Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1650

BUENOS AIRES, 20 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023021-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NOXAFIL / POSACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 55.205.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1650

Que a fojas 107 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NOXAFIL / POSACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 55.205 y Disposición Nº 4862/09, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH S.A., cuyos textos constan de fojas 49 a 93.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4862/09 los prospectos autorizados por las fojas 79 a 93, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.205 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-023021-11-1

DISPOSICIÓN Nº

nc

1650

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....1..6..5..0.. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.205 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING PLOUGH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NOXAFIL / POSACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4862/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014899-08-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7739/11.-	Prospectos de fs. 49 a 93, corresponde desglosar de fs. 79 a 93.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING PLOUGH S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.205 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 20 MAR 2012

Expediente Nº 1-0047-0000-023021-11-1

DISPOSICIÓN Nº 1650

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1650

79

Schering-Plough

PROYECTO DE PROSPECTO

NOXAFIL*

POSACONAZOL

Suspensión oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

FORMULA:

Cada ml de suspensión oral de **NOXAFIL*** contiene:

POSACONAZOL	40,0 mg
Polisorbato 80	10,0 mg
Simeticona	3,0 mg
Benzoato de sodio	2,0 mg
Citrato de sodio dihidratado	0,6 mg
Acido cítrico monohidratado	1,5 mg
Glicerol	100,0 mg
Goma Xanthan	3,0 mg
Glucosa líquida	350,0 mg
Dióxido de titanio	4,0 mg
Sabor artificial de cereza	5,0 mg
Agua purificada c.s.p.	1,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antimicótico para uso sistémico derivado del triazol. Código ATC: J02A C04.

INDICACIONES:

NOXAFIL* está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones micóticas en pacientes de 13 años de edad o mayores:

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad resistente a la anfotericina B o al itraconazol o voriconazol, o en pacientes con intolerancia a estos productos medicinales. La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después un mínimo de siete días de un tratamiento antimicótico efectivo, administrado en dosis terapéuticas.
- Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad resistente a la anfotericina B, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos. La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después de un período mínimo de tratamiento (para fungemia persistente: 3 días; para infecciones no fúngicas. 7 días y para candidiasis esofágica: 14 días) antimicótico efectivo, administrado en dosis terapéuticas.
- Fusariosis, zygomicosis, criptococosis, cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a otras terapias, o pacientes con intolerancia a otras terapias.

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzabre
Co-Directora Tecnica
Matrícula Profesional Nº 13.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

Schering-Plough

- Coccidioidiomicosis
- Candidiasis orofaríngea: incluyendo en paciente con enfermedad resistente a itraconazol y/o fluconazol. La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después un mínimo de siete días de un tratamiento antimicótico efectivo, administrado en dosis terapéuticas.

NOXAFIL* también está indicado en la profilaxis de las infecciones micóticas invasivas, incluyendo levaduras y hongos, en pacientes de 13 años de edad o mayores, que se encuentren en alto riesgo de desarrollar estas infecciones, como en pacientes con prolongada neutropenia o receptores de transplantes de células madre hematopoyéticas (HSCT) que reciben tratamiento inmunosupresor en altas dosis:

- Pacientes que se encuentran recibiendo quimioterapia de inducción de la remisión para la leucemia mielógena aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD) que pueden derivar en una neutropenia prolongada y que presentan un alto riesgo de desarrollar infecciones micóticas invasivas;
- Receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) que se encuentran recibiendo tratamiento inmunosupresor en altas dosis para la enfermedad de injerto contra huésped, y que presentan un alto riesgo de desarrollar infecciones micóticas invasivas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción: El posaconazol inhibe la enzima lanosterol 14α-desmetilasa (CYP51), que cataliza un paso esencial en la biosíntesis del ergosterol.

Microbiología: In *vitro*, el posaconazol ha demostrado actividad contra los siguientes microorganismos: especies de Aspergillus (Aspergillus fumigatus, A. flavus, A. terreus, A. nidulans, A. niger, A. ustus, A. ochraceus), especies de Candida (Candida albicans, C. glabrata, C. krusei) C. parapsilosis, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Fonsecaea pedrosoi, Histoplasma capsulatum, Pseudallescheria boydii y especies de Alternaria, Exophiala, Fusarium, Rhizomucor, Mucor y Rhizopus.

