiente, cuando la dosis de referencia individual de olaparib es de 400 mg, la dosis de referencia individual reducida de olaparib es, por ejemplo, de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg o 350 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. Cuando la dosis de referencia individual de olaparib es 300 mg, la dosis de referencia individual reducida de olaparib es, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. Cuando la dosis de referencia individual de olaparib es de 50 mg, la dosis de referencia individual reducida de olaparib es, por ejemplo, de 25 mg.

En algunas formas de realización, el fármaco de sustrato de CYP3A4 es olaparib (comprimidos). La enfermedad o afección tratada con olaparib puede incluir cualquier enfermedad o afección descrita en el presente documento o para la que se indica olaparib. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el olaparib está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario recurrente, cáncer de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario recurrente, que se encuentran en respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino. En algunas formas de realización, el olaparib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA de línea germinal (gBRCAm) perjudicial o sospechosa de ser perjudicial que se han tratado con tres o más líneas previas de quimioterapia. En algunas formas de realización, olaparib está indicado en pacientes con cáncer de mama metastásico con gBRCAm perjudicial o sospechosa de ser perjudicial, el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) que se han tratado con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. El olaparib se puede administrar en una forma de dosificación de 150 mg o 100 mg. En algunas formas de realización, el olaparib se administra dos veces al día hasta una dosis diaria total de 600 mg con o sin alimento. Por ejemplo, cuando el olaparib está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario recurrente, cáncer de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario, recurrente, que se encuentran en respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino, la dosis de referencia es 300 mg, administrada dos veces al día (la dosis de referencia diaria total es 600 mg). Por ejemplo, cuando el olaparib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA de línea germinal (gBRCAm) perjudicial o sospechosa de ser perjudicial que se han tratado con tres o más líneas previas de quimioterapia, la dosis de referencia es 300 mg, administrada dos veces al día (la dosis de referencia diaria total es 600 mg). Por ejemplo, cuando olaparib está indicado en pacientes con cáncer de mama metastásico con gBRCAm perjudicial o sospechosa de ser perjudicial, el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) que se han tratado con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico, la dosis de referencia es 300 mg, administrada dos veces al día (la dosis de referencia diaria total es 600 mg). Para insuficiencia renal moderada (CLcr 31-50 ml/min), la dosis de referencia se reduce a 200 mg dos veces al día (la dosis de referencia diaria total es 400 mg). Así, en diversas formas de realización, la dosis de referencia diaria total de olaparib puede ser, por ejemplo, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg o 600 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. Según determinadas formas de realización de la presente divulgación, cuando la dosis de referencia diaria total de olaparib es, por ejemplo, 600 mg, el paciente tomará una dosis diaria total reducida de olaparib (concomitantemente con posaconazol o después de un periodo de retraso tras interrumpir el posaconazol). En algunas formas de realización, la dosis diaria total reducida de olaparib es, por ejemplo, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg o 600 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. Cuando la dosis de referencia diaria total de olaparib es 600

mg, la dosis diaria total reducida de olaparib es, por ejemplo, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg o 550 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. Cuando la dosis de referencia diaria total de olaparib es de 400 mg, la dosis diaria total reducida de olaparib es, por ejemplo, de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg o 350 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. Cuando la dosis de referencia diaria total de olaparib es de 200 mg, la dosis diaria total reducida de olaparib es, por ejemplo, de 50 mg, 100 mg o 150 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. De forma correspondiente, cuando la dosis de referencia individual de olaparib es de 150 mg, la dosis de referencia individual reducida de olaparib es, por ejemplo, de 50 mg o 100 mg, incluidos todos los números enteros e intervalos entre los mismos. Cuando la dosis de referencia individual de olaparib es de 100 mg, la dosis de referencia individual reducida de olaparib es, por ejemplo, de 50 mg.

En algunas formas de realización, el periodo de tiempo durante el cual el paciente se trata con una dosis reducida (por ejemplo, no superior a aproximadamente el 90%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 25%, etc. de la dosis de referencia) de sustrato de CYP3A4, es al menos aproximadamente 1,5 veces la $t_{1/2}$ promedio notificada de posaconazol, por ejemplo, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 2,5 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 3,5 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 4,5 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 5,5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 6,5 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 7,5 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 8,5 veces, aproximadamente 9 veces, aproximadamente 9,5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 11 veces, aproximadamente 12 veces, aproximadamente 13 veces, aproximadamente 14 veces, aproximadamente 15 veces, aproximadamente 16 veces, aproximadamente 17 veces, aproximadamente 18 veces, aproximadamente 19 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 21 veces, aproximadamente 22 veces, aproximadamente 23 veces, aproximadamente 24 veces, aproximadamente 25 veces, aproximadamente 26 veces, aproximadamente 27 veces, aproximadamente 28 veces, aproximadamente 29 veces, y aproximadamente 30 veces, incluidos todos los valores y subintervalos entre los mismos.

La presente divulgación también proporciona procedimientos para tratar, o prescribir un tratamiento, con un fármaco de sustrato de CYP3A4 destinado a tratar cualquiera de los trastornos o afecciones descritos en el presente documento, a un paciente al que se ha administrado posaconazol antes de la administración del fármaco de sustrato de CYP3A4. Además de tratar el trastorno o afección tratable con el fármaco de sustrato de CYP3A4, en algunas formas de realización los procedimientos de la presente invención reducen la gravedad o incidencia de efectos secundarios asociados con la administración del fármaco de sustrato de CYP3A4 después de interrumpir la administración de posaconazol. En formas de realización, los procedimientos incluyen (a) tratar a un paciente con múltiples dosis de posaconazol, (b) no tratar al paciente con el fármaco de sustrato de CYP3A4 durante el régimen de posaconazol, (c) interrumpir el régimen de posaconazol; y (d) durante 2-42 días después de interrumpir el régimen de posaconazol, tratar al paciente con el fármaco de sustrato de CYP3A4 a una dosis que no es superior a aproximadamente el 50% de la dosis de referencia del fármaco de sustrato de CYP3A4 (por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 90%, de la dosis de referencia, tal como se ha descrito anteriormente). La enfermedad o afección tratada con el fármaco de sustrato de CYP3A4 puede incluir cualquier enfermedad o afección descrita en el presente documento o para la que se administra el fármaco de sustrato CYP3. En otras formas de realización, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cuya enfermedad que no ha progresado después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino, NSCLC localmente avanzado o metastásico después del fracaso de al menos un régimen de quimioterapia anterior, cáncer pancreático localmente avanzado, no resecable o metastásico, carcinoma de células renales (RCC) avanzado después del fracaso del tratamiento con sunitinib o sorafenib, astrocitoma de células gigantes subependimales (SEGA) asociado con esclerosis tuberosa (TS) que requieren intervención terapéutica pero no son candidatos para resección quirúrgica curativa y angiomiolipoma renal. En otras formas de realización, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en, en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con, cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR), negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina, como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para HR, negativo para HER2, con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina y quimioterapia previa en el entorno metastásico, cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA de línea germinal perjudicial o sospechosa de ser perjudicial en pacientes adultos que se han tratados con tres o más líneas previas de quimioterapia, mielofibrosis intermedia o de alto riesgo, incluidas mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis post-trombocitemia esencial, pacientes con policitemia vera que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, hidroxiurea, pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico que se han tratado previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia antiVEGF, y, si RAS de tipo silvestre, una terapia anti-EGFR, pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) localmente avanzado, no resecable o metastásico que se han tratado previamente con mesilato de imatinib y malato de sunitinib, paciente4s con carcinoma hepatocelular (HCC) que se han tratado previamente con sorafenib, pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) metastásico cuyos tumores son positivos para cinasa de linfoma anaplásico (ALK) o ROS1 tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600E tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, en combinación con trametinib, para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutaciones BRAF V600E o V600K tal como se detecta mediante una

prueba aprobada por la FDA, tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con mutaciones BRAF V600E o V600K, tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, e implicación de ganglio(s) linfático(s), tras resección completa, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) metastásico con mutación BRAF V600E tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, cáncer de tiroides anaplásico (ATC) localmente avanzado o metastásico en pacientes con mutación BRAF V600E y sin opciones de tratamiento locorregional satisfactorias, el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a castración no metastásico, el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) metastásico positivo para cinasa de linfoma anaplásico (ALK) que han progresado o son intolerantes al crizotinib, el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL) recidivante que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas, el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) recidivante o refractaria o linfoma linfocítico pequeño (SLL) después de al menos dos terapias previas, el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL) recidivante o refractario después de al menos dos terapias sistémicas previas, en combinación con binimetinib, para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no resecable con una mutación BRAF V600E o V600K, tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (AML) refractaria o recidivante con una mutación IDH1 susceptible tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA, el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos 2 regímenes previos, que incluyen bortezomib y un agente inmunomodulador, el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células basales (BCC) localmente avanzado que ha reaparecido tras cirugía o radioterapia, o aquellos que no son candidatos para cirugía o radioterapia, y el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no resecable con mutación BRAF V600E tal como se detecta mediante una prueba aprobada por la FDA. En algunas formas de realización, el periodo de tiempo durante el cual el fármaco de sustrato de CYP3A4 se administra a no más del 50% de la dosis de referencia, es superior a aproximadamente 21 días, tal como 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 o 42 días, por ejemplo, para pacientes con una o más características fisiológicas descritas en el presente documento.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1. Estudios farmacocinéticos con posaconazol y lurasidona

Los inventores estudiaron 6 sujetos masculinos y femeninos obesos (edades de 18-50, IMC>35) que tomaban comprimidos de uso oral de posaconazol (300 mg qd (una vez al día)) y lurasidona (20 mg qd). Los pesos corporales y las mediciones de IMC para los 6 sujetos se proporcionan a continuación en la tabla 1.

Tabla 1.

Demografía de sujetos		
Nº de sujeto	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)
101-001	111,8	45
101-002	136,8	44,4
101-005	137,7	51,2
101-007	103,7	36,8
101-008	122,3	39,8
101-010	120,0	43,9

Los sujetos recibieron solo lurasidona el día 1, después se dosificó posteriormente a niveles en estado estacionario posaconazol, con una dosis de carga de 300 mg dos veces al día el día 2 y 300 mg una vez al día después durante un periodo de 14 días. La administración de posaconazol se interrumpió después y se administró lurasidona (20 mg qd) 2, 4 y 6 días después de que la administración se había interrumpido (días de estudio 17, 19 y 21 respectivamente). Se midió el AUC de lurasidona durante 24 horas después de cada administración. La tabla 2 muestra los niveles de AUC de lurasidona del sujeto 2, 4 y 6 días después de que se interrumpió el posaconazol, los niveles de AUC de posaconazol 2, 4 y 6 días después de que se interrumpió el posaconazol, y la relación de AUC de lurasidona post-posaconazol con respecto al AUC de lurasidona basal medida antes del tratamiento con posaconazol:

Tabla 2.

Sujeto	AUC de lurasidona (ng·h/ml)				AUC de posaconazol (ng·h/ml)				Relación de AUC de lurasidona con respecto al día 1				Datos del sujeto	
	Día 1	Día 17	Día 19	Día 21	Día 17	Día 19	Día 21	Día 21	Día 17	Día 19	Día 21	IMC (kg/m²)	Peso (kg)	
HMS001	92.8	284	234.4	204.5	2886	2019	1365	3.06	3.06	2.53	2.20	45.0	111.8	
DES005	26	167.3	186	168	2512	1954	1563	6.43	6.43	7.15	6.46	51.2	137.7	
TRB007	38.3	173.8	89.5	124.7	824	542	285	4.54	4.54	2.34	3.26	36.8	103.7	
NNJ010	71	211.7	163	226	4551	3688	3081	2.98	2.98	2.30	3.18	43.9	120.0	
KDH002	110	195.5	146	186.3	1299	626	284	1.78	1.78	1.33	1.69	44.4	136.8	
DTG008	45.6	57	36.2	27.8	190	78	31	1.25	1.25	0.79	0.61	39.8	122.3	

La tabla 3 compara los niveles de AUC de lurasidona después del tratamiento con posaconazol con los niveles de AUC de lurasidona basales.

Tabla 3.

Niveles de lurasidona frente a niveles basales días después de interrumpir el posaconazol			
	Día 2	Día 4	Día 6
Media	3,3x	2,7x	2,9x
Mín	1,3x	0,8x	0,6x
Máx	6,4x	7,2x	6,5x
Mediana	3,0x	2,3x	2,7x

Tal como se ha mostrado anteriormente en la tabla 3, las relaciones de AUC medias del tratamiento post-posaconazol de lurasidona son aproximadamente 3 veces superiores al valor basal. Estos datos indican que el posaconazol se acumula en sujetos obesos, y da como resultado niveles de AUC de lurasidona significativamente superiores en comparación con los niveles basales medidos antes del tratamiento con posaconazol.

Las mediciones de AUC de dos pacientes (DTG008 y KDH002) indican que estos pacientes no cumplieron con el régimen de tratamiento con posaconazol, y las mediciones de AUC correspondientes se retiraron del estudio. Los resultados se muestran a continuación en la tabla 4.

Tabla 4.

Niveles de lurasidona frente a niveles basales días después de interrumpir el posaconazol excluidos DTG008 y KDH002			
	Día 2	Día 4	Día 6
Media	4,3x	3,6x	3,8x
Mín	3,0x	2,3x	2,2x
Máx	6,4x	7,2x	6,5x
Mediana	3,8x	2,4x	3,2x

Estos resultados indican que los valores medios de la relación de AUC post-tratamiento con posaconazol para lurasidona se encuentran en el intervalo de 3,6-4,3x durante 2-6 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol.

En conclusión, los resultados de los ensayos clínicos notificados en el ejemplo 1 indican que el posaconazol se acumula en el cuerpo de pacientes obesos después de que se ha interrumpido el tratamiento, y los pacientes deben retrasar una primera dosis de lurasidona o reducir la primera dosis de lurasidona para lograr niveles seguros en plasma sanguíneo de lurasidona.

Ejemplo comparativo 2. Alteración mantenida del aclaramiento de lurasidona después de la interrupción de posaconazol. Efecto de la obesidad, e implicaciones para la seguridad de los pacientes.

Los siguientes estudios se notificaron por Greenblatt et al., J. Clin.Psychopharmacol., 2018; 38(4):289-295 (doi: 10.1097/JCP.0000000000000892).