Posaconazol también exhibió actividad in vitro contra los siguientes hongos y levaduras: Candida dubliniensis, C. famata, C. guilliermondii, C. lusitaniae, C. kefyr, C. rugosa, C. tropicalis, C. zeylanoides, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis, Cryptococcus laurentii, Kluyveromyces marxianus, Saccharomyces cerevisiae, Yarrowia lipolytica, especies de Pichia, y Trichosporon, Aspergillus sydowii, Bjerkandera adusta, Blastomyces dermatitidis, Epidermophyton floccosum, Paracoccidioides brasiliensis, Scedosporium apiospermum, Sporothrix schenckii, Wangiella dermatitidis y especies de Absidia, Apophysomyces, Bipolaris, Curvularia, Microsporum, Paecilomyces, Penicillium, y Trichophyton. Sin embargo, la seguridad y eficacia de posaconazol en el tratamiento clínico de infecciones debidas a estos microorganismos no ha sido establecida en estudios clínicos.

NOXAFIL* exhibe un amplio espectro de actividad antifúgica contra algunas levaduras y hongos que generalmente no responden a los azoles, o resistentes a otros azoles:

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 13.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

1650

81

Schering-Plough

- Especies de Candida (incluyendo aislados de C. albicans resistentes a fluconazol, voriconazol e itraconazol
- C. krusei y C. glabrata que son inherentemente menos susceptibles al fluconazol
- C. lusitaniae que es inherentemente menos susceptible a anfotericina B)
- Aspergillus (incluyendo aislados resistentes al fluconazol, voriconazol, itraconazol y anfotericina B)
- Microorganismos que antes no eran considerados como resistentes a los azoles como el zygomycetes (por ejemplo especies de Absidia, Mucor, Rhizopus y Rhizomucor).

In Vitro **NOXAFIL*** exhibió actividad fungicida contra especies de:

- Aspergillus
- Hongos dimorficos (Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Penicillum marneffei, Coccidioides immitis)
- Algunas especies de Candida.

En modelos de infección animal **NOXAFIL*** fue activo contra una amplia variedad de infecciones micóticas causadas por hongos y levaduras. De todas formas, no hay correlación consistente entre la concentración inhibitoria mínima y la eficacia.

Especimenes para cultivos micóticos y otros estudios relevantes de laboratorio (incluyendo histopatología) deben ser obtenidos previo a la terapia para aislar e identificar los organismos causantes. La terapia deberá ser instituida antes de que se conozcan los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio. De toda maneras, una vez estos resultados estén disponibles, la terapia antifúngica debe ser ajustada en consecuencia.

Resistencia: No se pudieron generar en el laboratorio cepas de C. albicans resistentes a posaconazol; mutantes espontáneas de Aspergillus fumigatus de laboratorio exhibiendo un decrecimiento en la susceptibilidad a posaconazol surgieron con una frecuencia de $1x10^{-8}$ a $1x10^{-9}$. Son raros los aislados clínicos de Candida albicans y Aspergillus fumigatus exhibiendo un significativo decrecimiento en la susceptibilidad a posaconazol. En aquellos raros casos en los cuales se notó decrecimiento de la susceptibilidad, no hubo correlación clara entre decrecimiento de susceptibilidad y falla terapéutica. El éxito de la terapia ha sido observado en pacientes infectados con organismos resistentes a otros azoles; consistente con estas observaciones el posaconazol fue activo in vitro contra cepas de Aspergillus y Candida que desarrollaron resistencia a otros azoles y/o anfotericina B.
Los puntos de corte para posaconazol no han sido establecidos para hongos.

Combinación con otros agentes antimicóticos: Cuando combinaciones de posaconazol con anfotericina B o caspofungin fueron analizados in vitro e in vivo hubo poco antagonismo o no lo hubo y en algunos casos este fue un efecto aditivo. El significado clínico de estos resultados es desconocido.

Relación farmacocinética/farmacodinámica: Se observó una correlación entre la exposición total al producto medicinal dividida por la concentración inhibitoria mínima (CIM) (AUC/CIM) y los resultados clínicos. La proporción crítica para los pacientes con infección por *Aspergillus* fue de ~200. Es de

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

particular importancia verificar que, en los pacientes infectados por *Aspergillus*, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas (ver en POSOLOGÍA y ADMINISTRACIÓN y en FARMACOCINÉTICA/ Absorción, los regímenes de dosificación recomendados y los efectos de los alimentos sobre la absorción).

FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

El posaconazol se absorbe dentro de un t_{max} (mediana) de tres horas (pacientes) y cinco horas (voluntarios sanos). La farmacocinética del posaconazol es lineal con posterioridad a la administración de dosis únicas o múltiples de hasta 800 mg, cuando se lo administra conjuntamente con una comida rica en grasas. No se observaron incrementos adicionales en la exposición cuando se administraron dosis superiores a los 800 mg diarios a pacientes y voluntarios sanos. La alteración del pH no tiene efecto sobre la absorción del posaconazol.

Fraccionando la dosis total diaria de posaconazol (800 mg) en 400 mg dos veces al día resulta en un mayor aumento de la exposición del 184% con respecto a la administración una vez al día en pacientes.

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

El AUC (área bajo la curva) del posaconazol es aproximadamente 2,6 veces mayor cuando se administra con una comida no grasa o un suplemento nutricional (14 gramos de grasa) y 4 veces mayor cuando se administra con una comida rica en grasas (~50 gramos de grasa), en relación al estado de ayuno. El posaconazol debe administrarse conjuntamente con los alimentos o con un suplemento nutricional (ver POSOLOGÍA y ADMINISTRACIÓN).

Distribución:

El posaconazol tiene un amplio volumen de distribución aparente (1,774 litros) sugiriendo una extensa penetración en tejidos periféricos. El Posaconazol se liga extensamente a las proteínas (>98%), predominantemente a la albúmina sérica.

Metabolismo:

El posaconazol no posee ningún metabolito principal circulante y es improbable que sus concentraciones sean alteradas por acción de los inhibidores de las enzimas CYP450. De los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados glucurónicos de posaconazol, y sólo se ha observado una mínima proporción de metabolitos oxidativos (mediados por CYP450). Los metabolitos excretados en la orina y en las heces representan aproximadamente el 17% de la dosis radiomarcada administrada.

Excreción:

El posaconazol se elimina lentamente, con una vida media (t½)de 35 horas (rango de 20 a 66 horas) y una clearance total corporal (Cl/F) de 32 l/hs. Después de la administración de posaconazol marcado con C^{14}, la radiactividad se recuperó predominantemente en las heces (77% de la dosis marcada), siendo su principal componente el compuesto original (66% de la dosis marcada). El clearance renal constituye una vía menor de eliminación, con un 14% de la dosis marcada excretada en la orina (<0,2% de la dosis marcada corresponde al compuesto original). El estado de equilibrio se alcanza después de siete a diez días de administración de dosis múltiples.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos promedio en pacientes:

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzolo
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.374

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

Schering-Plough

1650

Los hallazgos farmacocinéticos generales a lo largo del programa clínico fueron consistentes en voluntarios sanos y en pacientes, en lo que respecta a que el posaconazol se absorbe lentamente y se elimina lentamente, con un extenso volumen de distribución. Adicionalmente, el fenómeno de absorción limitada por la dosis de posaconazol, a la dosis de 800 mg/día, se observó tanto en voluntarios sanos como en pacientes.

La exposición al posaconazol posterior a la administración de 400 mg dos veces por día fue aproximadamente 3 veces mayor en voluntarios sanos que en pacientes, sin hallazgos adicionales de seguridad en las concentraciones más altas.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Niños (<18 años):

Con posterioridad a la administración de 800 mg diarios de posaconazol en dosis fraccionadas en el tratamiento de las infecciones micóticas invasivas, las concentraciones plasmáticas mínimas medias de 12 pacientes de 8-17 años de edad (776 ng/ml) fueron similares a las concentraciones de 194 pacientes de 18-64 años de edad (817 ng/ml). No se dispone de información farmacocinética de pacientes pediátricos menores de 8 años. De manera similar, en los estudios de tratamiento profiláctico, la media de la concentración promedio de posaconazol en el estado de equilibrio en diez adolescentes (13-17 años) resultó comparable a la concentración promedio de los adultos (≥18 años).

Género:

La farmacocinética del posaconazol es comparable en hombres y mujeres.

No se requiere un ajuste de la dosis basado en el género.

Personas de edad avanzada (≥65 años):

En los pacientes de edad avanzada (24 pacientes ≥65 años de edad), se observó un incremento en la C_{max} (26%) y en el AUC (29%), con respecto a los pacientes más jóvenes (24 pacientes de 18 a 45 años de edad). Sin embargo, en un análisis farmacocinética poblacional (Estudio 1899) la edad no influenció la farmacocinética del posaconazol. Más aún, en los estudios clínicos de eficacia, el perfil de seguridad del posaconazol en los pacientes jóvenes y las personas de edad avanzada fue similar. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis debido a la edad.

Raza:

Se observó una leve disminución (16%) en el AUC y en la C_{max} del posaconazol en los sujetos de raza negra, en relación con los sujetos de raza blanca. No obstante, el perfil de seguridad del posaconazol fue similar en los sujetos de raza negra y de raza blanca. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis basado en la raza.

Insuficiencia renal:

Con posterioridad a la administración de una dosis única, no se observaron efectos de la insuficiencia renal leve y moderada sobre la farmacocinética del posaconazol (n=18, Cl_{cr} ≥20 ml/min/1,73 m^2). En consecuencia, no se requiere un ajuste de la dosis en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia renal grave (n=6, Cl_{cr}<20 ml/min/1,73 m^2), el AUC del posaconazol resultó ampliamente variable [CV (coeficiente de variación) >96%], en comparación con otros grupos con insuficiencia renal [CV <40%]. Sin embargo, dado que el posaconazol no se elimina significativamente por vía renal, no cabe esperar que la insuficiencia renal grave ejerza un efecto sobre la farmacocinética del posaconazol y no se recomienda un ajuste posológico. El posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis.

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

1650

84

Schering-Plough

Insuficiencia hepática:
En un estudio con un pequeño número de pacientes (n=12) con insuficiencia hepática (Child-Pugh clase A, B o C), los valores de la C_{max} generalmente disminuyeron con la gravedad de la disfunción hepática (545, 414 y 347 ng/ml, para los grupos con insuficiencia leve, moderada y grave, respectivamente), aunque los valores más bajos de C_{max} (promedio 508 ng/ml) para los sujetos normales fueron consistentes con los ensayos previos en voluntarios sanos. Adicionalmente, se observó un incremento en la vida media que también estuvo asociado con una disminución de la función hepática (26,6; 35,3 y 46,1 horas, en los grupos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente) en comparación con las 22,1 horas registradas en pacientes con función hepática normal).Se estima que se puede producir un incremento de aproximadamente dos veces en el AUC del estado de equilibrio en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Dada la escasa información farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática, el posaconazol debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que la prolongación de la vida media que puede producirse dará lugar a una mayor exposición a la droga. No puede hacerse recomendación para el ajuste de la dosis.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:
El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de infecciones micóticas o en el tratamiento de apoyo en pacientes de alto riesgo, en quienes está indicado el posaconazol como profilaxis.

NOXAFIL* debe ser administrado con una comida, o con 240 ml de un suplemento nutricional. La suspensión oral debe ser agitada bien antes de su uso.

Las dosis recomendadas se indican en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Dosis recomendadas según la indicación

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Infecciones micóticas invasivas (IMI) refractarias / Pacientes con IMI que presentan intolerancia	400 mg (10 ml) dos veces por día. En los pacientes que no toleran una comida o un suplemento nutricional, **NOXAFIL*** debe administrarse a la dosis de 200 mg (5 ml) cuatro veces al día. La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Coccidioidomicosis	400mg (10ml) dos veces al día. En pacientes que no pueden tolerar una comida o un suplemento nutricional, **NOXAFIL*** se debe administrar en dosis de 200mg (5ml)

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzotro
Co-Directora Tecnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

1650

Schering-Plough

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
	cuatro veces al día. La duración del tratamiento se debe basar en la severidad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Candidiasis orofaríngea	Una dosis de carga de 200 mg (5 ml) una vez al día, el primer día, y luego 100 mg (2,5 ml) una vez al día durante 13 días.
Candidiasis esofágica y orofaríngea refractaria	400mg (10ml) dos veces al día. La duración del tratamiento debe basarse en la severidad de la enfermedad subyacente del paciente y en la respuesta clínica.
Profilaxis de las infecciones micóticas invasivas	200 mg (5 ml) tres veces al día. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión.