El agente antipsicótico lurasidona es metabolizado por las enzimas del citocromo P450-3A (CYP3A). La coadministración con inhibidores fuertes de CYP3A (tales como ketoconazol, posaconazol y ritonavir) está contraindicada debido al riesgo de sedación y trastornos del movimiento a partir de niveles elevados de lurasidona. Este estudio evaluó el curso temporal de la recuperación de la interacción posaconazol-fármaco, y el efecto de la obesidad sobre el proceso de recuperación.

Con la coadministración de posaconazol, el área bajo la curva de concentración (AUC) de lurasidona aumentó en un factor medio aritmético de 6,2 en sujetos normales, y en 4,9 en sujetos obesos. El lavado posterior al tratamiento de

posaconazol fue lento en los sujetos normales (semivida media de 31 horas), y se prolongó adicionalmente en sujetos obesos (53 horas). La recuperación de la AUC de lurasidona hacia el valor basal fue correspondientemente lenta y fue incompleta. El AUC permaneció significativamente elevado por encima del valor basal tanto en sujetos normales (factor de 2,1) como obesos (factor de 3,4) incluso a las 2 semanas después de interrumpir el posaconazol.

La etiqueta del producto no aborda el retraso necesario después de la interrupción de un inhibidor fuerte de CYP3A antes de que pueda administrarse de forma segura lurasidona. Se recomienda que se requiera que los pacientes de peso normal y obesos limiten la dosificación de lurasidona, o que experimenten un periodo de lavado después de la interrupción de posaconazol, tal como se establece en la presente divulgación.

Procedimientos. Sitio de estudio y Comité de revisión institucional. El estudio se realizó en Avail Clinical Research, ubicado en DeLand, FL. El protocolo del estudio y el documento de consentimiento fueron revisados y aprobados por IntegReview, Austin, TX. Todos los participantes del estudio proporcionaron un consentimiento informado por escrito antes del inicio de cualquier procedimiento de estudio. Además, este estudio se realizó según las directrices de la Declaración de Helsinki, Conferencia Internacional sobre Armonización-Buenas Prácticas Clínicas, y los requisitos reguladores aplicables.

Sujetos. Los participantes del estudio consistían en dos cohortes, con un total de 34 sujetos que recibieron al menos una dosis de fármaco del estudio, y un total de 24 sujetos que completaron todo el estudio con datos farmacocinéticos evaluables. En la primera cohorte se presentaron aquellos con un hábito corporal normal ($n = 11$ completada; IMC 18,5-24,9 kg/m², ambos inclusive); el segundo grupo consistió en sujetos de hábito corporal obeso ($n = 13$ completada; IMC ≥ 35 kg/m²). Los sujetos eran previamente conocidos por el centro de investigación, o se reclutaron por medio de avisos en los medios públicos. Los sujetos se combinaron por sexo y edad cuando fue posible. Los tamaños de las muestras se basaron en cálculos de potencia.

Los participantes potenciales se sometieron a cribado y evaluación en los 30 días posteriores al inicio del estudio. Los procedimientos incluyeron historial médico y psiquiátrico, examen físico, electrocardiograma si se indica, exploración hematológica y bioquímica (incluidas pruebas de función hepática tales como alanina transaminasa, asparagina transaminasa y bilirrubina) y pruebas de orina para detectar estupefacientes. Todos los participantes del estudio eran adultos sanos, activos y no fumadores sin antecedentes de enfermedad médica o psiquiátrica significativa y no tomaban medicaciones de prescripción. Los sujetos obesos carecían de complicaciones metabólicas u otras complicaciones de obesidad. Las mujeres que potencialmente tenían niños en ambos grupos tuvieron pruebas negativas de embarazo y acordaron evitar el riesgo de embarazo durante el curso del estudio. Se indicó a los sujetos que evitaran el uso de alcohol a lo largo del curso del estudio y se sometieron a un análisis de alcohol en el aliento antes del inicio del protocolo del estudio.

La circunferencia de la cintura del sujeto se midió manualmente. El porcentaje de grasa androide para todos los sujetos se determinó mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Para tres sujetos cuyo peso excedía los límites de la instrumentación DXA, el porcentaje de grasa androide se imputó usando datos de población disponibles en la National Health and Nutrition Evaluation Survey (NHANES). La grasa androide total (denominada grasa corporal total) se calculó como el producto del peso corporal y el porcentaje de grasa androide. El peso corporal ideal (PCI) se determinó a partir de datos actuariales basados en la altura y el sexo, y el porcentaje de peso corporal ideal se calculó como la relación del peso real dividido por el PCI.

Procedimientos. Los sujetos recibieron lurasidona (comprimido de 20 mg) las mañanas del estudio los días 1, 14, 20, 23, 26 y 30. Las dosis de lurasidona se administraron inmediatamente antes de un desayuno continental proporcionado en la unidad de investigación clínica. Se extrajeron muestras de sangre venosa en tubos que contenían ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) desde un catéter permanente, o mediante venopunción separada, antes de la dosis de lurasidona y 1, 2, 3, 4, 8, 12, 18, 24, 48 y 72 horas después de la dosis. Las muestras se centrifugaron y el plasma se separó y se congeló a -70 °C hasta el momento del ensayo.

El día 4 del estudio, los sujetos recibieron dos dosis de posaconazol (300 mg BID). Las mañanas de los días 5-17, recibieron 300 mg de posaconazol una vez al día. Como el posaconazol se va a tomar con alimento, los sujetos se alimentaron con un desayuno continental en la unidad de investigación clínica después de recibir posaconazol y antes de la descarga de la unidad. Se extrajeron muestras de sangre venosa en tubos que contenían EDTA antes de la dosis de posaconazol los días 4, 7, 11, y antes de la dosis de lurasidona los días 14, 20, 23, 26 y 30. Se tomó una muestra de sangre adicional 5 horas después de la dosificación de posaconazol el día 17, para la determinación aproximada de las concentraciones máximas de posaconazol en plasma, y el día 33. Las muestras se centrifugaron y el plasma se separó y se congeló a -70 °C hasta el momento del ensayo.

Procedimientos analíticos. Todos los análisis de bioensayo se realizaron por Keystone Bioanalytical, North Gales, PA. Para el análisis de posaconazol, se añadió el patrón interno (posaconazol-D4) a las muestras biológicas. Las muestras de plasma se precipitaron usando ácido fórmico en acetonitrilo y se aislaron usando un tubo de eliminación de fosfolípidos Phree. Se inyectó una parte alícuota de la muestra en un cromatógrafo de líquidos de alta presión con espectrómetro de masas de cuadrupolo triple de espectrometría de masas en tándem (SCIEX API-5500). La columna analítica fue una columna de HPLC de 3 μ m Unison CK-218 (50 x 2 mm) de Imtakt USA (Portland, OR). La fase móvil

consistía en un componente acuoso (ácido fórmico al 0,25% y formiato amónico 10 mM en agua) y un componente orgánico (ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo) y se administró en gradiente, variando el componente orgánico del 35% al 100%. Las transiciones m/z supervisadas fueron 701,6 > 614,4 para posaconazol y 705,6 > 618,4 para el patrón interno. La curva de calibración varió de 1-1000 ng/ml (8 concentraciones por duplicado).

Para el análisis de la lurasidona, se añadió el patrón interno (lurasidona-D8) a las muestras biológicas. Las muestras de plasma se aislaron usando un tubo de eliminación de fosfolípidos Phree. Se inyectó una parte alícuota de la muestra en un cromatógrafo de líquidos de alta presión con espectrómetro de masas de cuadrupolo triple de espectrometría de masas en tándem (SCIEX API-5500). La columna analítica fue una columna de HPLC de 3 µm Unison UK-C18 (50 x 2 mm) de Imtakt USA (Portland, OR). La fase móvil consistía en un componente acuoso (ácido fórmico al 0,025% y formiato de amonio 10 mM en agua) y un componente orgánico (ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo) y se administró en gradiente, variando el componente orgánico del 35% al 100%. Las transiciones m/z supervisadas fueron 493,4 > 166,1 para la lurasidona y 501,4 > 166,1 para el patrón interno. La curva de calibración varió de 0,25-200 ng/ml (8 concentraciones por duplicado).

Procedimientos farmacocinéticos y estadísticos. Para cada sujeto, se promediaron las concentraciones de posaconazol en plasma antes de la dosis los días de estudio 14 y 17, y se usaron como una concentración en estado estacionario (C_{ss}) para calcular el aclaramiento aparente en estado estacionario de posaconazol según la relación: Aclaramiento = (velocidad de dosificación)/ C_{ss} . La semivida de lavado aparente de posaconazol se calculó mediante análisis de regresión log-lineal comenzando con la concentración en plasma el día 20 y terminando con el último valor distinto de cero. Las diferencias entre cohortes de peso normal y obesas se evaluaron mediante la prueba t de Student para grupos independientes. La relación entre las medidas del hábito corporal y la semivida de lavado de posaconazol para sujetos individuales se evaluó mediante análisis de regresión lineal.

Para cada ensayo de lurasidona para cada sujeto, la fase log-lineal terminal de la curva de concentración plasmática se identificó visualmente, y la constante de velocidad terminal (beta) se determinó mediante análisis de regresión log-lineal. Esto se usó para calcular la semivida de eliminación. El área bajo la curva de concentración plasmática desde el tiempo cero hasta el último punto distinto de cero se determinó mediante el procedimiento trapezoidal lineal. A esto se añadió el área residual, calculada como la concentración final distinta de cero dividida por beta, lo que proporciona el área bajo la curva total de concentración plasmática extrapolada al infinito (AUC). También se tabula la concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$). Se ajustaron tanto AUC como $C_{m\acute{a}x}$, cuando fue necesario, para concentraciones basales (predosis) distintas de cero medidas en algunos sujetos en los ensayos de los días 20, 23, 26 y 30.

Las variables se agregaron como media aritmética y SD o SE. $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de lurasidona también se agregaron como media geométrica e intervalo de confianza del 90% (90% de CI). Las diferencias en las variables cinéticas entre el día 1 del estudio y los días 14, 20, 23, 26 y 30 (control frente a después de la administración de posaconazol) se evaluaron a partir de los datos no transformados usando la prueba t de Dunnett, o mediante comparación de las medias geométricas y el 90% de CI de la diferencia.

La relación entre el AUC de lurasidona y la concentración de posaconazol en plasma para sujetos individuales a lo largo de los 5 ensayos de DDI (días 14, 20, 23, 26 y 30) se analizó por regresión no lineal (SAS PROC NLIN). La siguiente función se ajustó a los puntos de datos:

$$Y = Y_0 + B X^A$$

en la que Y es el valor de AUC de lurasidona correspondiente a X, la concentración de posaconazol en plasma al inicio del periodo de medición de AUC relevante. Las variables iteradas fueron: Y_0 , A, y B.

Resultados

Características del sujeto. Los procedimientos de cribado proporcionaron 34 sujetos que eran participantes potenciales en el estudio. De estos, 8 iniciaron la participación pero no completaron el estudio por razones personales o administrativas no relacionadas con el estudio o las medicaciones del estudio. Los datos de otros 2 sujetos no pudieron analizarse debido a desviaciones aparentes del protocolo. Un total de 24 sujetos (11 de peso normal y 13 obesos) completaron el estudio y se incluyeron en el análisis farmacocinético (tabla 5). Los grupos eran comparables en edad, composición por sexo, altura y PCI. El grupo obeso tenía valores significativamente mayores de peso, porcentaje de PCI, IMC, circunferencia de la cintura, porcentaje de grasa androide y grasa corporal total (androide) (tabla 5). El peso medio en el grupo obeso fue de 140 kg (309 libras), y el IMC medio fue de 49,3 kg.

Tabla 5.

Características demográficas de los participantes del estudio

		Peso normal*	Obeso*	Prueba t independiente:
				Normal frente a obeso
Número		11	13	
Edad (años)		34 ± 8	33 ± 7	N. S.
Varón/mujer		6/5	6/7	
Peso				
	(kg)	67,9 ± 9,1	140,4 ± 32	P < 0,001
	(Libras)	149 ± 29	309 ± 70	P < 0,001
Altura				
	(cm)	171 ± 10	168 ± 11	N. S.
	(Pulgadas)	67,3 ± 4,0	66,3 ± 4,3	N. S.
IMC (kg/m ²)		23,1 ± 1,8	49,3 ± 9,6	P < 0,001
Circunferencia de cintura				
	(cm)	80,4 ± 6,8	129,3 ± 22,4	P < 0,001
	(Pulgadas)	31,7 ± 2,7	50,9 ± 8,8	P < 0,001
Peso corporal ideal (kg)		64,5 ± 12,3	61,9 ± 11,4	N. S.
Porcentaje de peso corporal ideal		106 ± 11	230 ± 46	P < 0,001
Porcentaje de grasa androide		33 ± 12	66 ± 4	P < 0,001
Grasa corporal total (kg)		22,5 ± 8,0	81,3 ± 25,8	P < 0,001
*Media ± SD				

Eventos adversos. Cinco sujetos experimentaron eventos adversos considerados posiblemente o probablemente relacionados con una o ambas medicaciones del estudio. Estos eran trastornos gastrointestinales en dos casos, y uno de boca seca, somnolencia y dolor de cabeza. Todos se solucionaron sin tratamiento específico.

Farmacocinética de posaconazol. Las concentraciones de posaconazol en plasma habían alcanzado el estado estacionario el día 14 del estudio (figura 1). La C_{ss} media fue significativamente inferior, y el aclaramiento de posaconazol fue significativamente superior, en la cohorte obesa en comparación con los controles (tabla 6). Sin embargo, el aclaramiento de posaconazol normalizado en peso no fue significativamente diferente entre los grupos.

El lavado de posaconazol después de la interrupción del tratamiento fue significativamente más lento en el grupo obeso en comparación con los controles ($P < 0,005$) (figura 1). Los valores medios de semivida de lavado en los dos grupos fueron 2,19 días (52,5 horas) y 1,28 días (31 horas), respectivamente (tabla 6). Entre todos los sujetos, la correlación entre la semivida de lavado de posaconazol y cada una de las medidas del hábito corporal fue estadísticamente significativa, pero el grado de obesidad explicó solo una pequeña fracción de varianza en la semivida de lavado ($r^2 < 0,32$). Las asociaciones atenuadas eran atribuibles en parte a dos sujetos obesos con valores de semivida muy prolongados (121 horas).

Tabla 6.