El incremento de la dosis diaria total superior a 800 mg, no mejorará la exposición al Noxafil

Empleo de la medicación en pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ningún ajuste de dosis de posaconazol en la insuficiencia renal y éste no se elimina significativamente por vía renal. No cabe esperar un efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del posaconazol, por lo que no se recomienda un ajuste de la dosis (ver FARMACOCINÉTICA).

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática: Los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados; por lo tanto, no puede hacerse una recomendación para el ajuste de la dosis. En el pequeño número de pacientes estudiados que presentaban insuficiencia hepática, se observó un incremento en la exposición y en la vida media de la droga, con el deterioro de la función hepática (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA).

Empleo en Pediatría: La seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 13 años aún no ha sido establecida. (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA).

CONTRAINDICACIONES:

- Pacientes con conocida hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Administración concomitante con alcaloides del cornezuelo de centeno (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS/Interacciones).

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Tecnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

86

Schering-Plough

1650

- Aunque no se ha estudiado en vivo o en vitro, la administración concomitante con los sustratos de CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, o quinidina, está contraindicado ya que la misma puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos productos medicinales, que dé lugar a una prolongación del intervalo QT y a la aparición infrecuente de "*torsades de pointes*" (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS e Interacciones).
- Está contraindicada la administración concomitante con inhibidores de la reductasa HMG-CoA que son principalmente metabolizados a través de CYP3A4 dado que el incremento en la concentración plasmática de estas drogas puede conducir a rabdomiólisis.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad: No se dispone de información relativa a la sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se recomienda precaución cuando se prescriba **NOXAFIL*** a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática: En los estudios clínicos, se han observado reacciones hepáticas (por ejemplo, elevaciones leves a moderadas en los niveles de TGO, TGP, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y/o hepatitis clínica) durante el tratamiento con posaconazol. Los resultados elevados en las pruebas de función hepática generalmente fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento y, en algunos casos, los mismos se normalizaron sin necesidad de interrumpir el tratamiento y raramente requiere la discontinuación de la droga. En raras ocasiones, se han registrado reacciones hepáticas más graves (incluyendo casos que han progresado a desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes graves (por ejemplo, neoplasia hematológica) durante el tratamiento con posaconazol.

Prolongación del intervalo QT: Algunos azoles se han asociado con una prolongación del intervalo QTc. El resultado de un análisis múltiple de ECG "time – match" en voluntarios sanos, no mostró ningún incremento en la media del intervalo QTc. **NOXAFIL*** no debe administrarse con productos medicinales que sean metabolizados de CYP3A4 y que prolonguen el intervalo QTc (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS/Interacciones).

Desequilibrio electrolítico: Antes y durante el tratamiento con posaconazol, deben controlarse y corregirse, según sea necesario, los desequilibrios electrolíticos, especialmente los que afectan a los niveles de potasio, magnesio y calcio.

Capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias: No se han llevado a cabo estudios acerca de los efectos del posaconazol sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

1650

87

Schering-Plough

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos de otros productos medicinales sobre el posaconazol:

El posaconazol se metaboliza mediante glucuronidación con UDP (enzimas de fase 2) e, *in vitro*, constituye un sustrato adecuado para la salida de la p-glucoproteína (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o los inductores de estas vías de depuración pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} y el AUC del posaconazol a 43% y 49%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina y de inductores similares (por ejemplo, rifampicina), debe evitarse a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Ver más abajo también el efecto del posaconazol sobre los niveles plasmáticos de rifabutina.

Fenitoína (200 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} y el AUC del posaconazol en un 41% y un 50%, respectivamente. La administración concomitante de posaconazol y fenitoína e inductores similares (por ejemplo, carbamacepina, fenobarbital, primidona) debe evitarse, a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Cimetidina (400 mg dos veces al día) disminuyó la C_{max} y el AUC del posaconazol (200 mg QD) 39% cada uno. El uso concomitante de posaconazol y cimetidina deben ser evitados a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Antagonistas de los receptores H_2 e inhibidores de la bomba de protones (PPIs) y antiácidos: no se observaron efectos clinicos relevantes sobre la biodisponibilidad del posaconazol cuando se administró con antiacidos, antagonistas de los receptores H_2 diferente a la cimetidina, o inhibidores de la bomba de protones, por lo tanto no se requiere ajunte de la dosis cuando sea usado concomitantemente con estos productos.

Glipizida: (10 mg unica dosis) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre C_{max} y el AUC del posaconazol.

Efavirenz (400 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} y el AUC del posaconazol en un 45 % y un 50 %, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y efavirenz debe evitarse, a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Fosamprenavir: La combinación de fosamprenavir con posaconazol puede conducir a una disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere administración concomitante se recomienda el monitoreo estrecho de las posibles infecciones fúngicas intercurrentes (*"breakthrough"*).La administración de dosis repetidas de fosamprenavir (700 mg dos veces por día x 10 días), disminuyó la C_{max} y el AUC del posaconazol (200 mg una vez por día en el primer día, 200 mg dos veces por día en el segundo día, luego 400 mg dos veces por día x 8 días) en un 21% y 23%, respectivamente.

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 13.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

Schering-Plough

Efectos del posaconazol sobre otros productos medicinales:
El posaconazol no se metaboliza de manera clínicamente significativa a través del sistema citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor de CYP3A4 y por lo tanto los niveles plasmáticos de fármacos que se metabolizan a través de esta vía de la enzima pueden aumentar cuando se administran con posaconazol.

Alcaloides del cornezuelo de centeno: A pesar de que no se estudió in vivo ni in vitro, el posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides derivados del cornezuelo de centeno (ergotamina y dihidroergotamina), lo que puede dar lugar a ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides del cornezuelo de centeno está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).

Alcaloides de la vinca: A pesar de que no se estudió in vivo ni in vitro, el posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina), lo que puede dar lugar a neurotoxicidad. Si estos dos productos se administran concomitantemente, entonces se recomienda considerar un ajuste en la dosis de los alcaloides de la vinca.

Ciclosporina: En los pacientes con trasplante cardíaco con dosis estables de ciclosporina, una dosis de 200 mg de posaconazol, una vez al día, incrementó las concentraciones de ciclosporina, requiriéndose una reducción de la dosis. Cuando se inicia un tratamiento con posaconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, se debe reducir la dosis de ciclosporina (por ejemplo, a alrededor del 75% de la dosis administrada). De ahí en más, se deben vigilar cuidadosamente los niveles de ciclosporina, durante la coadministración de los productos y, una vez discontinuado el tratamiento con posaconazol, se debe ajustar la dosis de ciclosporina, según sea necesario.

Tacrolimus: El posaconazol incrementó la C_{max} y el AUC de tacrolimus (una dosis única de 0,05 mg/kg de peso corporal) en un 121% y un 358%, respectivamente. Cuando se inicia un tratamiento con posaconazol en pacientes que ya están recibiendo tacrolimus, la dosis de tacrolimus debe reducirse (por ejemplo, a alrededor de un tercio de la dosis actual). Posteriormente, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones sanguíneas de tacrolimus durante la administración simultánea y, al suspender el posoconazol, la dosis de tacrolimus debe ajustarse según sea necesario.

Sirolimus: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg dos veces al día durante 16 días) aumentó la C_{max} y el AUC de sirolimus (2 mg dosis única) un promedio de 6,7 veces y 8,9 veces respectivamente, en sujetos sanos. Cuando se inicia la terapia en pacientes que todavía están tomando sirolimus, la dosis de sirolimus debe ser reducida (por ejemplo 1/10 de la dosis habitual) con monitoreo frecuente de las concentraciones sanguíneas de sirolimus. Las concentraciones de sirolimus deben medirse al inicio, durante la administración concomitante, y al interrumpir el tratamiento con posaconazol, ajustando la dosis según sea necesario.

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzarbo
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

10

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

Rifabutina: El posaconazol aumentó la C_{max} y el AUC de rifabutina en un 31% y un 72%, respectivamente. Debe evitarse el empleo concomitante de posaconazol y rifabutina, a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo (véase también más arriba el efecto de la rifabutina sobre los niveles plasmáticos de posaconazol). Si estos productos se administran en forma concomitante, se recomienda controlar cuidadosamente los recuentos sanguíneos totales y los eventos adversos relacionados con el incremento de los niveles de rifabutina (por ejemplo, uveítis).