FARMACOCINÉTICA DE POSACONAZOL

	Valor medio ± SD para el grupo:		Valor t de Student:
	Normal	Obeso	Normal frente a obeso
Concentración en estado estacionario (ng/ml)	2377 ± 1188	1462 ± 649	3,33 ($P < 0,005$)
Aclaramiento en estado estacionario			
ml/min	101 ± 71	175 ± 91	2,19 ($P < 0,04$)
ml/min/kg	1,48 ± 1,02	1,25 ± 0,61	N. S.
Semivida de lavado (horas)	31 ± 6,7	52,5 ± 31,1	2,25 ($P < 0,04$)

Farmacocinética de lurasidona. La coadministración de lurasidona con posaconazol dio como resultado un aumento altamente significativo de $C_{máx}$ y AUC de lurasidona (figura 2, tabla 7). En la comparación de los valores del día 14 con los valores pre-posaconazol del día 1 basándose en la relación de medias geométricas, la $C_{máx}$ aumentó en un

factor de 4,0 en sujetos de peso normal y en 2,9 en sujetos obesos. Los aumentos correspondientes en el AUC fueron mayores que los aumentos en $C_{\text{máx}}$. La media geométrica del AUC aumentó en un factor de 5,75 en la cohorte de peso normal, y en 4,34 en la cohorte obesa (tabla 7). Cuando se calcularon como relaciones medias aritméticas, los valores fueron 6,2 en los controles y 4,9 en sujetos obesos.

5

Tabla 7.

Resumen de la farmacocinética de lurasidona

	<u>Media aritmética ± error estándar</u>		<u>Media geométrica (90% de CI)</u>		<u>Relación de medias geométricas (RGM) frente al día 1 (90% de CI)</u>	
	<u>Cmáx corregida (ng/ml)</u>		<u>Cmáx corregida (ng/ml)</u>		<u>Cmáx corregida</u>	
	Normal	Obeso	Normal	Obeso	Normal	Obeso
Día 1	17,1 ± 1,6	19,8 ± 4	16,3 (13,5-19,6)	15,1 (10,2-22,6)		
Día 14	69,4 ± 8,3*	47,0 ± 5*	65,2 (53,5-79,5)	44,1 (35,9-54,2)	Día 14	4,00 (3,09-5,19) 2,91 (1,89-4,47)
Día 20	55,9 ± 7,8*	40,0 ± 5*	48,6 (34,6-68,4)	36,6 (29-46,3)	Día 20	2,98 (2,06-4,33) 2,42 (1,55-3,76)
Día 23	42,5 ± 6,3*	30,0 ± 3	37,8 (28,5-50,2)	28,0 (22,7-34,6)	Día 23	2,32 (1,68-3,21) 1,85 (1,2-2,84)
Día 26	32,2 ± 6,6	30,0 ± 4	26,5 (18,3-30,9)	26,9 (21-34,5)	Día 26	1,63 (1,1-2,4) 1,78 (1,13-2,79)
Día 30	26,2 ± 3,2	25,0 ± 4,4	24,0 (18,6-30,9)	21,6 (16,4-28,4)	Día 30	1,47 (1,09-1,99) 1,42 (0,89-2,26)

	<u>AUC total (ng/ml * h)</u>		<u>AUC total (ng/ml * h)</u>		<u>AUC total</u>	
	Normal	Obeso	Normal	Obeso	Normal	Obeso
Día 1	57,9 ± 5,8	50,8 ± 9	54,5 (43,3-68,6)	42,0 (30,4-57,9)		
Día 14	333 ± 24*	205 ± 19*	324 (282-372)	195 (166-230)	Día 14	5,94 (4,64-7,46) 4,66 (3,28-6,59)
Día 20	265 ± 34*	217 ± 20*	237 (175-321)	205 (173-244)	Día 20	4,34 (3-6,28) 4,90 (3,45-6,96)
Día 23	204 ± 27*	170 ± 17*	184 (139-242)	160 (133-193)	Día 23	3,38 (2,39-4,78) 3,82 (2,68-5,47)
Día 26	148 ± 27*	152 ± 19*	122 (83-179)	140 (113-173)	Día 26	2,24 (1,45-3,46) 3,33 (2,3-4,83)
Día 30	129 ± 20*	150 ± 17*	114 (85-154)	140 (116-170)	Día 30	2,10 (1,46-3,01) 3,34 (2,33-4,78)

*P < 0,05 en comparación con el valor del día 1, prueba t de Dunnett

10 Las variables cinéticas para la lurasidona se recuperaron hacia los valores basales pre-posaconazol durante el periodo de lavado de posaconazol. Basándose en las relaciones de los valores medios geométricos frente al valor basal del día 1, la $C_{\text{máx}}$ permaneció elevada por encima del día 1 incluso el día 30 (relación= 1,47, 90% de CI = 1,09 - 1,99) en los sujetos de control de peso normal. En la cohorte obesa, la $C_{\text{máx}}$ permaneció por encima del valor basal hasta el día 26. La recuperación del AUC en ambos grupos fue incluso menos completa, con relaciones del día 30 de 1,9 en el grupo de peso normal y 2,8 en los sujetos obesos (relaciones medias aritméticas: 2,1 y 3,4, respectivamente). Según 15 el lavado más lento de posaconazol en el grupo obeso, la tasa de recuperación del AUC de lurasidona hacia los valores basales fue correspondientemente más lenta en la cohorte obesa en comparación con los controles (figura 3).

20 Los valores basales de la semivida de eliminación de lurasidona promediaron 9,4 horas en sujetos de peso normal y 10,9 horas en el grupo obeso. Estos valores se encuentran en el intervalo del que se ha informado previamente. Los valores de semivida se prolongaron significativamente durante y después de la administración de posaconazol, y todavía eran sustancialmente más prolongados que los valores basales incluso en el ensayo del día 30 (figura 2, tabla 8). Los valores medios de semivida fueron más largos en sujetos obesos en comparación con los controles. Sin embargo, las determinaciones de la semivida se complicaron por estimaciones que superaron la duración del muestreo 25 en algunos sujetos.

Tabla 8.

Semivida de eliminación de lurasidona (horas)

Media aritmética \pm S.E.

	Normal	Obeso
Día 1	9,4 \pm 1,5	10,9 \pm 4
Día 14	37 \pm 4*	38 \pm 2*
Día 20	39 \pm 3*	48 \pm 4*
Día 23	48 \pm 5*	52 \pm 3*
Día 26	50 \pm 7*	61 \pm 4*
Día 30	45 \pm 9*	71 \pm 5*

*P < 0,05 en comparación con el día 1 basado en la prueba t de Dunnett

Relación de posaconazol en plasma con AUC de lurasidona. Basándose en el análisis de los datos de todos los sujetos, las variaciones individuales en las concentraciones de posaconazol en plasma representaron el 66% de la varianza en el AUC de lurasidona en los tiempos correspondientes ($r^2 = 0,66$), lo que indica que la exposición a posaconazol es un determinante principal de la magnitud de la DDI de posaconazol-lurasidona (figura 4).

El presente estudio evaluó la DDI farmacocinética entre lurasidona como víctima (sustrato) y el inhibidor fuerte de posaconazol CYP3A como perpetrador (precipitante), tanto en voluntarios de peso corporal normal como en un grupo de sujetos por lo demás sano con IMC ≥ 35 kg/m². Un enfoque particular del estudio fue el curso temporal de la recuperación de la DDI durante las dos semanas después de la interrupción de posaconazol.

La coadministración de lurasidona con dosis típicas de posaconazol dio como resultado una mayor exposición a lurasidona (AUC total) en un factor que promedia en el intervalo de 4 a 6 en ambos grupos de sujetos. Después de interrumpir el posaconazol, el efecto sobre la exposición a lurasidona no retornó rápidamente al valor basal. Más bien, la DDI persistió durante al menos 2 semanas después de la última dosis de posaconazol, y probablemente mucho más allá de la duración del estudio. La recuperación lenta de la DDI fue consistente con la larga semivida de eliminación de posaconazol. Con todos los datos agregados, la concentración de posaconazol en plasma representó el 66% de la variabilidad en el AUC de lurasidona asociado con la DDI.

Las propiedades farmacocinéticas de posaconazol se modificaron significativamente en la cohorte de sujetos obesos en comparación con las del tamaño corporal normal. El aclaramiento de posaconazol (no corregido para el peso corporal) fue mayor en sujetos obesos en comparación con los controles, dando como resultado valores más bajos de C_{ss} cuando se administró la misma dosis diaria a ambos grupos. A pesar del mayor aclaramiento, la semivida de lavado se prolongó significativamente en los sujetos obesos en comparación con los controles. Esto se explica probablemente por la distribución desproporcionada del fármaco lipófilo posaconazol en el exceso de tejido adiposo, causando de este modo una prolongación de la semivida de eliminación. Como resultado de la semivida más larga y la persistencia de posaconazol en sangre, la duración de la DDI de lurasidona fue correspondientemente más larga. A las dos semanas después de la última dosis de posaconazol, el AUC de lurasidona todavía se elevó por encima del valor basal en un factor medio de 3,3 en el grupo de sujetos obesos.

Este estudio implicó un número relativamente pequeño de sujetos, pero los hallazgos fueron estadísticamente robustos. Aunque la lurasidona se administró como dosis de ensayo única, la cinética de la lurasidona es lineal, y las propiedades cinéticas de dosis única serán predictivas del comportamiento durante la dosificación múltiple como es habitual en el tratamiento de la esquizofrenia.

Conclusiones. La DDI de posaconazol-lurasidona persiste mucho después de que se interrumpa el posaconazol, dando como resultado un riesgo mantenido de una DDI potencialmente peligrosa. La duración del riesgo persistente se prolonga aún más en individuos obesos debido al efecto de la obesidad sobre la cinética de eliminación de posaconazol. La revisión del etiquetado del producto es necesaria para asegurar la seguridad del paciente. Basándose en los hallazgos de este estudio, se recomienda requerir pacientes de peso normal y obesos para limitar la dosificación de lurasidona, o someterse a un periodo de lavado, tal como se expone en la presente divulgación.

Ejemplo comparativo 3. Persistencia de una interacción fármaco-fármaco mediada por posaconazol con ranolazina después de la interrupción de la administración de posaconazol: Efecto de la obesidad y implicaciones para la seguridad del paciente

Los estudios siguientes se notificaron por Chow et al., J. Clin.Pharmacology. 2018; 0(0): 1-7 (doi: 10,1002/jcph.1257).

El agente antianginal ranolazina se metaboliza principalmente por las enzimas de citocromo P450-3A (CYP3A). La coadministración con inhibidores de CYP3A fuertes, tales como ketoconazol y posaconazol, está contraindicada

debido al riesgo de prolongación del QT a partir de altos niveles de ranolazina. Este estudio evaluó el curso temporal de la recuperación de la interacción con el fármaco de posaconazol en sujetos de peso normal y obesos por lo demás sanos. Los sujetos recibieron dosis únicas de ranolazina en la condición de control basal, de nuevo durante la coadministración de posaconazol, y en 4 puntos temporales adicionales durante las 2 semanas después de la interrupción de posaconazol. Con la coadministración de posaconazol, la relación media geométrica del área bajo la curva de concentración (AUC) de ranolazina aumentó en un factor de 3,9 en los normales y en 2,8 en los sujetos obesos. El lavado posterior al tratamiento de posaconazol fue lento en los normales (semivida media de 36 horas) y se prolongó adicionalmente en sujetos obesos (64 horas). Se retrasó la recuperación de AUC de ranolazina hacia el valor basal. El AUC permaneció significativamente elevada por encima del valor basal en sujetos de peso normal y obesos durante 7-14 días después de interrumpir el posaconazol. El etiquetado del producto actual no aborda la necesidad de un retraso o una dosis reducida de ranolazina después de la interrupción de un inhibidor fuerte de CYP3A antes de que la ranolazina pueda administrarse de forma segura. Se recomienda que la administración de ranolazina esté limitada, por ejemplo a 500 mg dos veces al día durante 7 días después de la interrupción de posaconazol en pacientes con índice de masa corporal de 18,5-24,9 kg/m² y durante 12 días en pacientes con índice de masa corporal ≥ 35 kg/m² después de la reanudación de ranolazina.

Procedimientos. Sitio de estudio y Comité de revisión institucional. El estudio se realizó en Avail Clinical Research, ubicado en DeLand, FL. El protocolo del estudio y el documento de consentimiento se revisaron y aprobaron por IntegReview, Austin, TX. Todos los participantes del estudio proporcionaron un consentimiento informado por escrito antes del inicio de cualquier procedimiento de estudio. Además, este estudio se realizó según las directrices de la Declaración de Helsinki, Conferencia Internacional sobre Armonización-Buenas Prácticas Clínicas, y los requisitos reguladores aplicables.

Sujetos. Se incluyeron en el estudio un total de 30 sujetos, de 19 a 50 años de edad (tabla 9). Todos eran adultos sanos sin evidencia de enfermedad médica activa, con la excepción de obesidad, y sin tomar medicaciones de prescripción; el 43% de los sujetos de estudio eran hombres.

El estudio incluyó 2 cohortes de voluntarios. El primero consistía en sujetos de hábito corporal normal (IMC 18,5-24,9 kg/m², ambos inclusive, n 15); el segundo consistió en sujetos con hábito corporal obeso (IMC ≥ 35 kg/m², n 15). Los sujetos se combinaron por sexo y edad cuando fue posible. Los tamaños de las muestras se basaron en cálculos de potencia.

Los participantes potenciales del estudio se sometieron a cribado y evaluación dentro de los 30 días posteriores al inicio del estudio. Los procedimientos incluyeron historial médico y psiquiátrico, examen físico, electrocardiograma (ECG), exploración hematológica y bioquímica, y prueba de orina para detectar estupefacientes. Todos los participantes del estudio eran adultos sanos activos que no se fumaban con ningún historial de enfermedad médica o psiquiátrica significativa y que no toman medicaciones de prescripción. Los sujetos obesos carecían de complicaciones metabólicas u otras complicaciones de obesidad. Las mujeres que potencialmente tenían niños en ambos grupos tuvieron una prueba de embarazo negativa y acordaron evitar el riesgo de embarazo durante el curso del estudio. A los sujetos se administró también ECG de 12 derivaciones por triplicado los días de estudio 1 y 15 antes y 4 horas después de la dosis de ranolazina así como antes de la descarga el día 30.

La circunferencia de la cintura del sujeto se midió manualmente. El porcentaje de grasa androide para todos los sujetos se determinó por absorciometría de rayos X de doble energía. La grasa androide total (grasa corporal total) se calculó como el producto del peso corporal y el porcentaje de grasa androide.

Procedimientos. Los sujetos recibieron ranolazina (comprimido de liberación prolongada de 500 mg) las mañanas de los días de estudio 1, 15, 18, 22, 25 y 29. Se extrajeron muestras de sangre venosa en tubos que contenían ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) desde un catéter permanente o mediante venopunción separada antes de la dosis de ranolazina y 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 y 32 horas después de la dosis. Las muestras se centrifugaron, y el plasma se separó y se congeló a -70 °C hasta el momento del ensayo de las concentraciones de ranolazina en plasma.

El día 2 del estudio, los sujetos recibieron posaconazol (300 mg de comprimido de liberación retardada dos veces al día), y las mañanas de los días 3-15, los sujetos recibieron posaconazol (300 mg de comprimido de liberación retardada diariamente). Debido a que el posaconazol se va a tomar con alimento,⁶ los sujetos se alimentaron con un desayuno continental en la unidad de investigación clínica después de recibir posaconazol y antes de la descarga de la unidad. Se extrajeron muestras de sangre venosa en tubos que contenían EDTA antes de la dosis de posaconazol los días 2, 5, 8, 12 y 15, y antes de la dosis de ranolazina los días 18, 22, 25 y 29. Se tomó una muestra de sangre adicional 5 horas después de la dosis de posaconazol el día 15 para la determinación aproximada de las concentraciones máximas de posaconazol en plasma. Las muestras se centrifugaron, y el plasma se separó y se congeló a -70 °C hasta el momento del ensayo de las concentraciones de posaconazol en plasma.

Procedimientos analíticos. Todos los análisis de bioensayo se realizaron por Keystone Bioanalytical (North Gales, PA). Para el análisis de posaconazol, se añadió el patrón interno (posaconazol-d₄) a las muestras biológicas. Las muestras de plasma se precipitaron usando ácido fórmico en acetonitrilo y se aislaron usando un tubo de eliminación de fosfolípidos Phree, y después se inyectó una parte alícuota de la muestra en una cromatografía líquida de alta presión

con espectrómetro de masas de cuadrupolo triple de espectrometría de masas en tándem (Sciex API-5500). La columna analítica fue una columna de HPLC de 3 μm de tamaño de partícula Unison CK-218 (50 x 2 mm) de Imtakt USA (Portland, OR). La fase móvil consistía en un componente acuoso (ácido fórmico al 0,25% y formiato de amonio 10 mmol/l en agua) y un componente orgánico (ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo) y se administró en gradiente, variando el componente orgánico del 35% al 100%. Las transiciones m/z supervisadas fueron 701,6 \rightarrow 6164,4 para posaconazol y 705,6 \rightarrow 618,4 para el patrón interno. La curva de calibración varió de 1 a 1000 ng/ml (8 concentraciones por duplicado). La precisión interensayo de este procedimiento (como porcentaje del coeficiente de varianza) fue del 4,28% al 7,14%, y la precisión interensayo (como porcentaje del error relativo) fue del 7,02% al 3,12%.

Para el análisis de ranolazina en muestras de plasma, se añadió el patrón interno (ranolazina- d_3) a las muestras biológicas. Las muestras de plasma se extrajeron con metil terc butil éter, se centrifugaron y la capa superior se transfirió a viales de inyección de plástico con MeOH/agua (50:50). Después se inyectó una parte alícuota de la muestra en una cromatografía líquida de alta presión con espectrómetro de masas de cuadrupolo triple de espectrometría de masas en tándem (Sciex API-5500). La columna analítica fue una columna de HPLC de tamaño de partícula de 3 μm (50 x 2 mm) Unison CK-218 de Imtakt USA (Portland, OR). La fase móvil consistía en un componente acuoso (ácido fórmico al 0,025% y formiato de amonio 10 mmol/l en agua) y componente orgánico (ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo) y se administró en gradiente, variando el componente orgánico del 15% al 45%. Las transiciones m/z supervisadas fueron 428,3 \rightarrow 279,2 para ranolazina y 431,3 \rightarrow 282,2 para el patrón interno. La curva de calibración varió de 5 a 2500 ng/ml (8 concentraciones por duplicado). La precisión interensayo de este procedimiento (como porcentaje del coeficiente de varianza) fue del 1,49% al 4,88%, y la precisión intraensayo (como porcentaje de error relativo) fue del -3,07% al 1,83%.

Procedimientos farmacocinéticos y estadísticos. Para cada ensayo de ranolazina en cada sujeto, se identificó visualmente la fase log-lineal terminal de la curva de concentración plasmática, y la constante de velocidad terminal (β) se determinó mediante análisis de regresión log-lineal. Esto se usó para calcular la semivida ($t_{1/2}$). El área bajo la curva de concentración plasmática desde el tiempo 0 hasta el último punto distinto de cero se determinó mediante el procedimiento trapezoidal lineal. A esto se añadió el área residual, calculada como la concentración final distinta de cero dividida entre β , que proporciona el área total bajo la curva de concentración plasmática extrapolada al infinito (AUC). También se tabula la concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$). Las variables se agregaron como media aritmética y SD. $C_{\text{máx}}$ y AUC de ranolazina también se agregaron como media geométrica y el 90% de CI.

Para cada sujeto, la concentración de posaconazol en plasma antes de la dosis el día 15 del estudio se usó como una concentración en estado estacionario. La semivida de lavado aparente de posaconazol se calculó mediante análisis de regresión log-lineal comenzando con la concentración plasmática el día 15 y terminando con el último valor distinto de cero. Las diferencias entre cohortes de peso normal y obesas se evaluaron mediante la prueba t de Student para grupos independientes.

Las diferencias en las variables cinéticas entre los días de estudio 1 y 15, 18, 22, 25 y 29 (control frente a después de la administración de posaconazol) se evaluaron a partir de los datos no transformados usando la prueba t de Dunnett o por comparación de las medias geométricas y el 90% de CI de la diferencia.

Los valores de QTcF se determinaron electrónicamente a partir de lecturas de ECG de 12 derivaciones tomadas con fines de seguridad. Este protocolo no implicaba un estudio completo de QT; sin embargo, se registraron los datos de seguridad, y se tabularon la media, desviación estándar y error estándar de los valores de QT y QTcF. Las diferencias entre los valores basales y los días de estudio 1, 15 y 30 se evaluaron mediante la prueba t de Student para grupos independientes.

Resultados. Los 30 sujetos completaron el día 1 del estudio, y 27 completaron la totalidad del protocolo del estudio. (Se administró a un sujeto inadvertidamente una dosificación incorrecta del fármaco del estudio el día 1; se permitió que este sujeto se inscribiera de nuevo con un nuevo número de sujeto después de un período de lavado apropiado). Dos sujetos obesos y 1 sujeto de peso normal se retiraron del estudio antes de completar todos los procedimientos del estudio. En el grupo de peso normal, 1 sujeto interrumpió debido al dolor abdominal que estaba posiblemente relacionado con el tratamiento con ranolazina. En el grupo obeso, 1 sujeto dejó el consentimiento por razones personales, y 1 sujeto interrumpió debido a un evento adverso (parestesia) que no estaba relacionado con el fármaco del estudio.

Los sujetos obesos eran similares en altura a los sujetos de peso normal pero eran significativamente mayores en edad, peso, IMC y porcentaje de grasa corporal total (tabla 9).

Tabla 9. Características demográficas de los participantes del estudio (media \pm SD)

	Peso normal	Obeso
Número	14	13
Edad (años)	27,7 \pm 10,6	33,9 \pm 7,7
Varón/mujer	7/7	4/9
Peso		
(kg)	71,2 \pm 8,2	116,8 \pm 19,6
(Libras)	157 \pm 18,1	257,5 \pm 43,2
Altura		
(cm)	174,0 \pm 8,6	169,0 \pm 11,8
(Pulgadas)	68,5 \pm 3,4	66,5 \pm 4,6
IMC (kg/m²)	23,5 \pm 1,6	40,9 \pm 5,7

Las concentraciones plasmáticas de posaconazol fueron menores en sujetos obesos que en sujetos de peso normal (figura 5); sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia. Esto es coherente con observaciones previas de farmacocinética alterada de posaconazol en sujetos obesos en comparación con sujetos de peso normal, en los que se observó que las concentraciones plasmáticas de posaconazol eran menores en pacientes obesos. Las concentraciones mínimas (predosis) de posaconazol en estado estacionario el día 15 fueron 3071 \pm 1422 ng/ml en sujetos de peso normal y 2258 \pm 952 ng/ml en sujetos obesos. Sorprendentemente, sin embargo, también se observó que la semivida de lavado posterior a la dosificación de posaconazol en sujetos obesos aumentó significativamente con respecto a la de sujetos de peso normal (64,3 horas y 35,8 horas, respectivamente). Las concentraciones plasmáticas de posaconazol persistieron durante al menos 2 semanas después de interrumpir el tratamiento en la mayoría de los sujetos (figura 5).

La media geométrica del AUC para ranolazina el día 1 fue similar en sujetos de peso normal y obesos (6454 ng h/ml y 6955 ng h/ml, respectivamente). De la misma manera, la media geométrica de la C_{máx} el día 1 no difirió significativamente entre los grupos (664,7 \pm 318,2 ng/ml y 559,1 \pm 270,7 ng/ml en sujetos de peso normal y obesos, respectivamente). La media geométrica de AUC y de C_{máx} para ranolazina tanto en sujetos de peso normal como obesos los días 15, 18 y 22 aumentó significativamente en comparación con el día 1 (figura 6, tabla 10). El AUC y la C_{máx} no diferían significativamente entre los grupos. La t_{1/2} el día 1 se prolongó ligeramente en sujetos obesos (4,99 \pm 1,50 horas y 6,02 \pm 1,75 horas en sujetos de peso normal y obesos, respectivamente), pero esta diferencia no alcanzó significancia (P =,126, tabla 10).

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de ranolazina (media \pm SD)

		Peso normal	Obeso
Día 1	C_{máx} (ng/ml)	665 \pm 318	559 \pm 271
	AUC_{0-inf} (ng/ml \times h)	7085 \pm 3603	8126 \pm 4840
	T_{1/2} (h)	4,98 \pm 1,50 ^a	6,02 \pm 1,75 ^a
Día 15	C_{máx} (ng/ml)	1429 \pm 666*	1177 \pm 512*
	AUC_{0-inf} (ng/ml \times h)	27477 \pm 14895*	25842 \pm 21638*
	T_{1/2} (h)	9,54 \pm 4,3	8,78 \pm 5,58
Día 18	C_{máx} (ng/ml)	1188 \pm 469*	1096 \pm 502*
	AUC_{0-inf} (ng/ml \times h)	17310 \pm 10263*	19294 \pm 14150*
	T_{1/2} (h)	5,73 \pm 1,53	7,93 \pm 2,98

Día 22	C_{máx} (ng/ml)	974± 400*	1063± 508*
	AUC_{0-inf} (ng/ml × h)	13414± 6252*	15920± 11832*
	T_{1/2} (h)	6,47± 3,14	6,09± 2,10
Día 25	C_{máx} (ng/ml)	928± 482*	976± 487*
	AUC_{0-inf} (ng/ml × h)	9385± 4591	13846± 10600
	T_{1/2} (h)	5,05± 1,82	6,07± 2,10
Día 29	C_{máx} (ng/ml)	751± 276	719± 333
	AUC_{0-inf} (ng/ml × h)	8568± 3802	10171± 7942
	T_{1/2} (h)	4,45± 1,38	6,38± 3,05

*Significancia frente al día 1 determinada por la prueba t de Dunnett

^aNo significativo entre los grupos de peso normal y obesos ($p = 0,126$) por prueba t de Student

Dentro de cada cohorte, la interacción entre posaconazol y ranolazina fue mayor el día 15 con respecto al día 1 según se determinó por la relación de media geométrica (GMR) de AUC y el 90% de CI. La magnitud de la interacción disminuyó desde los días 18 hasta 29; sin embargo, las concentraciones de ranolazina en plasma el día 29 todavía aumentaron con respecto al día 1 (figura 7, tabla 11). El límite inferior de la GMR de AUC, 90% de CI también permaneció por encima de 1,0 durante 7 días tanto en sujetos de peso normal como en sujetos obesos. La GMR de C_{máx} y el 90% de CI siguieron una tendencia similar y se pueden encontrar en la tabla 11.

Tabla 11. Relaciones medias geométricas (90% de CI) de ranolazina plasmática

		Peso normal	Obeso
Día 15/Día 1	AUC_{0-inf}	3,88 (2,94-5,13)	2,80 (1,68-4,66)
	C_{máx}	2,16 (1,61-2,87)	2,18 (1,55-3,04)
Día 18/Día 1	AUC_{0-inf}	2,34 (1,70-3,22)	2,25 (1,41-3,58)
	C_{máx}	1,82 (1,38-2,42)	1,97 (1,42-2,80)
Día 22/Día 1	AUC_{0-inf}	1,88 (1,38-2,54)	1,79 (1,11-2,88)
	C_{máx}	1,50 (1,13-1,99)	1,90 (1,35-2,54)
Día 25/Día 1	AUC_{0-inf}	1,30 (0,97-1,76)	1,57 (0,99-2,50)
	C_{máx}	1,36 (1,00-1,85)	1,72 (1,20-2,47)
Día 29/Día 1	AUC_{0-inf}	1,22 (0,92-1,62)	1,21 (0,79-1,85)
	C_{máx}	1,16 (0,89-1,53)	1,30 (0,94-1,82)

Los datos de ECG revelaron que, el día 30 del estudio, el cambio promedio en el intervalo QTcF con respecto a los valores de cribado fue de 12,9 ± 16 milisegundos en sujetos de peso normal que completaron el estudio y de 2,6 ± 11 milisegundos en sujetos obesos que completaron el estudio (tabla 12).

Tabla 12. Valores de QTcF con respecto al valor basal (ms, media ± SD)

	Peso normal	Obeso
Día 1, predosis	2,14 ± 10	7,50 ± 9,2
Día 1, 4 h posdosis	9,85 ± 12	3,83 ± 11
Día 15, predosis	6,29 ± 16	2,64 ± 11
Día 15, 4 h posdosis	4,36 ± 16	-3,33 ± 13
Día 30	12,9 ± 16**	2,58 ± 11

** $p = 0,012$ en comparación con el valor basal

Análisis. El presente estudio evaluó los efectos de la obesidad sobre la concentración plasmática de ranolazina en adultos por lo demás sanos durante o después de la interrupción de la administración de posaconazol. Debido a la correlación lineal conocida entre la concentración plasmática de ranolazina y los aumentos en el intervalo QTc, se eligió la dosis comercializada inferior de 500 mg para someterla a ensayo en este estudio para minimizar los riesgos de seguridad.

Sin o durante la dosificación concomitante de posaconazol, los sujetos obesos y de peso normal tenían $C_{\text{máx}}$, AUC y $t_{1/2}$ similares (tabla 10). Después de la interrupción de la administración de posaconazol, tanto los sujetos obesos como de peso normal mostraron la persistencia de niveles elevados de ranolazina durante varios días. Curiosamente, la $t_{1/2}$ de ranolazina aumentó ligeramente con la magnitud de la interacción. La magnitud del efecto de posaconazol en la $C_{\text{máx}}$ del día 15 fue similar entre sujetos de peso normal y obesos (GMR de $C_{\text{máx}}$ = 2,16 y 2,18, respectivamente). La interacción persistió por encima de una GMR de $C_{\text{máx}}$ de 1,5 durante 7 y 10 días en sujetos de peso normal y obesos, respectivamente. La magnitud de la interacción en el AUC del día 15 fue mayor en sujetos de peso normal que en sujetos obesos (GMR de AUC, día 15/día 1 = 3,88 y 2,90, respectivamente). Después del día 15, sin embargo, la magnitud de la interacción fue similar en sujetos obesos y de peso normal y disminuyó ya que se eliminó posaconazol del cuerpo (figura 7). La interacción entre ranolazina y posaconazol residual persistió por encima de una GMR de AUC de 1,5 durante al menos 7 y 10 días después del cese de la administración de posaconazol en sujetos de peso normal y obesos, respectivamente.

Una GMR de $C_{\text{máx}}$ y de AUC de 1,5 también se observó en estudios de interacción fármaco-fármaco de preaprobación entre ranolazina y diltiazem, un inhibidor moderado de CYP3A.

Basándose en los resultados de estos estudios de preaprobación, las instrucciones prescriptivas actuales para ranolazina establecen que la dosificación máxima de ranolazina debe limitarse a 500 mg dos veces al día cuando se toma de forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A, y la ranolazina está contraindicada para su uso concomitante con inhibidores fuertes de CYP3A tales como posaconazol. Estas recomendaciones de dosificación se basan en la correlación lineal entre las concentraciones plasmáticas de ranolazina y el intervalo QT debido a que el riesgo de arritmias cardíacas aumenta a medida que aumenta el intervalo QT.

Entre los 27 sujetos que completaron este estudio, se observó un aumento promedio en el intervalo QTcF de 12,9 milisegundos en pacientes de peso normal el día 30 en comparación con el cribado. El intervalo QTcF medio en sujetos obesos fue de 2,6 milisegundos. El aumento de 12,9 milisegundos en sujetos normales fue estadísticamente significativo ($P = 0,012$) (tabla 12). Los cambios en QTcF se observaron a partir de los datos de ECG de seguridad y no se derivaron de un estudio de QT exhaustivo; sin embargo, dadas las directrices actuales de la FDA sobre fármacos que prolongan el QT, es importante observar este hallazgo.

Este estudio es uno de los primeros informes de una interacción mantenida fármaco-fármaco con posaconazol. Aunque la inhibición dependiente del tiempo de CYP3A por posaconazol es mínima, los resultados de estos estudios sugieren que la inhibición de CYP3A por posaconazol persiste después de la interrupción de la administración y debería contabilizarse en la práctica clínica.

En la práctica clínica actual, un paciente con ranolazina que necesita tratamiento con posaconazol dejaría de tomar ranolazina mientras se trata con posaconazol, y a continuación reanudar la ranolazina poco después de finalizar el régimen de posaconazol para recomenzar el tratamiento para angina crónica. Los resultados de este estudio sugieren que los médicos deberían dar instrucciones a sus pacientes para retrasar/limitar la dosis de ranolazina durante un periodo prolongado después de interrumpir el posaconazol para evitar interacciones fármaco-fármaco debidas a los niveles residuales de posaconazol.

Conclusión. El posaconazol, un inhibidor fuerte conocido de CYP3A, aumenta las concentraciones de ranolazina hasta un grado clínicamente relevante y potencialmente peligroso durante la administración concomitante y durante varios días después de su interrupción. Aunque las concentraciones de posaconazol en estado estacionario son menores en sujetos obesos que en sujetos de peso normal, su semivida aumenta en sujetos obesos de forma que se observa la persistencia de la interacción tanto en personas obesas como de peso normal. La magnitud de la interacción entre ranolazina y posaconazol residual eleva las concentraciones plasmáticas de ranolazina hasta el punto de que están en riesgo de prolongación significativa de QTc y arritmias cardíacas potencialmente fatales. Basándose en los resultados de este estudio, la administración de ranolazina debería limitarse a 500 mg dos veces al día durante 7 días después de la interrupción de posaconazol en pacientes con IMC 18,5-24,9 kg/m² y durante 12 días en pacientes con IMC ≥ 35 kg/m² después de la reanudación de ranolazina.

REIVINDICACIONES

1. Olaparib para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un paciente, en el que el paciente se trata con posaconazol, en el que dicho procedimiento comprende:
 - (a) tratar al paciente con posaconazol;
 - (b) interrumpir el tratamiento con posaconazol; y a continuación
 - (c) tratar al paciente con una dosis reducida de olaparib (con respecto a una dosis de referencia de olaparib) durante un periodo de tiempo de 2-42 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol, periodo de tiempo que comienza el día después de interrumpir el tratamiento con posaconazol
2. Olaparib para su uso en un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende tratar al paciente con una dosis de olaparib que no es superior a aproximadamente el 70% de la dosis de referencia de olaparib.
3. Olaparib para su uso en un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende tratar al paciente con una dosis de olaparib que no es superior a aproximadamente el 50% de la dosis de referencia de olaparib.
4. Olaparib para su uso en un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el cáncer es cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA de línea germinal perjudicial o sospechosa de ser perjudicial, y el paciente se ha tratado con tres o más líneas previas de quimioterapia.
5. Olaparib para su uso en un procedimiento según la reivindicación 4, en el que:
 - i) el olaparib se encuentra en forma de cápsula o comprimido; y/o
 - ii) el paciente es un adulto.
6. Olaparib para su uso en un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el cáncer es cáncer epitelial de ovario recurrente, cáncer de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario, el paciente es un adulto en respuesta completa o parcial a quimioterapia basada en platino, y el olaparib se encuentra en forma de un comprimido.
7. Olaparib para su uso en un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el cáncer es cáncer de mama metastásico negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) con mutación BRCA de línea germinal perjudicial, se ha tratado al paciente con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico, y el olaparib se encuentra en forma de un comprimido.
8. Olaparib para su uso en un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el paciente tiene una característica seleccionada de al menos uno de los siguientes:
 - i) IMC de al menos aproximadamente 35;
 - ii) % de PCI de al menos aproximadamente el 150%;
 - iii) tamaño de cintura superior a aproximadamente 42 pulgadas;
 - iv) % de grasa corporal superior a aproximadamente el 40%;
 - v) grasa corporal total superior a aproximadamente 40 kg; y
 - vi) diagnosticado médicamente como obeso.
9. Olaparib para su uso en un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende (c) tratar al paciente con una dosis reducida de olaparib durante un periodo de tiempo de 5-42 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol.
10. Olaparib para su uso en un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende (c) tratar al paciente con una dosis reducida de olaparib durante un periodo de tiempo de 7-42 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol.
11. Olaparib para su uso en un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende (c) tratar al paciente con una dosis reducida de olaparib durante un periodo de tiempo de 3-42 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol.
12. Olaparib para su uso en un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende (c)

tratar al paciente con una dosis reducida de olaparib durante un periodo de tiempo de 2-21 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol.

- 5 13. Olaparib para su uso en un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende (c) tratar al paciente con una dosis reducida de olaparib durante un periodo de tiempo de 2-7 días después de interrumpir el tratamiento con posaconazol.

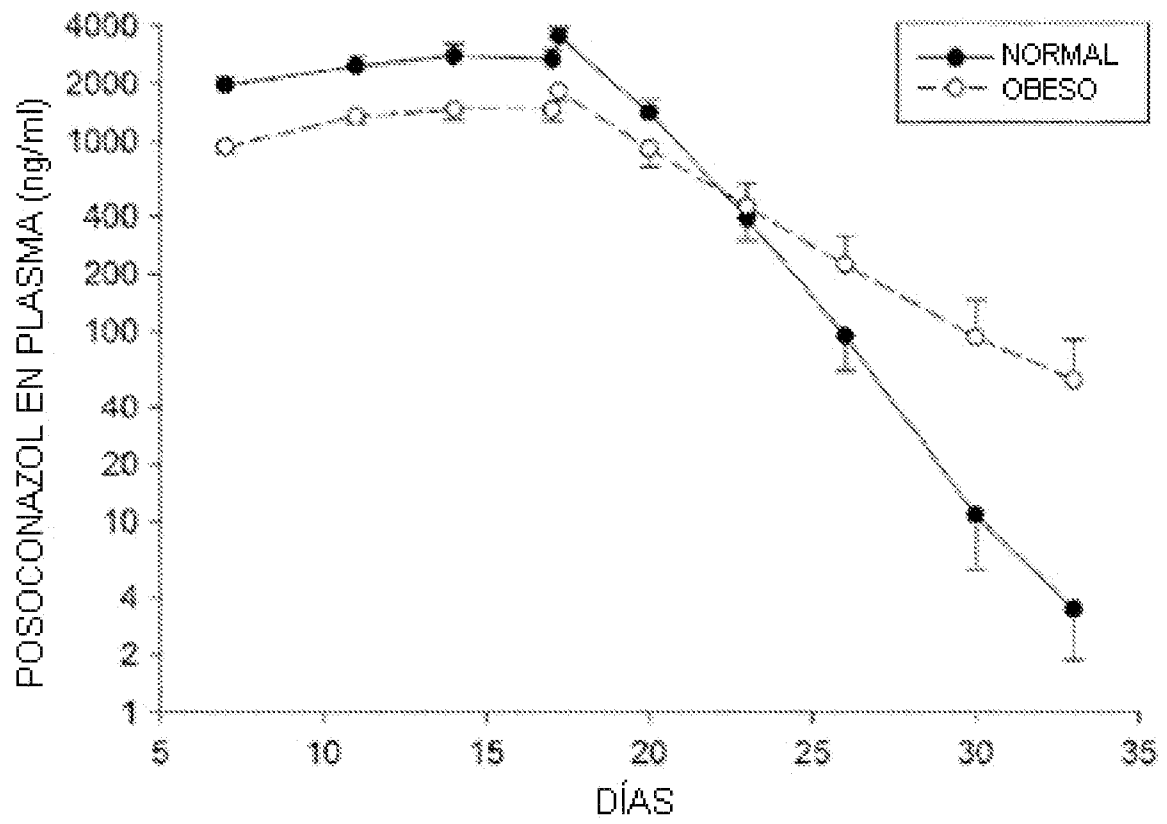
FIG. 1

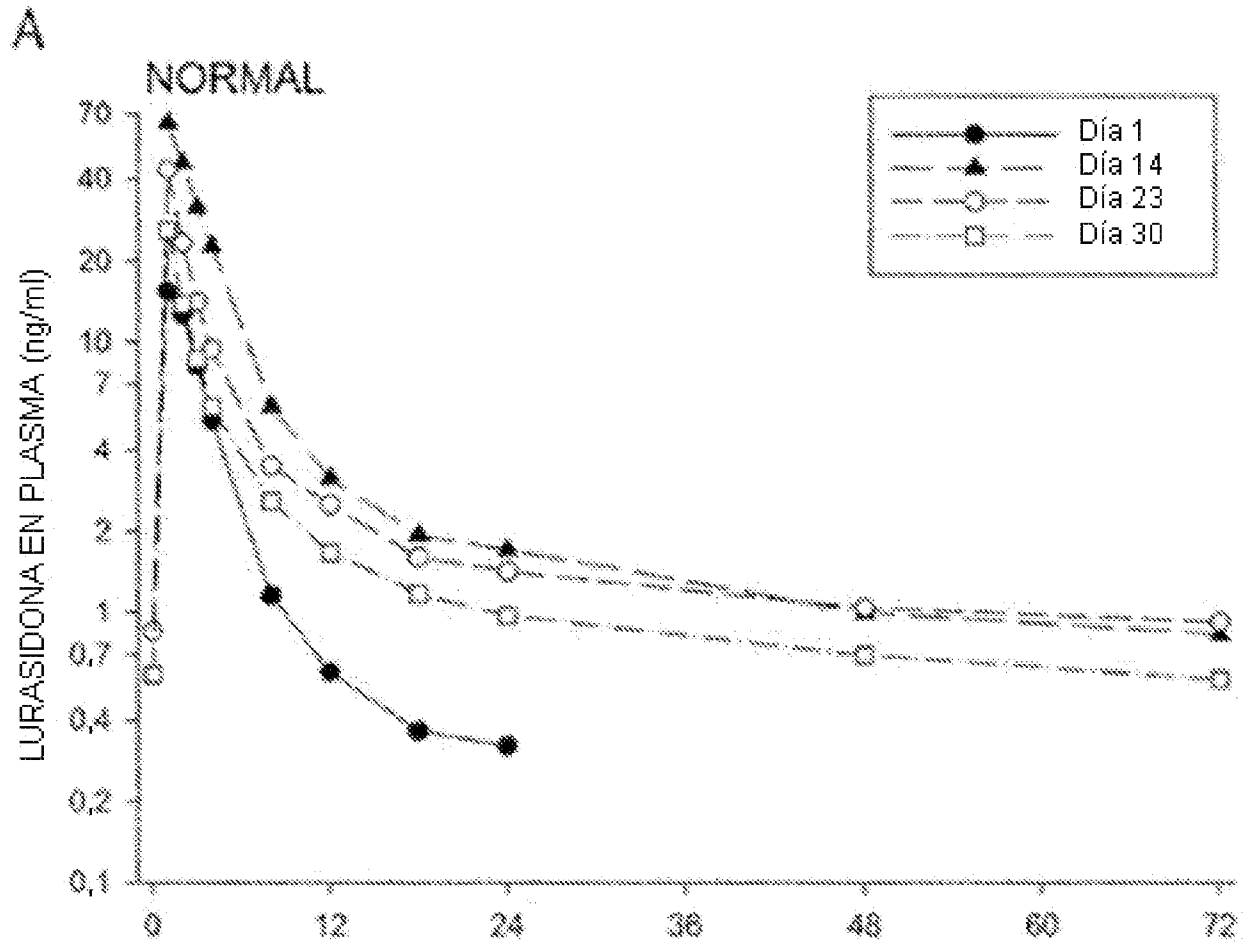
FIG. 2

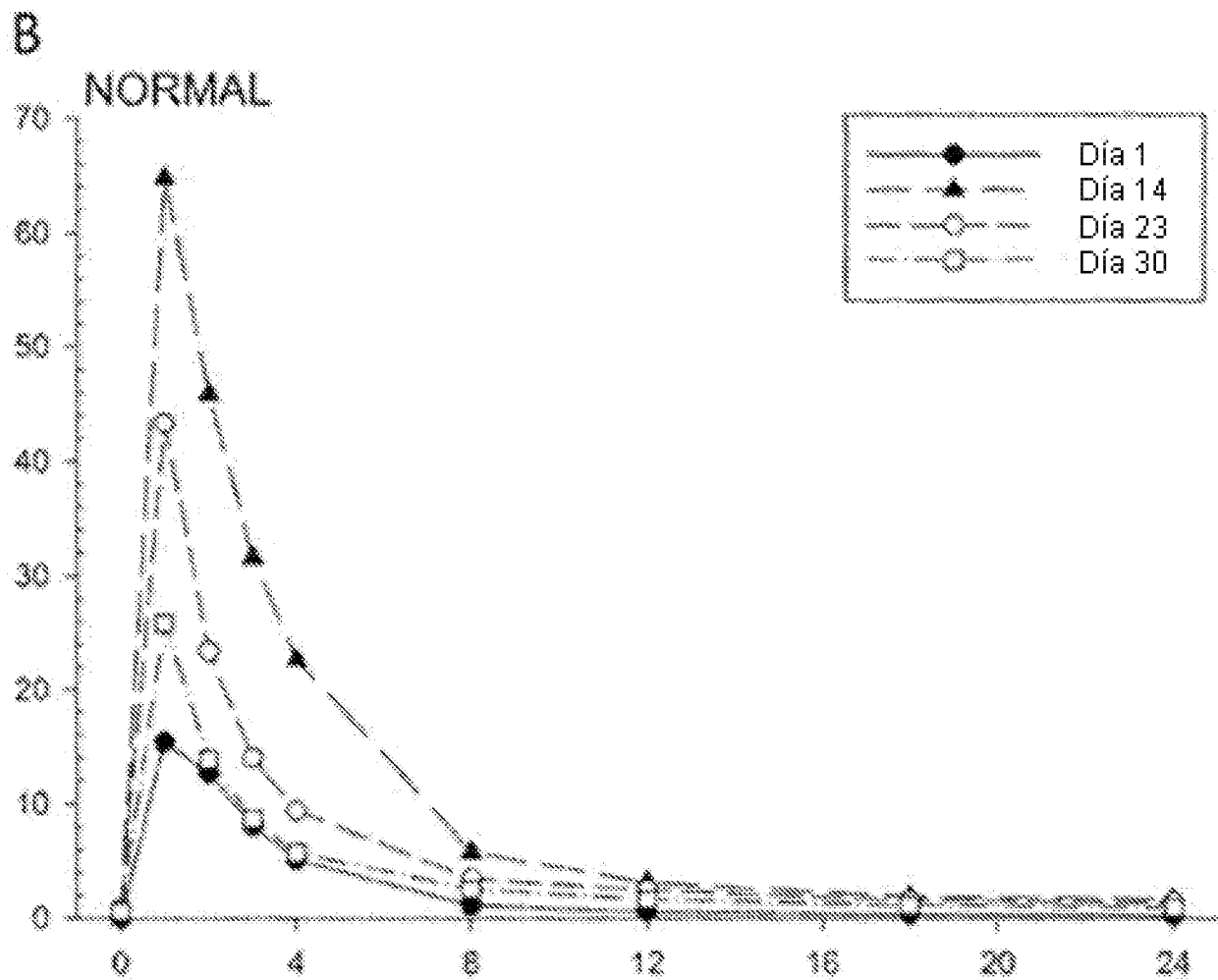
FIG. 2 (cont.)

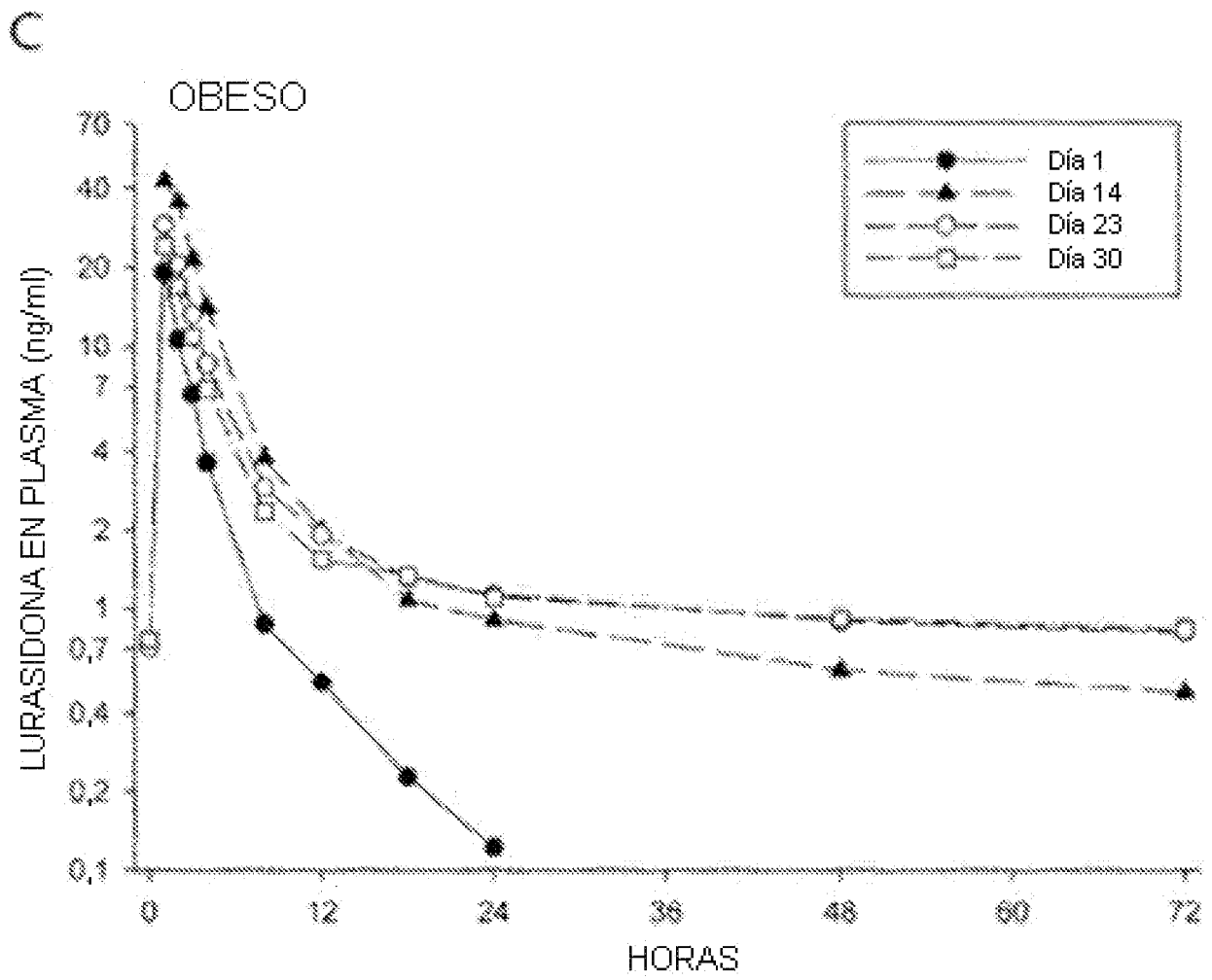
FIG. 2 (cont.)

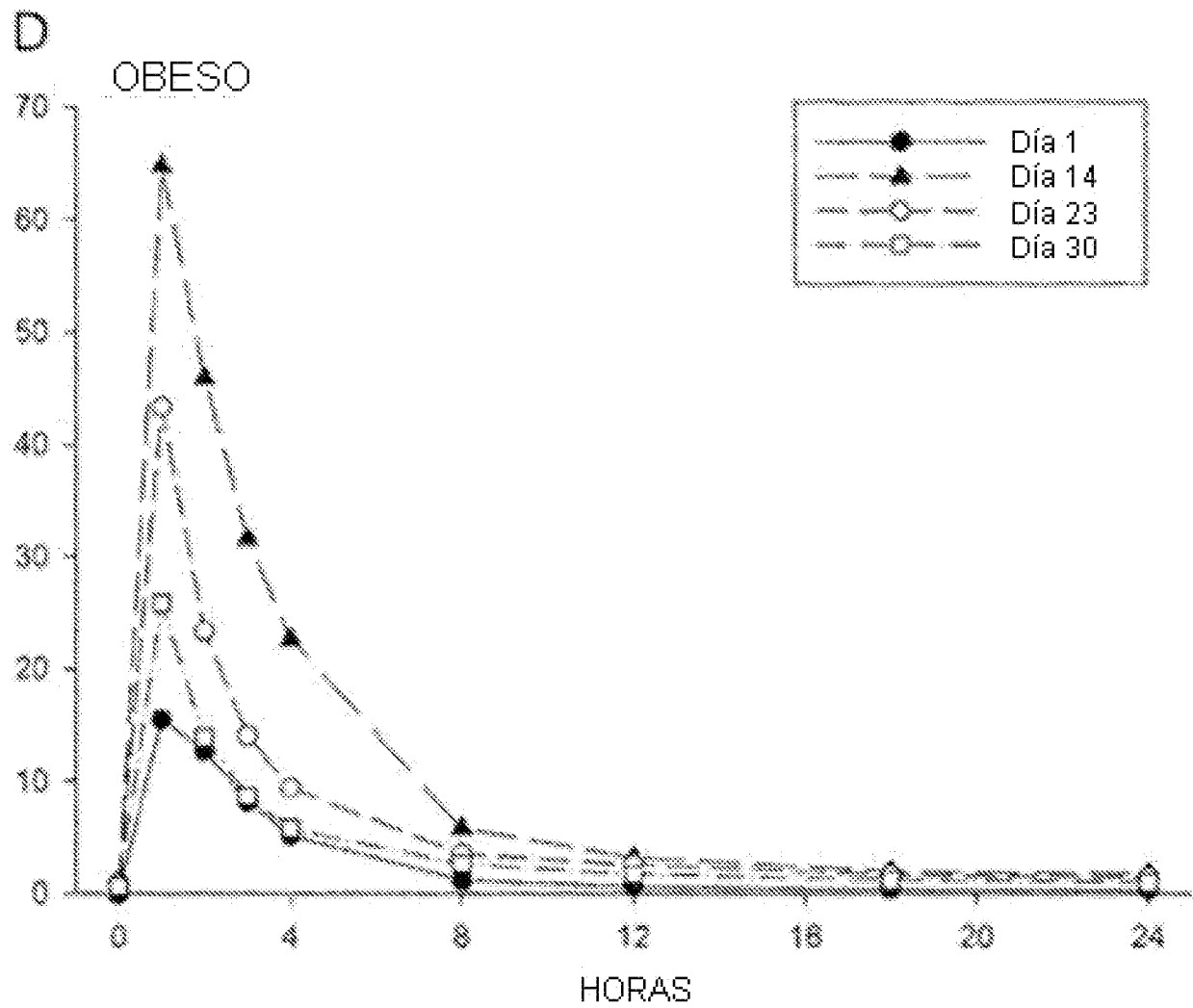
FIG. 2 (cont.)

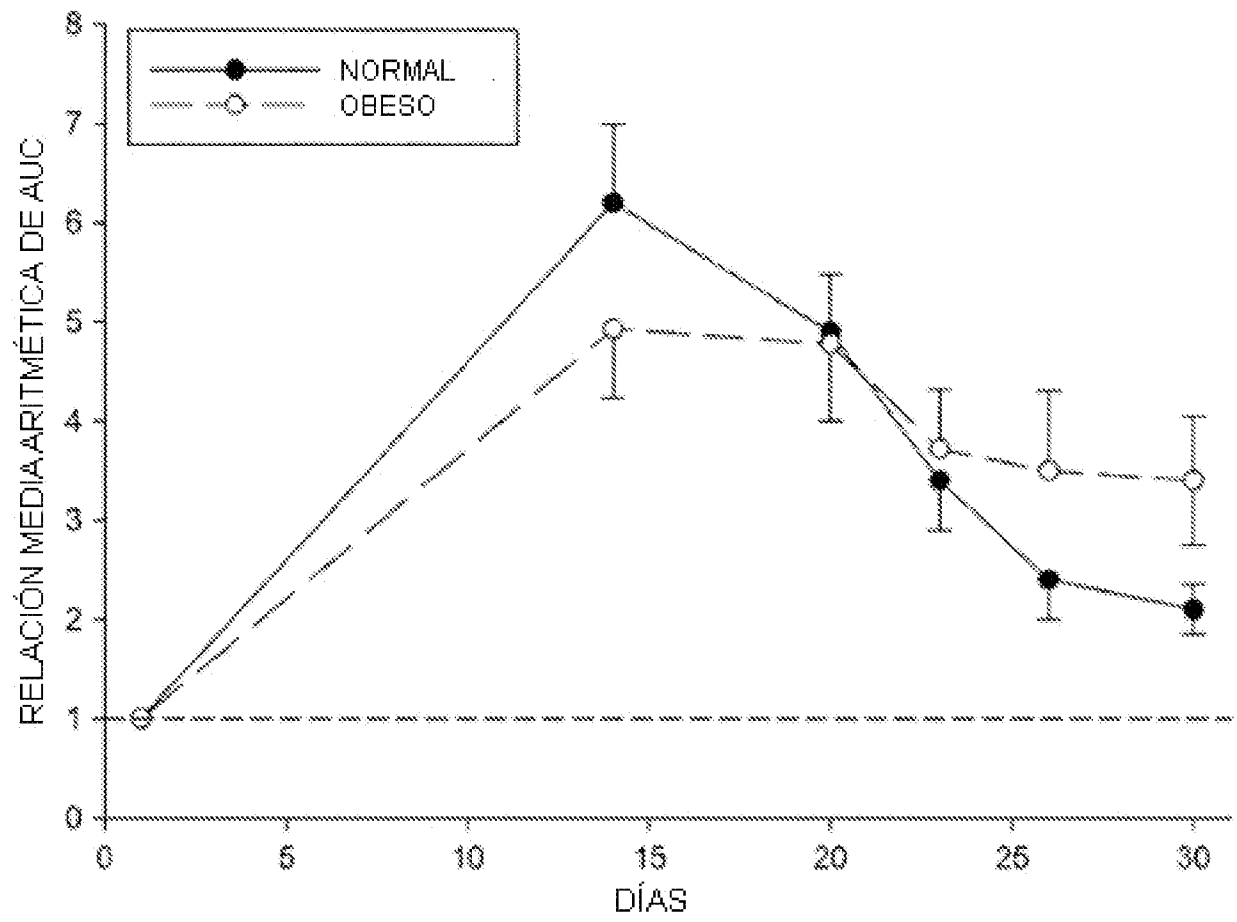
FIG. 3

FIG. 4

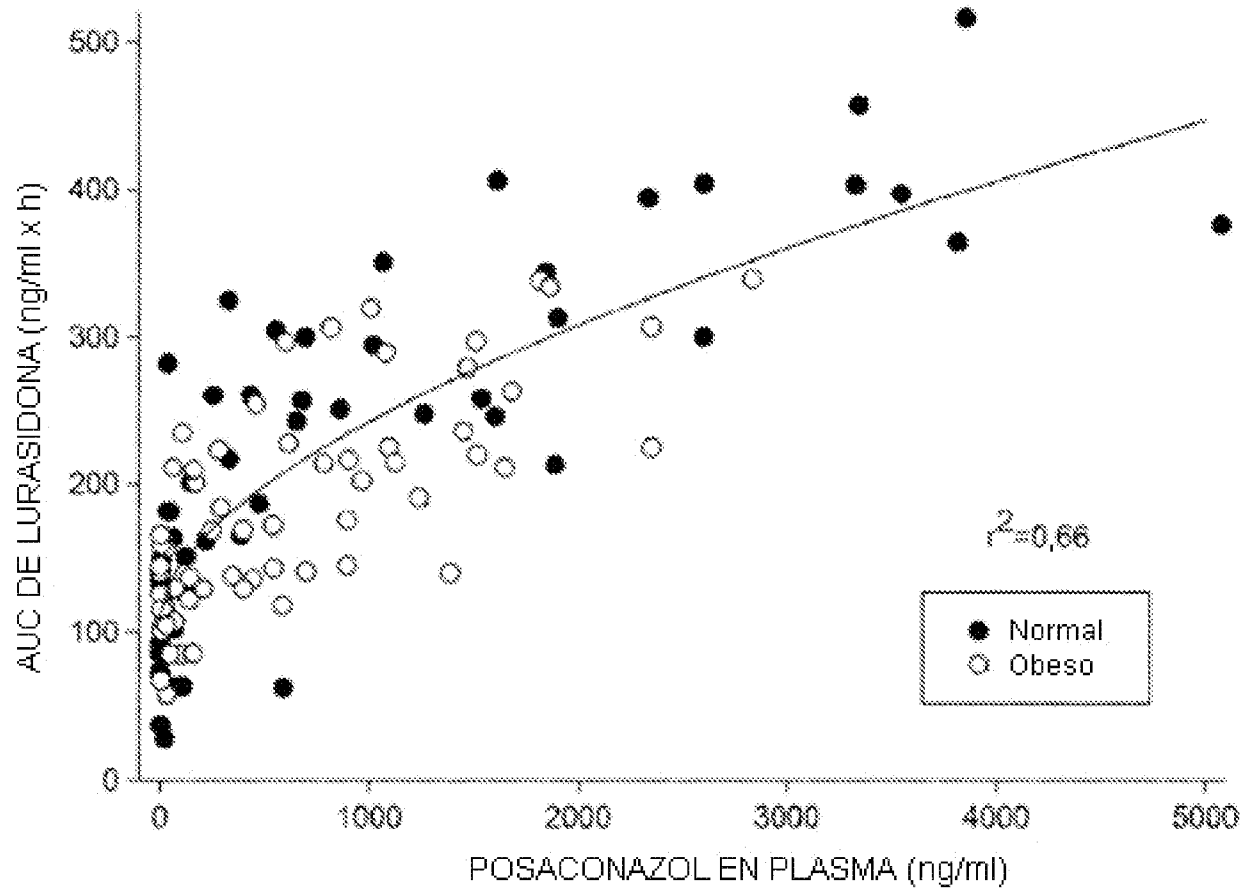


FIG 5

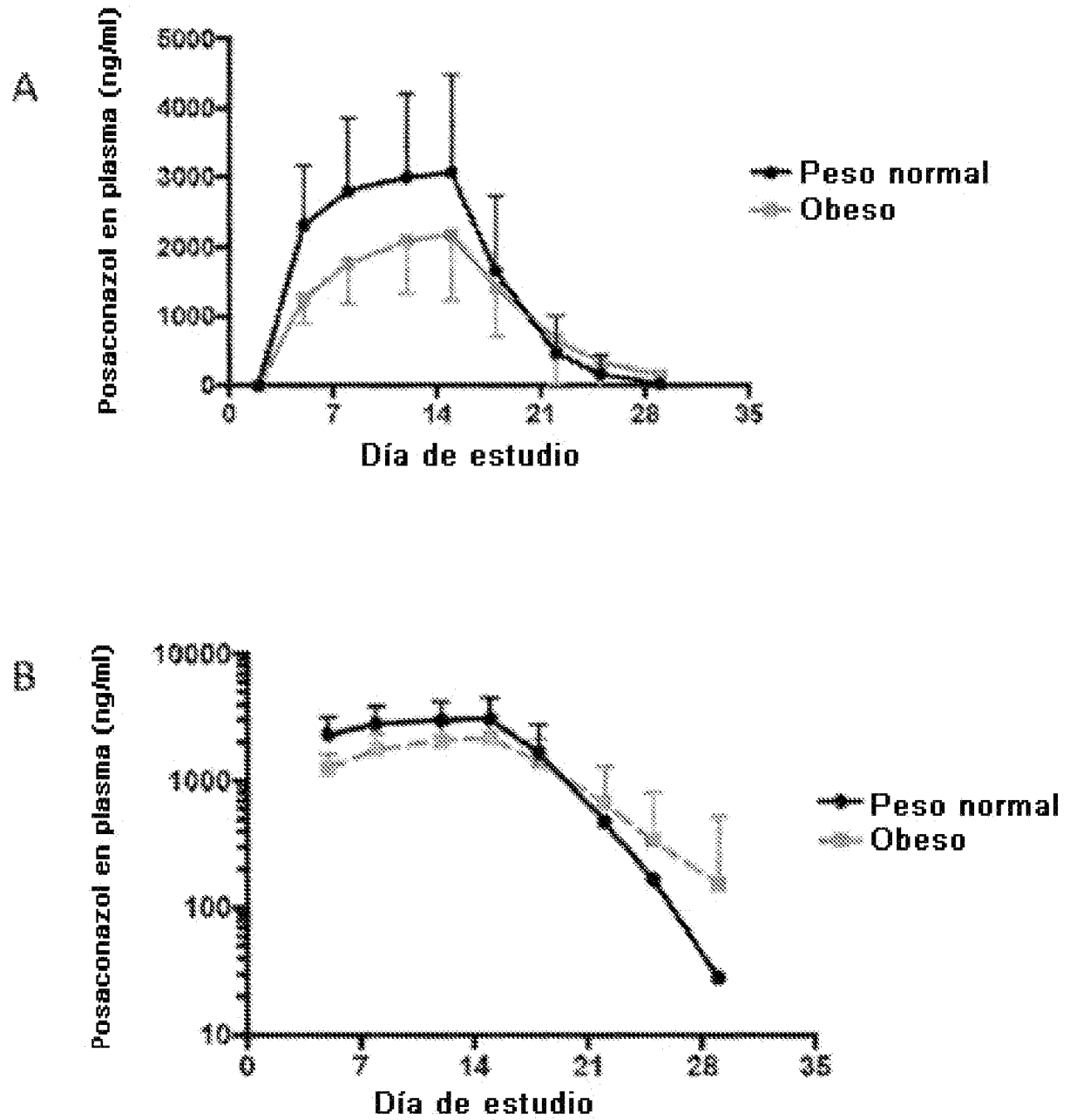


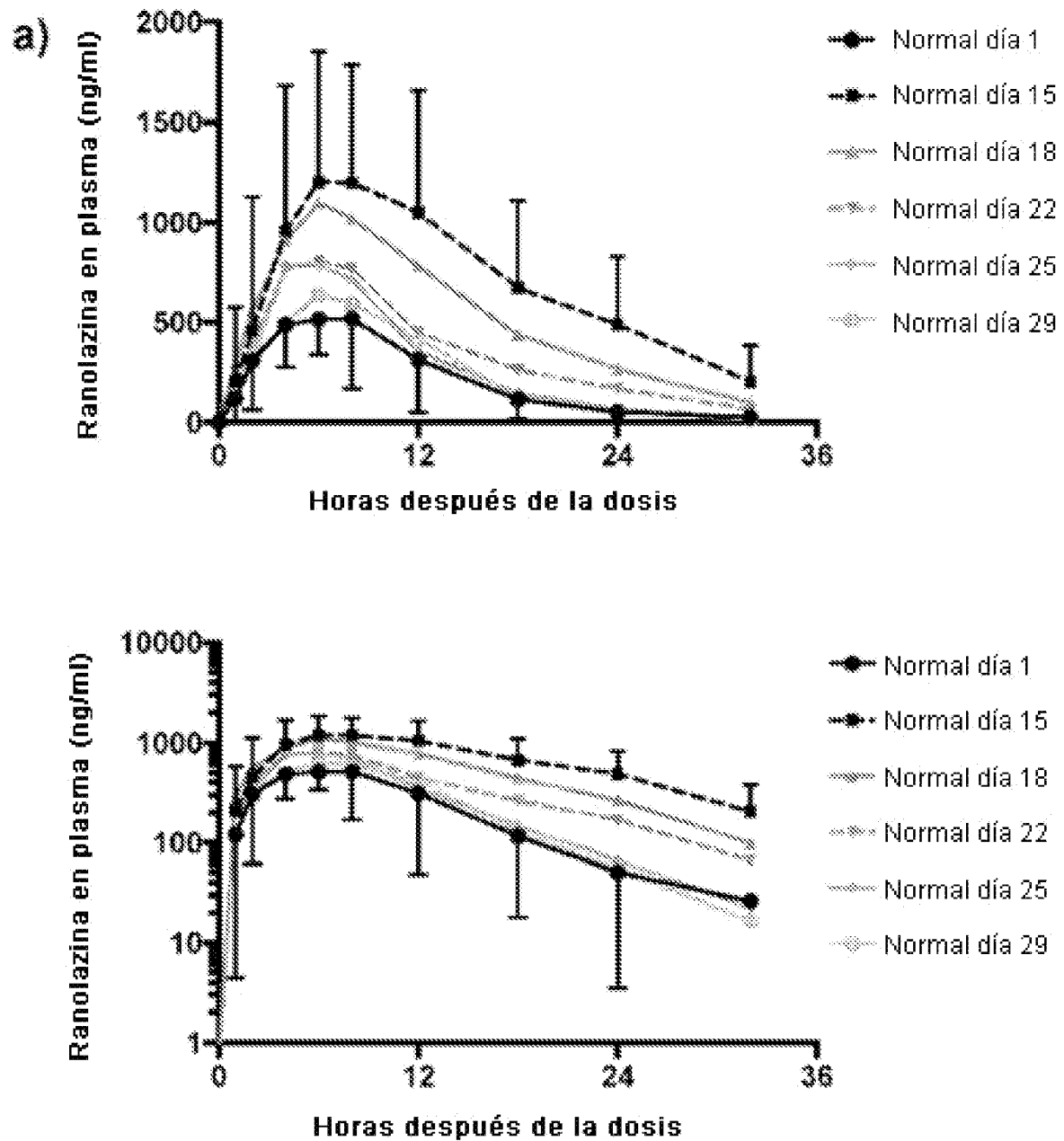
FIG 6

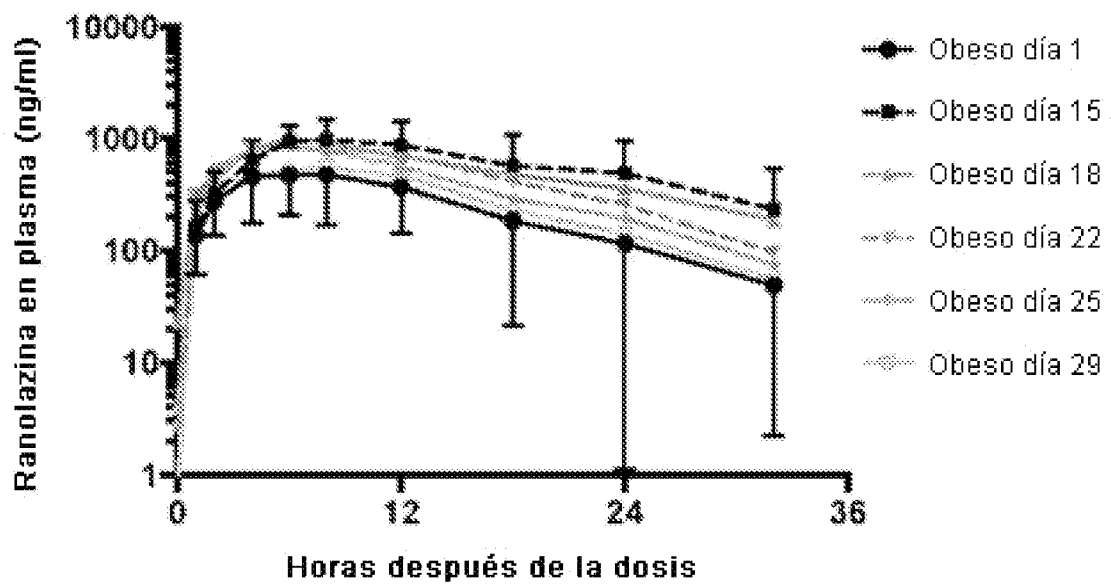
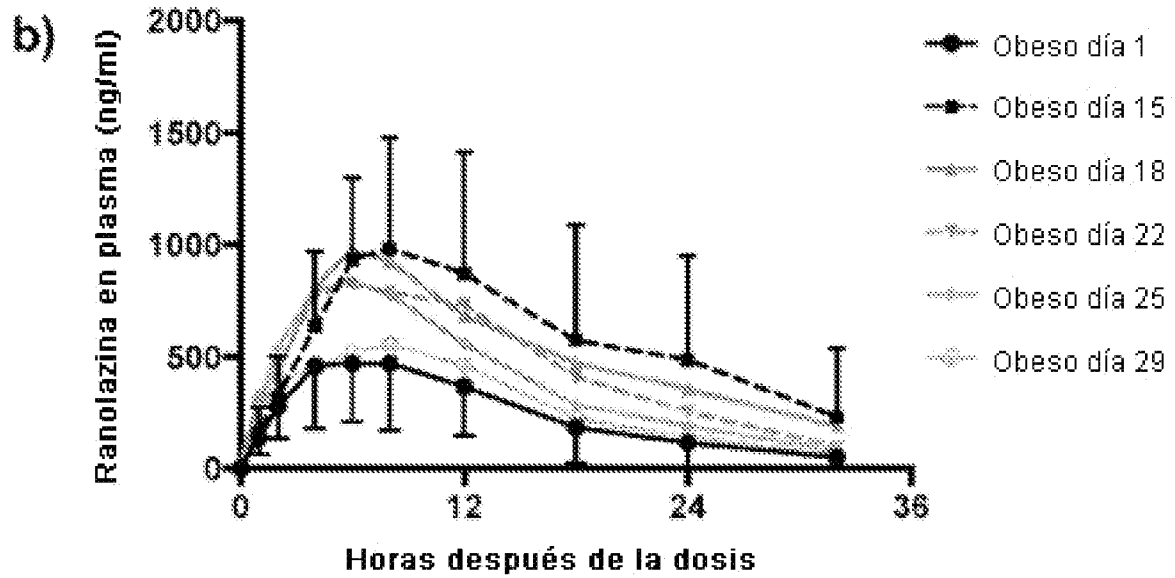
FIG. 6 (cont.)

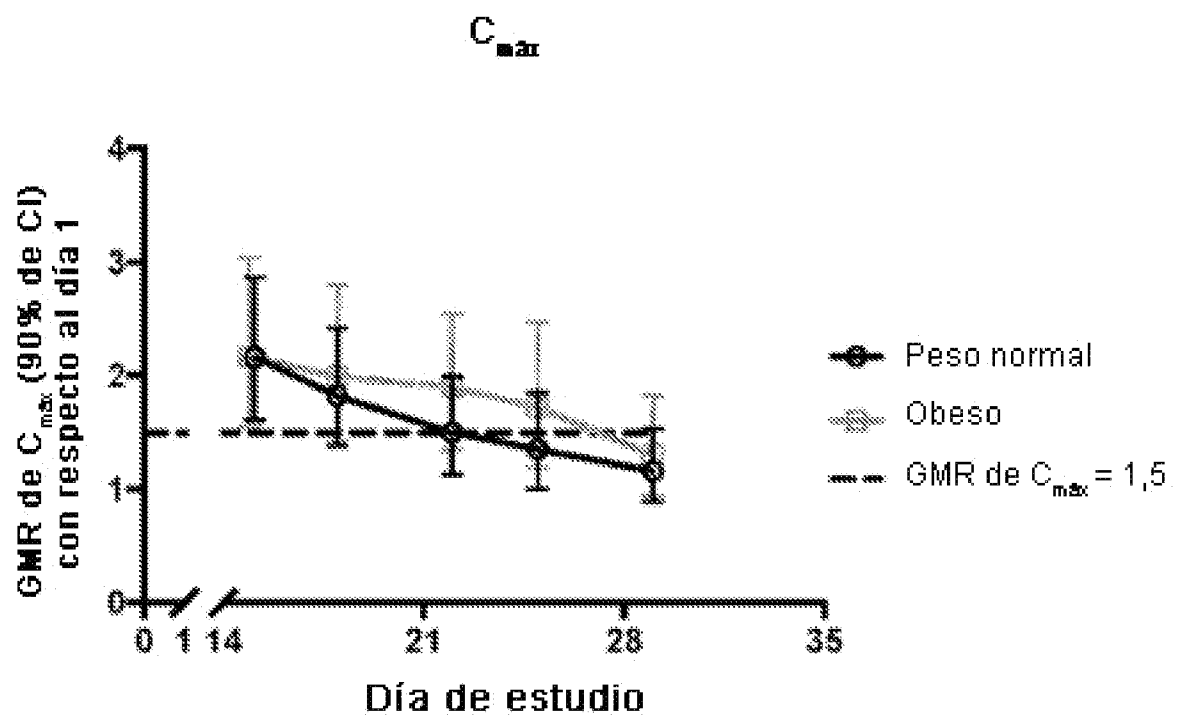
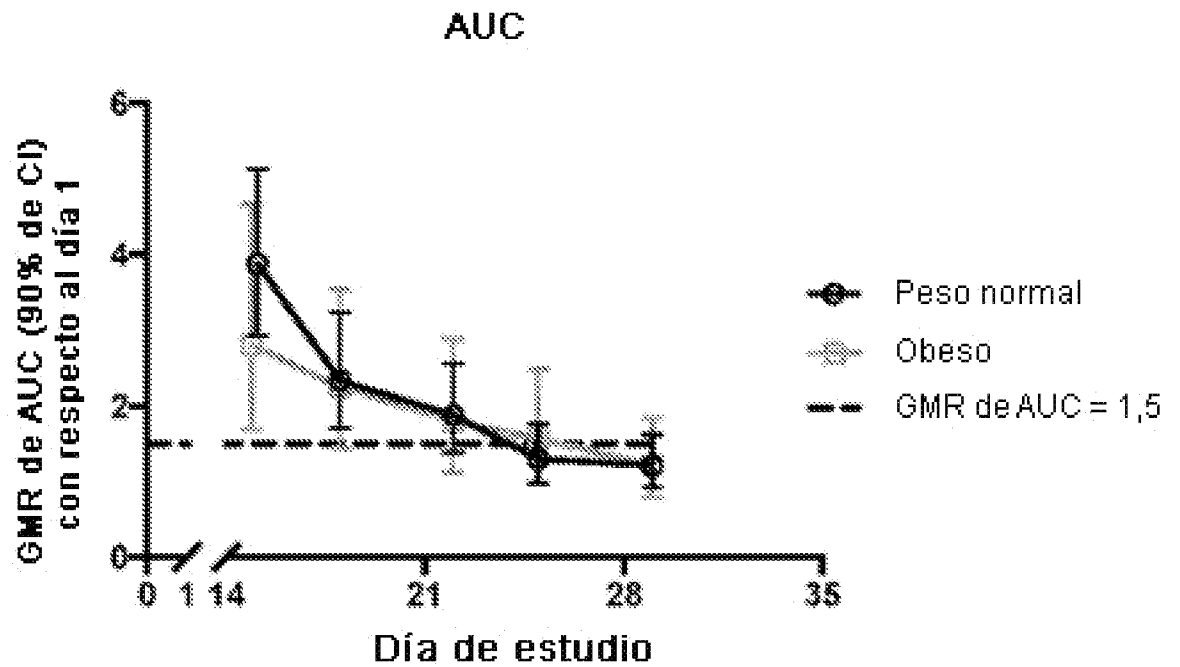
FIG 7

FIG. 8

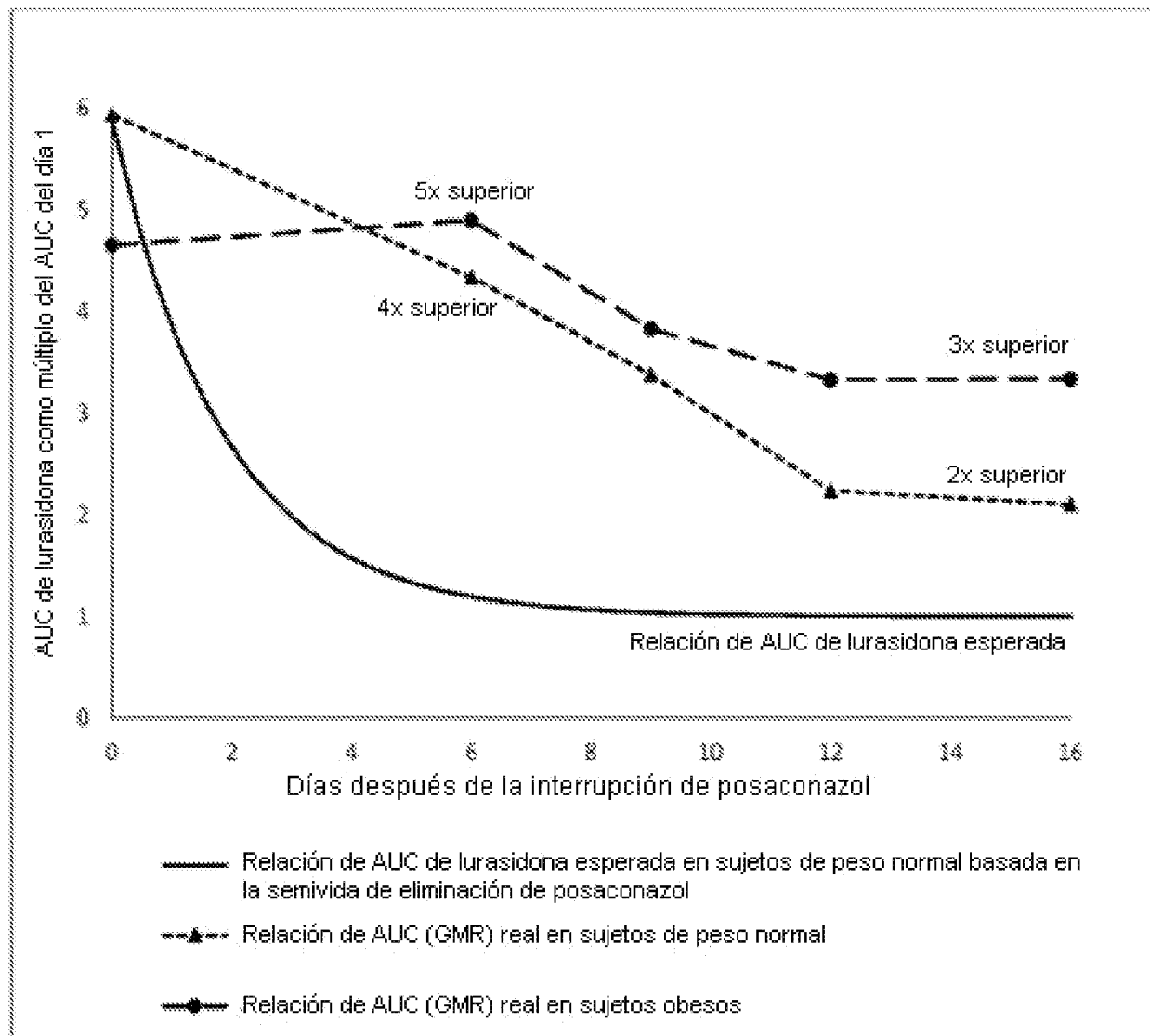


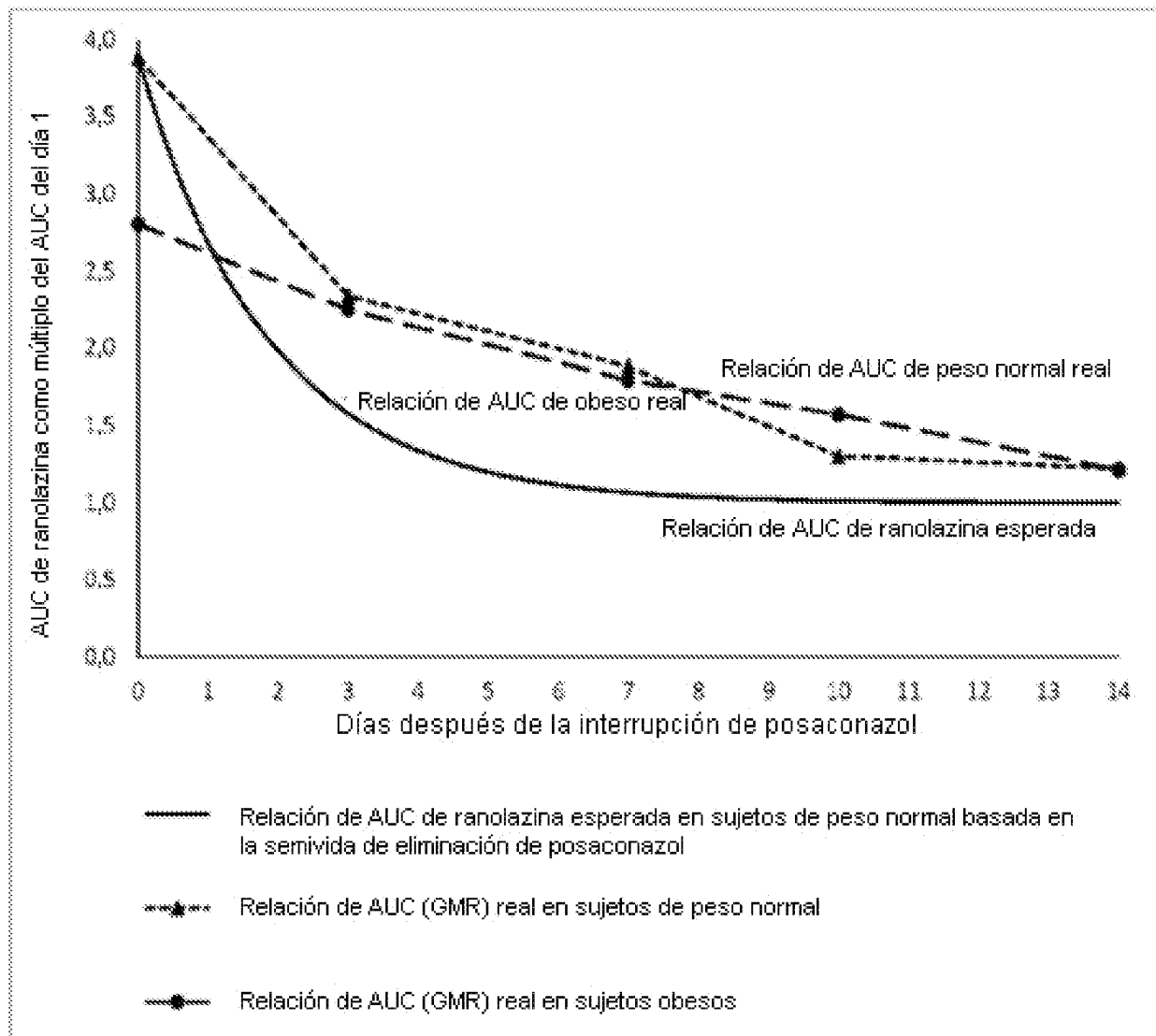
FIG. 9

FIG. 10