Midazolam: La administración de dosis orales repetidas de posaconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días) aumentó la C_{max} y el AUC de midazolam IV (0,4 mg dosis única) en un promedio de 1,3 y 4,6 veces respectivamente; Posaconazol 400 mg dos veces al día durante 7 días aumentó la C_{max} y el AUC de midazolam IV 1,6 y 6,2 veces respectivamente. Ambas dosis de posaconazol aumentaron la C_{max} y el AUC de midazolam oral (2 mg dosis única oral) 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Además, el posaconazol oral (200 mg o 400 mg) prolongó la vida media terminal promedio de midazolam de aproximadamente 3-4 horas a 8-10 horas durante la coadministración. Debido al riesgo de sedación prolongada, se recomienda que se considere un ajuste de la dosis cuando el posaconazol se administre concomitantemente con cualquier benzodiazepina que se metabolice a través de la CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, triazolam, alprazolam).

Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir: estudios clínicos demostraron que no se observaron efectos clínicamente significativos sobre zidovudina lamivudina, indinavir cuando se administraron con posaconazol, por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis para estas drogas.

Inhibidores de la proteasa del VIH: Como los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos de CYP3A4, se espera que posaconazol incremente los niveles plasmáticos de estos agentes antirretrovirales. En sujetos sanos, la administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg dos veces al día por 7 días) incrementaron la C_{max} y AUC de atazanavir (300 mg una vez al día por 7 días) en un promedio de 2.6 veces y 3.7 veces respectivamente. En sujetos sanos, las administraciones repetidas de posaconazol oral (400 mg dos veces al día por 7 días) incrementaron la C_{max} y AUC de atazanavir en menor medida cuando se administró un régimen potenciado (*"boosted regimen"*) con ritonavir (300 mg atazanavir más 100 mg de ritonavir una vez al día por 7 días) con un promedio de 1.5 veces y 2.5 veces, respectivamente. Se recomienda la monitorización frecuente de los eventos adversos y de la toxicidad relacionada con los agentes antirretrovirales que son sustratos de CYP3A4 durante la administración concomitante con posaconazol.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través de la CYP3A4: La administración de dosis repetidas de posaconazol (50, 100 y 200 mg una vez al día durante 13 días) incrementó la C máx y AUC de la simvastatina (40 mg única dosis) un promedio de 7.4 - 11.4 veces y de 5.7 - 10.6 veces respectivamente. Concentraciones plasmáticas aumentadas de inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede ser asociada con rabdomiolisis. Está contraindicada la coadministración del posaconazol e inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son principalmente metabolizados a través de CYP3A4.

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Tecnica
Matrícula Profesional Nº 15.674

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

Schering-Plough

Bloqueadores de los canales del calcio metabolizados a través de la CYP3A4: A pesar de que no se estudió in vivo ni in vitro, se recomienda realizar controles frecuentes de los eventos adversos y de la toxicidad relacionada con los agentes bloqueadores de los canales del calcio, durante la administración concomitante con posaconazol. Es probable que se requiera un ajuste de las dosis de los bloqueadores de los canales del calcio.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Efectos sobre la Fertilidad:
Tal como se ha observado con otros agentes antimicóticos azoles, en estudios de toxicidad con dosis repetidas de posaconazol se observaron efectos relacionados con la inhibición de la síntesis de hormonas esteroides. En estudios de toxicidad en ratas y perros con exposiciones iguales o superiores a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, se observaron efectos de supresión adrenal.

Se llevaron a cabo estudios de reproducción y de desarrollo perinatal y posnatal en ratas. Con exposiciones inferiores a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, el posaconazol causó alteraciones y malformaciones esqueléticas, distocia, aumento de la duración de la gestación, reducción en el tamaño promedio de la camada y de la viabilidad posnatal. En conejos, el posaconazol resultó embriotóxico con exposiciones superiores a las obtenidas con dosis terapéuticas. Tal como sucede con otros agentes antimicóticos azoles, estos efectos sobre la reproducción se consideraron debidos a un efecto vinculado al tratamiento sobre la esteroidogénesis.
El posoconazol no fue gentóxico en estudios *in vivo e in vivo.* Los estudios de carcinogenicidad no revelaron daños especiales en humanos.

Uso durante el embarazo:
No se dispone de información suficiente acerca del uso de posaconazol en mujeres embarazadas. En los estudios llevados a cabo en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver Carcinogénesis, Mutagénesis y Efectos sobre la Fertilidad). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. No se debe administrar posaconazol durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la madre supere ampliamente el riesgo potencial para el feto.

Uso durante la lactancia:
El posaconazol se excreta en la leche de las ratas durante la lactancia. No se ha investigado la excreción de posaconazol en la leche materna. Se debe suspender la lactancia cuando se inicie un tratamiento con posaconazol.

Uso en pediatría:
Seguido de la administración de 800 mg por día de posaconazol en dosis divididas para el tratamiento de infecciones micóticas invasivas, la media de las concentraciones plasmáticas de 16 pacientes entre 8 y 17 años de edad (776 ng/ml) fueron similares a las concentraciones de 194 pacientes entre 18 y 64 años de edad (817 ng/ml). No hay datos farmacocineticos disponibles para pacientes pediátricos menores de 8 años de edad. De forma similar, en los estudios de profilaxis, el promedio de las

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.374

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

1650

Schering-Plough

concentraciones en estado constante de posaconazol fue comparable entre diez adolescentes (13-17 años de edad) a las concentraciones en estado constante de posaconazol en adultos (≥18 años de edad).

No se ha establecido aún la seguridad y la eficacia de la medicación en pacientes pediátricos y adolescentes menores de 13 años.

REACCIONES ADVERSAS:

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento observados en 2400 pacientes a los que se administró posaconazol se muestran en la **Tabla 2**. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente, según su gravedad. Ciento setenta y dos pacientes recibieron posaconazol durante ≥6 meses; 58 de estos pacientes recibieron tratamiento con posaconazol durante ≥12 meses.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas por toda la población de voluntarios sanos y pacientes fueron náuseas (6%) y cefalea (6%).

Tabla 2. Eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART) registrados en los sujetos tratados con posaconazol, por sistema corporal y por frecuencia **n = 2400** ***Se incluyen todos los EART con una incidencia del 1% o superior*** **Frecuentes (≥1/100, <1/10)**	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Parestesia, mareos, somnolencia, cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

1650 92

Schering-Plough

Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Resultados elevados en las pruebas de función hepática (incluyendo, TGO, TGP, bilirrubina, fosfatasa alcalina, GGT)
Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción
Trastornos generales y estado del sitio de administración	
Frecuentes:	Pirexia (fiebre), astenia, fatiga

Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento registrados en 428 pacientes con infecciones micóticas invasivas (1% cada uno) incluyeron alteraciones en las concentraciones de otros productos medicinales, aumento en los niveles de las enzimas hepáticas, náuseas, erupción y vómitos. Entre los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento registrado en 605 pacientes tratados con posaconazol como tratamiento profiláctico (1% cada uno) se observaron bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas, daño hepatocelular, náuseas y vómitos.
Poco común y raramente se reportaron, durante los estudios clínicos, eventos adversos clínicamente significativos relacionados con el tratamiento con posaconazol se reportó insuficiencia adrenal, reacciones alérgicas y/o reacciones de hipersensibilidad.
Adicionalmente, se han reportado raros casos de *torsades de pointes* en pacientes que recibían posaconazol.
Además, se registraron raros casos de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica, especialmente entre los pacientes que recibieron concomitantemente ciclosporina o tacrolimus para el tratamiento del rechazo del trasplante o la enfermedad injerto contra huésped.

SOBREDOSIS:
Durante el curso de los estudios clínicos, los pacientes que recibieron posaconazol en dosis de hasta 1600 mg/día no experimentaron reacciones adversas diferentes a las observadas en pacientes que recibieron dosis menores. Se observó una sobredosis accidental en un paciente que tomó 1200 mg dos veces al día durante tres días. El investigador no detectó reacciones adversas.
El posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN:
Envase conteniendo 105 ml de suspensión oral (40 mg/ml) con una cuchara dosificadora.

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzolre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

1650 93

Schering-Plough

CONSERVACIÓN:
Conservar a una temperatura inferior a los 25°C. No congelar.
Una vez abierto el envase la vida útil del producto es de cuatro (4) semanas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.205.

Elaborado por Patheon Whityb Inc., 111 Consumers Drive, Whiby, Ontario L1N5Z5, Canadá.

Acondicionado secundario en Schering-Plough S.A., 2, Rue Louis Pasteur, 14200 Hérouville St Clair, Francia. Alternativamente en Schering-Plough S.A., Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires.

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires.

Director Técnico:Cecilia Zelada- Farmacéutica

Fecha última revisión: .....

* Marca Registrada

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Dirección Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado