



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 5 4 8 3

BUENOS AIRES, 18 MAY 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004827-16-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., representante en la Argentina de MERCK SHARP & DOHME CORP., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NOXAFIL / POSACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION, POSACONAZOL 18 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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

CG



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

5 4 8 3

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 233 y 234 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada NOXAFIL / POSACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION, POSACONAZOL 18 mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.205 y Disposición N° 4862/09 propiedad de la firma MSD ARGENTINA S.R.L., representante en la Argentina de MERCK SHARP & DOHME CORP., cuyos textos constan de fojas 113 a 135, 145 a 167 y 177 a 199, para los prospectos y de fojas 136 a 144, 168 a 176 y 200 a 208, para la información para el paciente.

CG 1



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

DISPOSICIÓN N° 5 4 8 3

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4862/09 los prospectos autorizados por las fojas 113 a 135 y la información para el paciente autorizada por las fojas 136 a 144, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo 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 N° 55.205 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

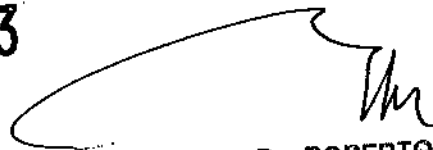
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004827-16-7

DISPOSICIÓN N°

Jfs

5 4 8 3

CG

  
**Dr. ROBERTO LUDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5483** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.205 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., representante en la Argentina de MERCK SHARP & DOHME CORP., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NOXAFIL / POSACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION, POSACONAZOL 18 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4862/09.

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 3073/15.	Prospectos de fs. 113 a 135, 145 a 167 y 177 a 199, corresponde desglosar de fs. 113 a 135. Información para el paciente de fs. 136 a 144, 168 a 176 y 200 a 208, corresponde desglosar de fs. 136 a 144.-

CG 1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., representante en la Argentina de MERCK SHARP & DOHME CORP., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.205 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

18 MAY 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-004827-16-7

DISPOSICIÓN Nº 5483

Jfs

CC

Dr. ROBERTO LEDESMA  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

## PROYECTO DE PROSPECTO



5 4 8 3  
1 8 MAY 2016

### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE NOXAFIL®

Posaconazol 18 mg/ml

Solución concentrada para infusión – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### ¿Qué es NOXAFIL y para qué se utiliza?

NOXAFIL es el nombre comercial de posaconazol. El posaconazol pertenece a un grupo de medicamentos denominados "antifúngicos". NOXAFIL se utiliza para prevenir y tratar muchas infecciones fúngicas (producidas por hongos) diferentes.

NOXAFIL actúa matando o deteniendo el crecimiento de algunos tipos de hongos que pueden causar infecciones.

NOXAFIL se puede utilizar en adultos para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas cuando otros medicamentos antifúngicos no han funcionado o usted ha tenido que dejar de tomarlos:

- infecciones causadas por hongos de la familia *Aspergillus* que no han mejorado durante el tratamiento con los medicamentos antifúngicos anfotericina B o itraconazol o cuando se ha tenido que interrumpir el tratamiento con estos medicamentos;
- infecciones causadas por hongos de la familia *Fusarium* que no han mejorado durante el tratamiento con anfotericina B o cuando se ha tenido que interrumpir el tratamiento con anfotericina B;
- infecciones causadas por hongos que provocan las enfermedades conocidas como "cromoblastomicosis" y "micetoma" que no han mejorado durante el tratamiento con itraconazol o cuando se ha tenido que interrumpir el tratamiento con itraconazol;
- infecciones causadas por un hongo llamado *Coccidioides* que no han mejorado durante el tratamiento con uno o varios medicamentos, anfotericina B, itraconazol o fluconazol, o cuando se ha tenido que interrumpir el tratamiento con estos medicamentos.

NOXAFIL también se puede utilizar para prevenir infecciones fúngicas en adultos con riesgo alto de contraer una infección fúngica, tales como:

- pacientes que presenten un sistema inmunitario débil como consecuencia de haber recibido quimioterapia para "leucemia mieloide aguda" (LMA) o "síndromes mielodisplásicos" (SMD)
- pacientes que estén recibiendo "altas dosis de un tratamiento inmunosupresivo" tras un "trasplante de células madre hematopoyéticas" (TCMH).

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

CG

Cada vial (de 16.7 ml) de NOXAFIL contiene 300 mg de posaconazol como principio activo.

Además, NOXAFIL contiene los siguientes ingredientes inactivos: sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica (SBECD), edetato disódico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyección.

NOXAFIL solución concentrada para infusión es un líquido transparente, de incoloro a amarillo. Variaciones de color que se encuentren dentro de este intervalo no afectan a la calidad del medicamento.

**¿Qué necesito saber antes de empezar a usar NOXAFIL?**

**No use NOXAFIL si usted:**

- es alérgico a posaconazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- está tomando: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina, quinidina, cualquier medicamento que contenga "alcaloides del ergot", como ergotamina o dihidroergotamina, o una "estatina", como simvastatina, atorvastatina o lovastatina.

No use NOXAFIL si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar NOXAFIL.

Ver la sección "Uso de NOXAFIL con otros medicamentos" más adelante para obtener información relacionada con otros medicamentos que pueden interactuar con NOXAFIL.

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar NOXAFIL si:

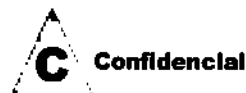
- ha presentado una reacción alérgica a otro medicamento antifúngico, como ketoconazol, fluconazol, itraconazol o voriconazol.
- presenta o ha presentado en alguna ocasión problemas hepáticos. Es posible que necesite que le hagan análisis de sangre mientras esté tomando NOXAFIL.
- presenta una alteración del ritmo cardíaco (ECG) que muestra un problema llamado prolongación del intervalo QTc.
- presenta debilidad del músculo cardíaco o insuficiencia cardíaca.
- presenta un latido del corazón muy lento.
- presenta cualquier alteración del ritmo cardíaco.
- presenta cualquier problema con las cantidades de potasio, magnesio o calcio en sangre.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar NOXAFIL.

**Niños**

No se debe usar NOXAFIL en niños (17 años de edad y menores).

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

5 4 8 3

**Uso de NOXAFIL con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta.

**No tome NOXAFIL si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**

- terfenadina (utilizada para tratar alergias)
- astemizol (utilizado para tratar alergias)
- cisaprida (utilizada para tratar problemas de estómago)
- pimozida (utilizada para tratar síntomas del síndrome de Tourette)
- halofantrina (utilizada para tratar la malaria)
- quinidina (utilizada para tratar alteraciones del ritmo cardíaco).
- cualquier medicamento que contenga "alcaloides del ergot", tales como ergotamina o dihidroergotamina utilizados para tratar las migrañas. NOXAFIL puede aumentar la cantidad de estos medicamentos en la sangre, lo que podría provocar una disminución grave del flujo sanguíneo hacia los dedos de las manos o de los pies y dañarlos.
- una "estatina", como simvastatina, atorvastatina o lovastatina utilizadas para el tratamiento de los niveles altos de colesterol.

No tome NOXAFIL si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar NOXAFIL.

Otros medicamentos

Consulte la lista proporcionada anteriormente con los medicamentos que no debe usar mientras esté tomando NOXAFIL. Además de los medicamentos mencionados anteriormente, hay otros medicamentos que presentan riesgo de problemas en el ritmo cardíaco, que puede ser mayor cuando se toman con posaconazol. Asegúrese de informar a su médico de todos los medicamentos que esté tomando (con o sin receta médica).

Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos de NOXAFIL por aumentar la cantidad de NOXAFIL en la sangre.

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la efectividad de NOXAFIL al reducir sus niveles en sangre:

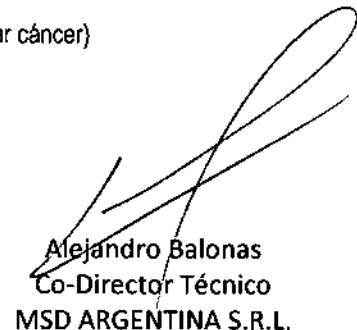
- rifabutina y rifampicina (utilizadas para tratar ciertas infecciones). Si ya está tomando rifabutina, tendrá que someterse a un análisis de sangre, así como estar atento a algunos posibles efectos adversos de rifabutina.
- algunos medicamentos utilizados para tratar o prevenir convulsiones incluyen: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona.
- efavirenz y fosamprenavir, utilizados para tratar la infección por VIH.

NOXAFIL posiblemente aumente el riesgo de efectos adversos de otros medicamentos aumentando la cantidad de éstos en la sangre. Estos medicamentos incluyen:

- vincristina, vinblastina y otros "alcaloides de la vinca" (utilizados para tratar cáncer)
- ciclosporina (utilizada durante o después de trasplantes)

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

CG



5 4 8 3

- tacrolimus y sirolimus (utilizados durante o después de trasplantes)
- rifabutina (utilizada para tratar ciertas infecciones)
- medicamentos utilizados para tratar VIH llamados inhibidores de la proteasa (incluyendo lopinavir y atazanavir, que se administran con ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam u otras "benzodiazepinas" (utilizados como sedantes o relajantes musculares)
- diltiazem, verapamilo, nifedipina, nisoldipina u otros "bloqueantes de los canales de calcio" (utilizados para tratar la presión sanguínea alta)
- digoxina (utilizada para tratar la insuficiencia cardíaca)
- glipizida u otras "sulfonilureas" (utilizadas para tratar niveles altos de azúcar en sangre).

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o en caso de duda), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar NOXAFIL.

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está o cree que podría estar embarazada antes de empezar a tomar NOXAFIL. No use NOXAFIL si está embarazada, a menos que se lo indique su médico.

Si es usted una mujer que puede quedar embarazada debe utilizar medidas anticonceptivas eficaces mientras esté usando NOXAFIL. Si queda embarazada mientras está usando NOXAFIL, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

No amamante mientras esté usando NOXAFIL, ya que pequeñas cantidades pueden pasar a la leche materna.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Usted puede sentir mareo, somnolencia o presentar visión borrosa mientras está tomando NOXAFIL, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas. En caso de que esto ocurra, no conduzca ni use ninguna herramienta o máquina y póngase en contacto con su médico.

#### **NOXAFIL contiene sodio**


Este medicamento contiene 426 mg de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **¿Cómo usar NOXAFIL?**

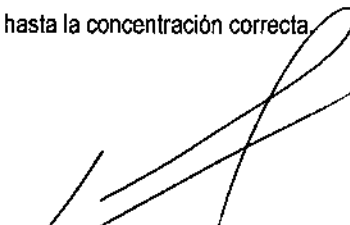
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es 300 mg dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg una vez al día.

Su farmacéutico o enfermero diluirá NOXAFIL solución concentrada para infusión hasta la concentración correcta.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

CG

Siempre le preparará y administrará NOXAFIL solución concentrada para infusión un profesional sanitario.

Se le administrará NOXAFIL:

- a través de un tubo de plástico colocado en su vena (perfusión intravenosa)
- normalmente durante 90 minutos

La duración del tratamiento puede depender del tipo de infección que tenga o del período de tiempo durante el cual su sistema inmunitario no esté funcionando correctamente, y puede ser adaptada individualmente para usted por su médico. No adapte su dosis usted mismo antes de consultar a su médico, ni cambie su pauta de tratamiento.

**¿Qué pasa si olvido una dosis de NOXAFIL?**

Puesto que este medicamento se administra bajo estricta supervisión médica, es improbable que se omita una dosis. No obstante, si piensa que han podido olvidar administrarle una dosis, informe a su médico o farmacéutico.

**Cuando su médico interrumpa el tratamiento con NOXAFIL no debería experimentar ningún efecto.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

**¿Cuáles son los posibles efectos adversos de NOXAFIL?**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos graves**

**Informe a su médico, farmacéutico o enfermero de inmediato si usted nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves; es posible que necesite tratamiento médico urgente:**

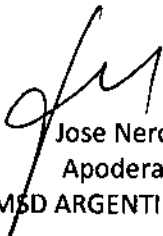
- náuseas o vómitos (sentirse o estar enfermo), diarrea
- signos de problemas hepáticos, que incluyen coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, orina inusualmente oscura o heces pálidas, sentirse enfermo sin motivo aparente, problemas del estómago, pérdida de apetito o cansancio o debilidad inusuales, un aumento de las enzimas hepáticas detectado en los análisis de sangre
- reacción alérgica

**Otros efectos adversos**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes: lo siguiente puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- un cambio en los niveles de sales en sangre detectado en los análisis de sangre, cuyos síntomas incluyen sensación de confusión o debilidad
- sensaciones anormales en la piel, tales como entumecimiento, hormigueo, picor, cosquilleo reptante, pinchazos o ardor
- hinchazón, enrojecimiento y dolor a lo largo de la vena en la que se administró NOXAFIL

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



- dolor de cabeza
- niveles bajos de potasio, detectados en los análisis de sangre
- niveles bajos de magnesio, detectados en los análisis de sangre
- presión arterial alta
- pérdida de apetito, dolor de estómago o malestar estomacal, flatulencia, boca seca, cambios en el sentido del gusto
- ardor de estómago (sensación de ardor en el pecho que asciende hasta la garganta)
- niveles bajos de "neutrófilos", un tipo de glóbulo blanco (neutropenia), lo que puede hacerle más propenso a contraer infecciones y que se detectan en los análisis de sangre
- fiebre
- sensación de debilidad, mareo, cansancio o somnolencia
- erupción
- picor
- estreñimiento
- molestias rectales

Poco frecuentes: lo siguiente puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- anemia, cuyos signos y síntomas incluyen dolores de cabeza, sensación de cansancio o mareo, respiración difícil o palidez y bajos niveles de hemoglobina detectados en los análisis de sangre
- niveles de plaquetas bajos (trombocitopenia), detectados en los análisis de sangre. Esto puede producir hemorragias
- niveles bajos de "leucocitos", un tipo de glóbulo blanco (leucopenia), detectados en los análisis de sangre. Esto puede hacerle más susceptible a las infecciones
- niveles altos de "eosinófilos", un tipo de glóbulo blanco (eosinofilia). Esto puede aparecer si presenta un proceso inflamatorio
- inflamación de los vasos sanguíneos
- problemas con el ritmo cardíaco
- convulsiones
- daño neurológico (neuropatía)
- ritmo cardíaco anormal, detectado en un electrocardiograma (ECG), palpitaciones, latido cardíaco lento o rápido, presión arterial alta o baja
- presión arterial baja
- inflamación del páncreas (pancreatitis). Esto puede provocar dolor de estómago intenso
- interrupción del aporte de oxígeno al bazo (infarto esplénico), lo que puede producir dolor abdominal intenso
- problemas renales graves, cuyos signos incluyen aumento o disminución de la micción con orina que presenta un color diferente del habitual
- niveles sanguíneos de creatinina altos, detectados en los análisis de sangre
- tos, hipo
- hemorragias nasales
- dolor punzante e intenso en el pecho al respirar (dolor pleurítico)
- inflamación de los ganglios linfáticos (linfadenopatía)

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

CG




  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel
- temblores
- niveles de azúcar en sangre altos o bajos
- visión borrosa, sensibilidad a la luz
- pérdida de pelo (alopecia)
- úlceras bucales
- Decaimiento, sensación habitual de malestar
- dolor, dolor de espalda o cuello, dolor en brazos o piernas
- retención de líquidos (edema)
- problemas menstruales (sangrado vaginal anormal)
- incapacidad para dormir (insomnio)
- incapacidad total o parcial para hablar
- hinchazón de la boca
- sueños anormales o problemas para dormir
- problemas de coordinación o de equilibrio
- inflamación de la mucosa
- congestión nasal
- dificultad respiratoria
- molestias en el pecho
- sensación de hinchazón
- náuseas, vómitos, calambres y diarrea de leves a graves, normalmente provocados por un virus, dolor de estómago
- eructos
- sensación de inquietud
- inflamación o dolor en el lugar de la inyección

Raros: lo siguiente puede afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- neumonía, cuyos signos incluyen sensación de falta de aliento y producción de flemas
- presión sanguínea alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (hipertensión pulmonar), que puede ocasionar daños graves a los pulmones y al corazón
- problemas sanguíneos tales como coagulación inusual de la sangre o sangrado prolongado
- reacciones alérgicas graves, incluyendo erupción cutánea generalizada con ampollas y exfoliación de la piel
- problemas mentales, como oír voces o ver cosas que no están ahí
- desmayo
- problemas al pensar o al hablar, movimientos bruscos, especialmente en sus manos, que no puede controlar
- accidente cerebrovascular, cuyos signos incluyen dolor, debilidad, entumecimiento o cosquilleo en las extremidades
- presencia de un punto ciego o mancha oscura en el campo de visión
- insuficiencia cardíaca o ataque al corazón, que puede provocar una parada cardíaca y la muerte, problemas con el ritmo cardíaco con muerte súbita

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

- coágulos sanguíneos en las piernas (trombosis venosa profunda), cuyos signos incluyen dolor intenso o hinchazón de las piernas
- coágulos sanguíneos en sus pulmones (embolismo pulmonar), cuyos signos incluyen sensación de falta de aire o dolor al respirar
- hemorragia en el estómago o el intestino, cuyos signos incluyen vomitar sangre o sangre en las heces
- un bloqueo del intestino (obstrucción intestinal), especialmente del "ileon". Dicho bloqueo impide que los contenidos del intestino pasen a través del colon y cuyos signos incluyen sensación de hinchazón, vómitos, estreñimiento grave, pérdida de apetito y retortijones
- "síndrome urémico hemolítico" que aparece cuando se produce la destrucción de los glóbulos rojos (hemolisis), que puede darse con o sin insuficiencia renal
- "pancitopenia", nivel bajo de todas las células sanguíneas (glóbulos rojos, blancos y plaquetas), detectada en los análisis de sangre
- manchas moradas y grandes en la piel (púrpura trombocitopénica trombótica)
- inflamación de la cara o lengua
- depresión
- visión doble
- dolor de mama
- funcionamiento inadecuado de las glándulas adrenales, lo que puede producir debilidad, cansancio, pérdida de apetito, decoloración de la piel
- funcionamiento inadecuado de la glándula pituitaria, lo que puede producir bajos niveles en sangre de algunas hormonas que afectan a la función de los órganos sexuales masculinos o femeninos
- problemas para oír

Algunos pacientes también han comunicado sentirse confusos tras usar NOXAFIL, aunque se desconoce con qué frecuencia se produce.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta alguno de los efectos adversos descritos anteriormente.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

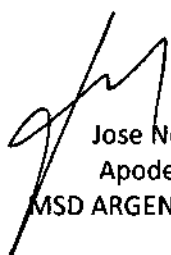
**¿Cómo debo conservar NOXAFIL?**

Conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C).

Una vez preparado, el medicamento se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la solución se puede conservar hasta 24 horas entre 2°C y 8°C (en heladera). Este medicamento es de un solo uso y toda la solución que no se haya utilizado se debe desechar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

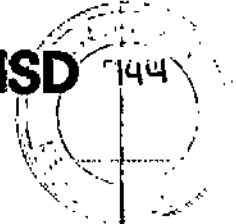
CG

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

5 4 8 3



**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

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

Fabricado por: **Schering-Plough (Brinny) Co.**, Innishannon, County Cork, Irlanda.  
INDUSTRIA IRLANDESA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)  
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

**¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?**

Este prospecto se revisó por última vez:....

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

CG



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

5 4 8 3

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

NOXAFIL®

Posaconazol 18 mg/ml

Solución concentrada para infusión – Vía intravenosa

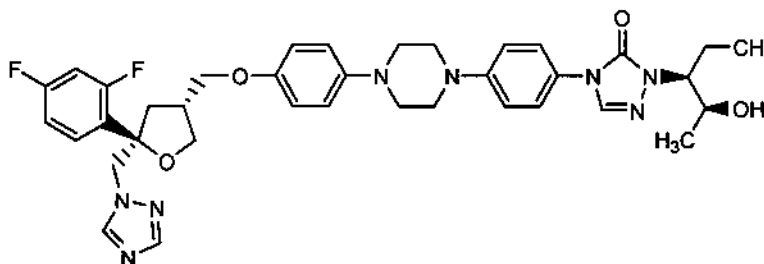
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada ml de solución concentrada para infusión contiene: **Posaconazol 18 mg**. Excipientes: sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica (SBECD) 400 mg; Edetato disódico 0.2 mg; Ácido clorhídrico (para ajuste de pH); Hidróxido de sodio (para ajuste de pH); Agua para inyección c.s.p. 1 ml.

Cada frasco ampolla (de 16,7 mL) de solución concentrada para infusión contiene: Posaconazol 300 mg

Posaconazol se designa químicamente como 4-[4-[4-[[[(3R,5R)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-3-furanil]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2-[(1S,2S)-1-etil-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona con una fórmula empírica  $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$  y un peso molecular de 700,8. La fórmula estructural es:



ACCION TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

NOXAFIL solución concentrada para infusión está indicado en adultos, en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas:

- aspergilosis invasora en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos;
- fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, o en pacientes que son intolerantes a anfotericina B;
- cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a itraconazol;
- coccidioidomicosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

C6



La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después de un mínimo de 7 días de dosis terapéuticas previas de terapia antifúngica eficaz.

NOXAFIL solución concentrada para infusión está también indicado en la profilaxis de infecciones fúngicas invasoras en los siguientes pacientes:

- pacientes que estén recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mielógena aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD), que se espera que desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras;
- receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped (EICH), y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción**

Posaconazol inhibe la enzima lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilasa (CYP51), que cataliza una etapa esencial en la biosíntesis de ergosterol.

**Microbiología**

Posaconazol ha demostrado ser activo in vitro frente a los siguientes microorganismos: especies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), especies de *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* y especies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Rhizopus*. Los datos microbiológicos sugieren que posaconazol es activo frente a *Rhizomucor*, *Mucor* y *Rhizopus*; sin embargo, los datos clínicos son actualmente demasiado limitados para evaluar la eficacia de posaconazol frente a estos agentes causantes.

**Resistencia**

Se han identificado aislados clínicos con una sensibilidad reducida a posaconazol. El principal mecanismo de resistencia es la aparición de sustituciones en la proteína diana, CYP51.

**Valores de los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) para *Aspergillus* spp.**

Los valores ECOFF para posaconazol, que separan la población salvaje de los aislados con resistencia adquirida, han sido determinados por la metodología del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Valores ECOFF de EUCAST:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,25 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.



  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

CG





Actualmente los datos son insuficientes para establecer puntos de corte clínicos para *Aspergillus* spp. Los valores ECOFF no equivalen a los puntos de corte clínicos.

**Puntos de corte**

Puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por EUCAST para posaconazol [sensible (S); resistente (R)]:

- *Candida albicans*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l

Actualmente los datos son insuficientes para establecer puntos de corte clínicos para otras especies de *Candida*.

**Combinación con otros agentes antifúngicos**

El uso de tratamientos antifúngicos combinados no debería disminuir la eficacia ni de posaconazol ni de los otros tratamientos; sin embargo, actualmente no hay evidencias clínicas de que los tratamientos combinados proporcionarán un beneficio añadido.

**Experiencia clínica**

Resumen del estudio de extrapolación de posaconazol solución concentrada para infusión

El estudio 5520 fue un estudio no comparativo y multicéntrico llevado a cabo para evaluar las propiedades farmacocinéticas, la seguridad y la tolerabilidad de posaconazol solución concentrada para infusión.

El estudio 5520 reclutó a un total de 279 sujetos, incluidos 268 que recibieron al menos una dosis de posaconazol solución concentrada para infusión. La cohorte 0 se diseñó para evaluar la tolerabilidad de una única dosis de posaconazol solución concentrada para infusión administrada a través de una vía central.

La población de sujetos de las cohortes 1 y 2 incluyó sujetos con LMA o SMD que habían recibido recientemente quimioterapia y que habían desarrollado, o se preveía que iban a desarrollar, una neutropenia significativa. En las cohortes 1 y 2 se evaluaron dos grupos diferentes de dosificación: 200 mg dos veces al día el día 1, seguidos de 200 mg una vez al día a partir de ese momento (cohorte 1) y 300 mg dos veces al día el día 1, seguidos de 300 mg una vez al día a partir de ese momento (cohorte 2).

La población de sujetos de la cohorte 3 incluyó: 1) pacientes con LMA o SMD que habían recibido recientemente quimioterapia y que habían desarrollado o se preveía que iban a desarrollar una neutropenia significativa ó 2) pacientes que se hubieran sometido a un TCMH y estuvieran recibiendo terapia inmunosupresora para la prevención o el tratamiento de EICH. Estos tipos de pacientes habían sido estudiados previamente en un ensayo fundamental controlado de posaconazol suspensión oral. De acuerdo con los resultados farmacocinéticos y de seguridad de las cohortes 1 y 2, todos los sujetos de la cohorte 3 recibieron 300 mg dos veces al día el día 1, seguidos de 300 mg una vez al día a partir de ese momento.

La edad media de la población total de sujetos fue de 51 años (intervalo = 18-82 años), el 95 % de los sujetos eran blancos, el grupo étnico principal no correspondió a hispanos o latinos (92 %) y el 55 % eran varones. En el estudio recibieron tratamiento 155 (65 %) sujetos con LMA o SMD y 82 (35 %) sujetos con TCMH, como enfermedades primarias en el momento de incorporarse al estudio.

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.



  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Se recogieron muestras seriadas para farmacocinética, el día 1 así como en el estado de equilibrio el día 14 de todos los sujetos de las cohortes 1 y 2, y el día 10 de un subgrupo de sujetos de la cohorte 3. Este análisis farmacocinético en serie demostró que el 94 % de los sujetos tratados con la dosis de 300 mg una vez al día alcanzó una Cm en el estado de equilibrio de entre 500 y 2.500 ng/ml [Cm era la concentración media de posaconazol en el estado de equilibrio, calculada como AUC/intervalo de dosificación (24 horas)]. Esta exposición se seleccionó de acuerdo con consideraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas con posaconazol suspensión oral. Los sujetos a los que se administró 300 mg una vez al día alcanzaron una media de Cm en el estado de equilibrio de 1.500 ng/ml.

Resumen de los estudios de posaconazol suspensión oral

Aspergilosis invasiva

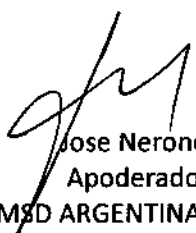
Se evaluó posaconazol suspensión oral 800 mg/día en dosis fraccionadas para el tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes con una enfermedad resistente a la anfotericina B (incluyendo formulaciones liposómicas) o a itraconazol, o en pacientes que eran intolerantes a estos medicamentos en un ensayo no comparativo de tratamiento de rescate. Los resultados clínicos se compararon con los de un grupo control externo obtenidos a partir de la revisión retrospectiva de historias clínicas. El grupo control externo incluyó 86 pacientes tratados con la terapia disponible (las mencionadas anteriormente) en su mayor parte al mismo tiempo y en los mismos centros que los pacientes tratados con posaconazol. La mayoría de los casos de aspergilosis se consideraron resistentes al tratamiento previo tanto en el grupo de posaconazol (88 %) como en el grupo control externo (79 %).

Según se muestra en la Tabla 3, se observó una respuesta satisfactoria (resolución completa o parcial) al final del tratamiento en un 42 % de los pacientes tratados con posaconazol comparados con el 26 % del grupo externo. No obstante, no era un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, por lo que todas las comparaciones con el grupo control externo se deben considerar con precaución.

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

	Posaconazol suspensión Oral	Grupo control externo
Respuesta Global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Éxito por especies</b> Todas confirmadas micológicamente <i>Aspergillus</i> spp. <sup>3</sup>		
	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

3: Incluye otras especies menos frecuentes o especies desconocidas

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

CG

*Fusarium spp.*

11 de 24 pacientes que tenían fusariosis probada o probable se trataron con éxito con posaconazol suspensión oral 800 mg/día en dosis fraccionadas durante una mediana de 124 días y hasta 212 días. De entre dieciocho pacientes que fueron intolerantes o que presentaron infecciones resistentes a anfotericina B o itraconazol, siete pacientes se clasificaron como respondedores.

*Cromoblastomycosis/Micetoma*

9 de 11 pacientes se trataron con éxito con posaconazol suspensión oral 800 mg/día en dosis fraccionadas durante una mediana de 268 días y hasta 377 días. Cinco de estos pacientes tenían cromoblastomycosis debida a *Fonsecaea pedrosoi* y 4 tenían micetoma, en su mayor parte debido a especies de *Madurella*.

*Coccidioidomycosis*

11 de 16 pacientes se trataron con éxito (al final del tratamiento resolución completa o parcial de los signos y síntomas presentes en el estado basal) con posaconazol suspensión oral 800 mg/día en dosis fraccionadas durante una mediana de 296 días y hasta 460 días.

*Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasoras (IFI) (Estudios 316 y 1899)*

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

El estudio 316 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de posaconazol suspensión oral (200 mg tres veces al día) frente a fluconazol cápsulas (400 mg una vez al día) en receptores de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con enfermedad injerto contra huésped (EICH). La variable principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de IFI probadas/probables en la semana 16 después de la aleatorización, determinada por un comité de expertos externo, ciego e independiente. La variable secundaria de valoración fue la incidencia de IFI probadas/probables durante el periodo de tratamiento (desde la primera dosis a la última dosis del medicamento del estudio + 7 días). La mayoría de los pacientes incluidos tenía al inicio del estudio EICH aguda de grado 2 ó 3 (377/600, [63 %]) o EICH extensiva crónica (195/600, [32,5 %]). La duración media del tratamiento fue de 80 días para posaconazol y 77 días para fluconazol.

El estudio 1899 fue un ensayo aleatorizado y ciego para el evaluador, con posaconazol suspensión oral (200 mg tres veces al día) frente a fluconazol suspensión (400 mg una vez al día) o itraconazol solución oral (200 mg dos veces al día) en pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica por leucemia mielógena aguda o síndromes mielodisplásicos. La variable principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de IFI probadas/probables determinada por un comité de expertos externo, ciego e independiente, durante el periodo de tratamiento. La variable secundaria de valoración fue la incidencia de IFI probadas/probables 100 días después de la aleatorización. La enfermedad subyacente más frecuente fue la leucemia mielógena aguda de nuevo diagnóstico (435/602, [72 %]). La duración media del tratamiento fue de 29 días para posaconazol y 25 días para fluconazol/itraconazol.

En estos dos estudios de profilaxis, la infección que apareció con más frecuencia fue aspergilosis. Ver las Tablas 4 y 5 para los resultados de ambos estudios. Aparecieron menos infecciones por *Aspergillus* en pacientes que recibieron posaconazol en profilaxis en comparación con los pacientes control.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

CG



**Tabla 4.** Resultados de los estudios clínicos en profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasoras

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

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).

b: En el estudio 1899 era el periodo desde la aleatorización hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días; en el estudio 316 era el periodo desde la primera dosis hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días.


c: En 1899, era el periodo desde la aleatorización hasta 100 días después de la aleatorización; en 316 era el periodo desde la evaluación basal hasta 111 días después de ella.

d: Todos los aleatorizados

e: Todos los tratados

**Tabla 5.** Resultados de los estudios clínicos en Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasoras

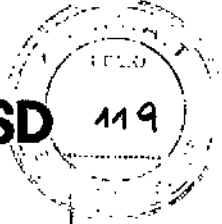
Estudio	Posaconazol suspensión oral	Control <sup>a</sup>
<b>Porcentaje (%) de pacientes con Aspergilosis probada/probable</b>		
<b>Durante el periodo de tratamiento<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

CG

**C** Confidencial

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.



Periodo de tiempo fijado <sup>c</sup>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).

b: En el estudio 1899 era el periodo desde la aleatorización hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días; en el estudio 316 era el periodo desde la primera dosis hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días.

c: En 1899, era el periodo desde la aleatorización hasta 100 días después de la aleatorización; en 316 era el periodo desde la evaluación basal hasta 111 días después de ella.

d: Todos los aleatorizados

e: Todos los tratados

En el estudio 1899, se observó una disminución significativa en todas las causas de mortalidad a favor de posaconazol [POS 49/304 (16 %) frente a FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Según la estimación de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia hasta 100 días después de la aleatorización fue significativamente superior para los que recibieron posaconazol; este beneficio en la supervivencia se demostró cuando el análisis consideró todas las causas de muerte (P= 0,0354), así como las muertes relacionadas con IFI (P = 0,0209).

En el estudio 316, la mortalidad global fue similar (POS, 25 %; FLU, 28 %); no obstante, la proporción de muertes relacionadas con IFI fue significativamente inferior en el grupo de POS (4/301) que en el grupo de FLU (12/299; P= 0,0413).

**Población pediátrica**

No existe experiencia pediátrica con posaconazol solución concentrada para infusión.

Se trataron dieciséis pacientes, entre 8-17 años de edad, con posaconazol suspensión oral 800 mg/día en un estudio para infecciones fúngicas invasoras. En base a los datos disponibles en 16 de estos pacientes pediátricos, el perfil de seguridad parece ser similar al de los pacientes ≥ 18 años de edad.


Además, doce pacientes entre 13-17 años de edad recibieron 600 mg/día de posaconazol suspensión oral como profilaxis de infecciones fúngicas invasoras (Estudios 316 y 1899). El perfil de seguridad en estos pacientes < 18 años de edad parece similar al perfil de seguridad observado en adultos. En base a los datos farmacocinéticos en 10 de estos pacientes pediátricos, el perfil farmacocinético parece ser similar al de pacientes ≥ 18 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

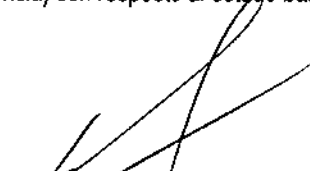
**Evaluación por electrocardiograma**

Se obtuvieron ECG múltiples, coincidentes en el tiempo, recogidos durante un periodo de 12 horas antes y durante la administración de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día con comidas ricas en grasas) de 173 voluntarios sanos varones y mujeres de entre 18 y 85 años de edad.

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el intervalo QTc medio (Fridericia) con respecto al estado basal.

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 CG



  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

**Propiedades farmacocinéticas**

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

Se observó una correlación entre la exposición total al medicamento dividida por la CIM (AUC/CIM) y los resultados clínicos. La relación crítica para los sujetos con infecciones por *Aspergillus* fue de ~ 200. Es particularmente importante intentar asegurar que se alcanzan los niveles plasmáticos máximos en pacientes infectados por *Aspergillus*.

Distribución

Después de la administración de 300 mg de posaconazol solución concentrada para infusión durante 90 minutos, la concentración plasmática máxima media al final de la infusión fue 3.280 ng/ml (74 % CV). Posaconazol muestra una farmacocinética proporcional a la dosis tras la administración de dosis únicas y múltiples que se encuentran dentro del intervalo de dosis terapéuticas (200-300 mg). Posaconazol presenta un volumen de distribución de 261 l, lo que indica una distribución extravascular.

Posaconazol se une altamente a proteínas (> 98 %), predominantemente a albúmina sérica.

Biotransformación

Posaconazol no tiene ningún metabolito principal circulante. De entre los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados glucurónicos de posaconazol, observándose únicamente unas cantidades menores de metabolitos oxidativos (mediados por CYP450). Los metabolitos excretados en orina y heces suponen aproximadamente el 17 % de la dosis radiomarcada administrada de posaconazol suspensión oral.

Eliminación

Posaconazol, tras la administración de 300 mg de posaconazol solución concentrada para infusión, se elimina lentamente, con una semivida ( $t_{1/2}$ ) media de 27 horas y un aclaramiento medio de 7,3 l/h. Tras la administración de <sup>14</sup>C- posaconazol como suspensión oral, la radioactividad se recuperó predominantemente en las heces (77 % de la dosis radiomarcada), siendo el componente principal el compuesto parental (66 % de la dosis radiomarcada). El aclaramiento renal es una vía de eliminación menor, con un 14 % de la dosis radiomarcada excretada en la orina (< 0,2 % de la dosis radiomarcada es compuesto parental). Las concentraciones plasmáticas del estado de equilibrio se alcanzan antes del día 6 a la dosis de 300 mg (una vez al día, después de una dosis de "carga" dos veces al día el día 1).

Las concentraciones plasmáticas de posaconazol, después de la administración de una dosis única de posaconazol solución concentrada para infusión, aumentaron de una forma mayor a la proporcional a la dosis por encima del intervalo de 50-200 mg; por el contrario, se observaron incrementos dependientes de la dosis por encima del intervalo de 200-300 mg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Niños (< 18 años)

No existe experiencia pediátrica con posaconazol solución concentrada para infusión.

Sexo

La farmacocinética de posaconazol solución concentrada para infusión es comparable en hombres y mujeres.

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

CG

*Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética de posaconazol solución concentrada para infusión es comparable entre los sujetos jóvenes y de edad avanzada. No se observaron diferencias globales respecto a la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y jóvenes; por lo tanto, no se recomienda el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

*Raza*

No hay suficientes datos entre diferentes razas con posaconazol solución concentrada para infusión. Se produjo una leve disminución (16 %) en el AUC y  $C_{max}$  de posaconazol suspensión oral en sujetos de raza negra con respecto a sujetos de raza blanca. Sin embargo, el perfil de seguridad de posaconazol fue similar entre los sujetos de raza negra y de raza blanca.

*Peso*

La modelización farmacocinética con una formulación de comprimido oral sugiere que los pacientes que pesan más de 120 kg pueden tener una menor exposición a posaconazol. Por lo tanto, se aconseja una vigilancia estrecha de las infecciones fúngicas intercurrentes en pacientes que pesen más de 120 kg. Los pacientes con un peso corporal bajo (< 60 kg) son más propensos a experimentar concentraciones plasmáticas más altas de posaconazol y se deben monitorizar las reacciones adversas con atención.

*Insuficiencia renal*

Tras la administración de una dosis única de posaconazol suspensión oral, no se produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de posaconazol por insuficiencia renal leve y moderada ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis. En sujetos con insuficiencia renal grave ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC de posaconazol fue altamente variable [ $> 96$  % CV (coeficiente de variación)] en comparación con otros grupos renales [ $< 40$  % CV]. Sin embargo, dado que posaconazol no se elimina significativamente por vía renal, no se espera un efecto por insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda un ajuste de la dosis. Posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis. Debido a la variabilidad observada en la exposición, se deben monitorizar estrechamente las infecciones fúngicas intercurrentes en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Recomendaciones similares se aplican a posaconazol solución concentrada para infusión; sin embargo, no se ha realizado ningún estudio específico con posaconazol solución concentrada para infusión.

*Insuficiencia hepática*

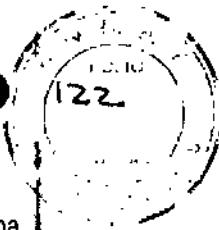
Tras una dosis oral única de 400 mg de posaconazol suspensión oral en pacientes (seis por grupo) con insuficiencia hepática leve (Clase A en la clasificación de Child-Pugh), moderada (Clase B en la clasificación de Child-Pugh) o grave (Clase C en la clasificación de Child-Pugh), la media del AUC se multiplicó 1,3 a 1,6 veces en comparación con la de sujetos control con función hepática normal. No se determinaron concentraciones de posaconazol libre y por lo tanto no puede excluirse que la exposición al posaconazol libre sea superior al incremento del 60 % observado en la AUC total. La semivida ( $t_{1/2}$ ) de eliminación se prolongó de aproximadamente 27 horas hasta ~ 43 horas en los respectivos grupos. No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, pero se aconseja tener precaución debido a la posibilidad de aumento de la exposición plasmática.

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

CG



Recomendaciones similares se aplican a posaconazol solución concentrada para infusión; sin embargo, no se ha realizado ningún estudio específico con posaconazol solución concentrada para infusión.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el manejo de infecciones fúngicas o en tratamiento de apoyo en pacientes de alto riesgo para los que está indicado posaconazol como profilaxis.

**Posología**

La dosis recomendada se presenta en la Tabla 1.

Indicación	Dosis y duración de la terapia
Infecciones fúngicas invasoras (IFI) refractarias/pacientes con IFI intolerantes al tratamiento de 1ª línea	Dosis de "carga" de 300 mg de NOXAFIL dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg una vez al día. La duración del tratamiento se debe basar en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión, y la respuesta clínica.
Profilaxis de infecciones fúngicas invasoras	Dosis de "carga" de 300 mg de NOXAFIL dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg una vez al día. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión. En pacientes con LMA o SMD, la profilaxis con NOXAFIL se debe empezar varios días antes de la fecha prevista de la aparición de la neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos supere 500 células por mm <sup>3</sup> .

NOXAFIL se debe administrar a través de una vía venosa central, lo que incluye un catéter venoso central o un catéter central de inserción periférica (CCIP), mediante una infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 90 minutos. Noxafil solución concentrada para infusión no se debe administrar en forma de bolo. Si no se dispone de un catéter venoso central, se puede administrar una única infusión a través de un catéter venoso periférico. Cuando se administre de esta manera, la infusión debe durar 30 minutos aproximadamente.

**Poblaciones especiales**

*Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), se prevé que se produzca la acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica (SBECD). En estos pacientes se deben usar las formulaciones orales de NOXAFIL, a menos que una evaluación de la relación beneficio/riesgo para el

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

CG



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



5 4 8 3

paciente justifique el uso de NOXAFIL solución concentrada para infusión. En estos pacientes se deben monitorizar estrechamente los niveles de creatinina sérica.

*Insuficiencia hepática*

Los datos del efecto de la insuficiencia hepática (que incluyen hepatopatía crónica de clase C en la clasificación de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de posaconazol, aunque limitados, demuestran un aumento en la exposición plasmática comparado con sujetos con función hepática normal, pero no indican que sea necesario el ajuste de la dosis. Se recomienda tener precaución debido a la posibilidad de mayor exposición plasmática.

*Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NOXAFIL solución concentrada para infusión en niños menores de 18 años de edad.

No se dispone de datos.

NOXAFIL solución concentrada para infusión no se debe utilizar en niños menores de 18 años, por motivos de seguridad preclínica.

Forma de administración

NOXAFIL solución concentrada para infusión se debe diluir antes de su administración. NOXAFIL se debe administrar a través de una vía venosa central, lo que incluye un catéter venoso central o un catéter central de inserción periférica (CCIP), mediante una infusión intravenosa (IV) lenta durante aproximadamente 90 minutos.

NOXAFIL solución concentrada para infusión no se debe administrar en forma de bolo.

Si no se dispone de un catéter venoso central, NOXAFIL se puede administrar como infusión única a través de un catéter venoso periférico. Cuando se administre de esta manera, la infusión debe durar 30 minutos aproximadamente a fin de reducir la probabilidad de que surjan reacciones en el lugar de infusión.

Instrucciones de administración de Noxafil concentrado para solución para infusión:

- Templar el vial refrigerado de NOXAFIL hasta que alcance la temperatura ambiente.
- Transferir de forma aséptica 16,7 ml de posaconazol a una bolsa (o frasco) para infusión intravenosa que contenga un disolvente de mezcla compatible (ver lista de disolventes) utilizando un rango de volumen de 150 ml a 283 ml dependiendo de la concentración final que se quiera obtener (no menos de 1 mg/ml y no más de 2 mg/ml).
- Administrar a través de una vía venosa central, lo que incluye un catéter venoso central o un catéter central de inserción periférica (CCIP), mediante una infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 90 minutos. NOXAFIL solución concentrada para infusión no se debe administrar en forma de bolo.
- Si no se dispone de un catéter venoso central, NOXAFIL se puede administrar como infusión única, a través de un catéter venoso periférico. En este caso, la infusión se debe administrar durante aproximadamente 30 minutos.

**Nota: en los ensayos clínicos, las infusiones periféricas múltiples realizadas a través de la misma vena tuvieron como consecuencia la aparición de reacciones en el lugar de la aplicación.**

- NOXAFIL no es reutilizable.

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

CG

**C** Confidencial

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Los siguientes medicamentos se pueden infundir a la vez que NOXAFIL solución concentrada para infusión y a través de la misma vía (o cánula) intravenosa:

Sulfato de amikacina
Caspofungina
Ciprofloxacina
Daptomicina
Hidrocloruro de dobutamina
Famotidina
Filgrastim
Sulfato de gentamicina
Hidrocloruro de hidromorfona
Levofloxacina
Lorazepam
Meropenem
Micafungina
Sulfato de morfina
Bitartrato de noradrenalina
Cloruro potásico
Hidrocloruro de vancomicina

No se debe administrar junto con NOXAFIL a través de la misma vía (o cánula) intravenosa ningún medicamento que no esté incluido en esta tabla.

Antes de su administración, NOXAFIL solución concentrada para infusión se debe inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas. La solución de NOXAFIL oscila de incolora a amarillo pálido. Las variaciones de color que se encuentren dentro de este intervalo no afectan a la calidad del medicamento.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

NOXAFIL no se debe diluir con:

Solución Ringer Lactato
Dextrosa al 5 % con solución Ringer Lactato
Bicarbonato de sodio al 4,2 %

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados a continuación:

- Dextrosa al 5 % en agua
- Cloruro sódico al 0,9 %
- Cloruro sódico al 0,45 %

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
Alejandro Bafonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Dextrosa al 5 % y cloruro sódico al 0,45 %

Dextrosa al 5 % y cloruro sódico al 0,9 %

Dextrosa al 5 % y 20 mEq de KCl

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Administración concomitante con alcaloides del ergot.
- Administración concomitante con los sustratos del CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina, dado que esto puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a una prolongación del intervalo QTc y raros casos de torsades de pointes.
- Administración concomitante con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa simvastatina, lovastatina y atorvastatina.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Hipersensibilidad**

No hay información relativa a la sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antifúngicos azólicos. NOXAFIL debe prescribirse con precaución a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

**Toxicidad hepática**

Se han notificado reacciones hepáticas (por ejemplo elevaciones de ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y/o hepatitis clínica) durante el tratamiento con posaconazol. En general, las pruebas de función hepática elevadas fueron reversibles al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin la interrupción del tratamiento. Raramente se han notificado reacciones hepáticas más graves con fallecimiento.


Posaconazol se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a la limitada experiencia clínica y la posibilidad de que los niveles de posaconazol en plasma puedan ser superiores en estos pacientes.

**Monitorización de pacientes con insuficiencia renal grave**

Debido a la variabilidad observada en la exposición, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal grave en relación a la aparición de infecciones fúngicas intercurrentes.

**Monitorización de la función hepática**

Las pruebas de la función hepática se deben evaluar al inicio del tratamiento con posaconazol y durante el transcurso del mismo. Los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con NOXAFIL se deben controlar de forma rutinaria para vigilar el desarrollo de un daño hepático más grave. La atención al paciente debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (particularmente, pruebas de función hepática y de bilirrubina). Debe considerarse la suspensión de NOXAFIL si los signos y síntomas clínicos indican desarrollo de una hepatopatía.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

CG



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

***Prolongación del intervalo QTc***

Algunos azoles se han relacionado con una prolongación del intervalo QTc. NOXAFIL no se debe administrar con medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 y que prolonguen el intervalo QTc. NOXAFIL se debe administrar con precaución a pacientes con dolencias proarrítmicas tales como:

- prolongación congénita o adquirida del intervalo QTc
- cardiomiopatía, especialmente en presencia de insuficiencia cardiaca
- bradicardia sinusal
- arritmias sintomáticas preexistentes
- uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc.

Los desequilibrios electrolíticos, especialmente aquéllos que afectan a los niveles de potasio, de magnesio o de calcio, se deben monitorizar y corregir según sea necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

En pacientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) tras la administración de posaconazol solución concentrada para infusión es 4 veces superior a la alcanzada tras la administración de la suspensión oral. No se puede descartar un aumento del efecto sobre el intervalo QTc. Se aconseja precaución especial en los casos en los que posaconazol se administre de forma periférica, ya que el tiempo de infusión recomendado de 30 minutos puede además aumentar la Cmax.

Posaconazol es un inhibidor del CYP3A4 y sólo se debe utilizar bajo circunstancias específicas durante el tratamiento con otros medicamentos que se metabolizan por el CYP3A4.

***Antibacterianos de rifamicina (rifampicina, rifabutina), ciertos anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona) y efavirenz.***

Las concentraciones de posaconazol se pueden reducir significativamente con la combinación; por lo tanto, su uso concomitante con posaconazol se debe evitar salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo.


***Midazolam y otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4***

Debido al riesgo de sedación prolongada y posible depresión respiratoria, solamente se debe considerar la administración concomitante de posaconazol con cualquier benzodiazepina metabolizada por CYP3A4 (por ejemplo midazolam, triazolam, alprazolam) si es claramente necesario. Se debe considerar ajustar la dosis de benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4.

***Exposición plasmática***

Las concentraciones plasmáticas son generalmente más altas después de la administración intravenosa de posaconazol solución concentrada para infusión que las que se obtienen con la suspensión oral de posaconazol. Después de la administración de posaconazol, las concentraciones plasmáticas de posaconazol pueden aumentar en algunos pacientes con el paso del tiempo.

Actualmente, son limitados los datos de seguridad a los niveles de exposición más altos alcanzados con posaconazol solución concentrada para infusión.

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 CG

**C** Confidencial

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

***Acontecimientos tromboembólicos***

Se han identificado acontecimientos tromboembólicos como un riesgo potencial para la administración intravenosa de posaconazol solución concentrada para infusión, pero no se observaron en los estudios clínicos. Se observó tromboflebitis en los ensayos clínicos. La precaución está justificada ante cualquier signo o síntoma de acontecimientos tromboembólicos.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Todas las interacciones farmacológicas asociadas a posaconazol suspensión oral, excepto aquéllas que afectan a la absorción de posaconazol (por medio del pH o la motilidad gástrica), también se consideran pertinentes en el caso de posaconazol solución concentrada para infusión.

***Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol***

Posaconazol se metaboliza mediante glucuronidación con UDP (enzimas de fase 2) y es un sustrato para la salida de la p-glicoproteína (P-gp) in vitro. Por lo tanto, los inhibidores (por ejemplo verapamilo, ciclosporina, quinidina, claritromicina, eritromicina, etc.) o los inductores (por ejemplo rifampicina, rifabutina, ciertos anticonvulsivantes, etc.) de estas vías de aclaramiento pueden aumentar o disminuir respectivamente las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

**Rifabutina**

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la C<sub>máx</sub> (concentración plasmática máxima) y el AUC (área bajo la curva temporal de concentración plasmática) de posaconazol al 57 % y 51 %, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina e inductores similares (por ejemplo rifampicina) se debe evitar salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Véase también más abajo lo que se refiere al efecto de posaconazol sobre los niveles plasmáticos de rifabutina.

**Efavirenz**

Efavirenz (400 mg una vez al día) disminuyó la C<sub>máx</sub> y el AUC de posaconazol en un 45 % y un 50 %, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol con efavirenz salvo 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 la administración concomitante, es recomendable una monitorización estrecha de infecciones fúngicas intercurrentes. La administración de dosis repetidas de fosamprenavir (700 mg dos veces al día durante 10 días) disminuyó la C<sub>máx</sub> y el AUC de posaconazol suspensión oral (200 mg una vez al día en el primer día, 200 mg dos veces al día en el segundo día, y después 400 mg dos veces al día durante 8 días) en un 21 % y 23 %, respectivamente. Se desconoce el efecto de posaconazol en los niveles de fosamprenavir cuando se administra fosamprenavir con ritonavir.

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidencial**

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

CG

Fenitoína

Fenitoína (200 mg una vez al día) disminuyó la C<sub>máx</sub> y el AUC de posaconazol en un 41 % y un 50 %, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol con fenitoína e inductores similares (por ejemplo carbamazepina, fenobarbital, primidona), salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

**Efectos de posaconazol sobre otros medicamentos**

Posaconazol es un potente inhibidor del CYP3A4. La administración concomitante de posaconazol con sustratos de CYP3A4 puede causar aumentos importantes en la exposición a sustratos de CYP3A4 tal y como se ejemplifica con los efectos de tacrolimus, sirolimus, atazanavir y midazolam incluidos más abajo. Se recomienda precaución durante la administración concomitante de posaconazol con sustratos de CYP3A4 administrados por vía intravenosa, y es posible que se tenga que reducir la dosis del sustrato de CYP3A4. Si posaconazol se utiliza de forma concomitante con sustratos de CYP3A4 que se administran por vía oral, y para los que un aumento en sus concentraciones plasmáticas puede estar asociado con reacciones adversas inaceptables, se deben monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas del sustrato de CYP3A4 y/o las reacciones adversas y se debe ajustar la dosis según sea necesario.

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

La administración concomitante de posaconazol y terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina está contraindicada. La administración concomitante puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, con una prolongación del intervalo QTc y raros casos de torsades de pointes.

Alcaloides del ergot

Posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), que pueden dar lugar a ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través del CYP3A4 (por ejemplo simvastatina, lovastatina y atorvastatina)

Posaconazol puede aumentar considerablemente los niveles plasmáticos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados a través del CYP3A4. Se debe interrumpir el tratamiento con estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa durante el tratamiento con posaconazol, ya que niveles altos se han relacionado con rabdomiólisis.

Alcaloides de la vinca

Posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina), lo que puede causar neurotoxicidad. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de posaconazol y alcaloides de la vinca salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Si se administran de forma concomitante, entonces se recomienda considerar el ajuste de la dosis de los alcaloides de la vinca.

Rifabutina

Después de su administración oral, posaconazol aumentó la C<sub>máx</sub> y el AUC de rifabutina en un 31 % y un 72 %, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol y rifabutina, salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo (ver también más arriba lo que se refiere al efecto de rifabutina sobre los niveles plasmáticos de

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 CG

**C** Confidencial

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

5 4 8 3

posaconazol). Si se administran de forma concomitante estos medicamentos, se recomienda una cuidadosa monitorización de los recuentos sanguíneos totales y de las reacciones adversas relacionadas con un aumento de los niveles de rifabutiná (por ejemplo uveítis).

Sirolimus


La administración de dosis repetidas de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día durante 16 días) aumentó la C<sub>máx</sub> y el AUC de sirolimus (2 mg dosis única) una media de 6,7 veces y 8,9 veces (intervalo de 3,1 a 17,5 veces), respectivamente, en sujetos sanos. Se desconoce el efecto de posaconazol sobre sirolimus en pacientes, pero se espera que sea variable debido a la variable exposición de posaconazol. No se recomienda la administración concomitante de posaconazol con sirolimus y se debe evitar cuando sea posible. Si se considera que la administración concomitante es inevitable, entonces se recomienda que se reduzca en gran medida la dosis de sirolimus en el momento del inicio del tratamiento con posaconazol y que se haga una monitorización muy frecuente de las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre. Las concentraciones de sirolimus se deben medir al inicio, durante la administración concomitante y en el momento de interrupción del tratamiento con posaconazol, ajustando la dosis de sirolimus según sea necesario. Se debe tener en cuenta que la relación entre la concentración mínima y el AUC de sirolimus varía durante la administración concomitante de posaconazol. Por consiguiente, las concentraciones mínimas de sirolimus que están dentro del intervalo terapéutico habitual pueden producir niveles subterapéuticos. Por lo tanto se deben identificar las concentraciones mínimas que están en el límite superior del intervalo terapéutico habitual y se debe prestar atención especial a los signos y síntomas clínicos, parámetros de laboratorio y biopsias tisulares.

Ciclosporina

En pacientes con trasplante cardíaco con dosis estables de ciclosporina, 200 mg de posaconazol suspensión oral una vez al día aumentaron las concentraciones de ciclosporina, lo que requirió reducciones de la dosis. En los estudios de eficacia clínica se notificaron casos de niveles elevados de ciclosporina que dieron lugar a reacciones adversas graves, como nefrotoxicidad y un caso con desenlace fatal de leucoencefalopatía. Al iniciar el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo ciclosporina, se debe reducir la dosis de ciclosporina (por ejemplo a aproximadamente tres cuartos de la dosis actual). A partir de entonces se deben controlar cuidadosamente los niveles sanguíneos de ciclosporina durante la administración concomitante y al suspender el tratamiento con posaconazol, y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según sea necesario.

Tacrolimus

Posaconazol aumentó la C<sub>máx</sub> y el AUC de tacrolimus (dosis única de 0,05 mg/kg de peso corporal) en un 121 % y un 358 %, respectivamente. En los estudios de eficacia clínica se comunicaron interacciones clínicamente significativas que dieron lugar a la hospitalización y/o a la suspensión de posaconazol. Al comenzar un tratamiento con posaconazol en pacientes que ya están recibiendo tacrolimus, la dosis de tacrolimus se debe reducir (por ejemplo a aproximadamente un tercio de la dosis actual). Posteriormente se deben controlar cuidadosamente los niveles sanguíneos de tacrolimus durante la administración concomitante, y al suspender posaconazol, y la dosis de tacrolimus se debe ajustar según sea necesario.

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 CG

**C** Confidencial

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

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. Después de la administración concomitante de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día) con atazanavir (300 mg una vez al día) durante 7 días en sujetos sanos la C<sub>máx</sub> y el AUC de atazanavir aumentaron una media de 2,6 y 3,7 veces (intervalo de 1,2 a 26 veces), respectivamente. Después de la administración concomitante de posaconazol suspensión oral (400 mg dos veces al día) con atazanavir y ritonavir (300/100 mg una vez al día) durante 7 días en sujetos sanos la C<sub>máx</sub> y el AUC de atazanavir aumentaron una media de 1,5 y 2,5 veces (intervalo de 0,9 a 4,1 veces), respectivamente. La adición de posaconazol al tratamiento con atazanavir o con atazanavir más ritonavir se asoció con aumentos de los niveles plasmáticos de bilirrubina. Se recomienda la monitorización frecuente de reacciones adversas y toxicidad relacionadas con agentes antirretrovirales que son sustratos de CYP3A4 durante la administración concomitante con posaconazol.

Midazolam y otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4

En un estudio en voluntarios sanos, posaconazol suspensión oral (200 mg una vez al día durante 10 días) aumentó la exposición (AUC) de midazolam intravenoso (0,05 mg/kg) en un 83 %. En otro estudio en voluntarios sanos, la administración de dosis repetidas de posaconazol suspensión oral (200 mg dos veces al día durante 7 días) aumentó la C<sub>máx</sub> y el AUC de midazolam intravenoso (0,4 mg dosis única) en una media de 1,3 y 4,6 veces (intervalo de 1,7 a 6,4 veces), respectivamente; posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día durante 7 días aumentó la C<sub>máx</sub> y el AUC de midazolam intravenoso en 1,6 y 6,2 veces (intervalo de 1,6 a 7,6 veces), respectivamente. Ambas dosis de posaconazol aumentaron la C<sub>máx</sub> y el AUC de midazolam oral (2 mg dosis única oral) en 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Además, posaconazol suspensión oral (200 mg o 400 mg) prolongó la media de la semivida de eliminación de midazolam desde aproximadamente 3-4 horas hasta 8-10 horas durante la administración concomitante. Debido al riesgo de sedación prolongada se recomienda que se considere ajustar la dosis cuando posaconazol se administra de forma concomitante con cualquier benzodiazepina que se metaboliza mediante CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, triazolam, alprazolam).

Bloqueantes de los canales de calcio metabolizados a través del CYP3A4 (por ejemplo diltiazem, verapamilo, nifedipina, nisoldipina)

Se recomienda una monitorización frecuente para vigilar las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con los bloqueantes de los canales de calcio durante la administración concomitante con posaconazol. Puede requerirse un ajuste de la dosis de los bloqueantes de los canales de calcio.

Digoxina

La administración de otros azoles se ha relacionado con aumentos en los niveles de digoxina. Por lo tanto, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de digoxina y es necesario monitorizar los niveles de digoxina cuando se inicie o se suspenda un tratamiento con posaconazol.

Sulfonilureas

Las concentraciones de glucosa disminuyeron en algunos voluntarios sanos cuando se administró de forma concomitante glicipizida con posaconazol. Se recomienda la monitorización de las concentraciones de glucosa en pacientes diabéticos.

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

CG





**Población pediátrica**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

**Embarazo**

No existe información suficiente sobre la utilización de posaconazol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Posaconazol no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia**

Posaconazol se excreta en la leche de ratas durante la lactancia. La excreción de posaconazol en leche humana no se ha investigado. La lactancia debe interrumpirse al iniciar un tratamiento con posaconazol.

**Fertilidad**

Posaconazol no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho a dosis de hasta 180 mg/kg (2,8 veces la exposición alcanzada con una dosis intravenosa de 300 mg en seres humanos) ni sobre la fertilidad de ratas hembra a dosis de hasta 45 mg/kg (3,4 veces la exposición alcanzada con una dosis intravenosa de 300 mg en pacientes). No existe experiencia clínica que valore el impacto de posaconazol en la fertilidad en seres humanos.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

Se han notificado ciertas reacciones adversas con el uso de posaconazol (por ej. mareo, somnolencia, etc.) que pueden afectar potencialmente a la conducción y la utilización de máquinas, por lo que se recomienda precaución.

**REACCIONES ADVERSAS**

Los datos de seguridad provienen fundamentalmente de estudios llevados a cabo con la suspensión oral.

NOXAFIL solución concentrada para infusión se ha investigado únicamente en pacientes con LMA y SMD y en aquéllos que se han sometido a TCMH con, o en riesgo de experimentar, EICH. La duración máxima de la exposición a la solución concentrada para infusión fue menor que la observada con la suspensión oral. La exposición plasmática obtenida con la solución para infusión fue superior a la observada con la suspensión oral. No se puede descartar una mayor incidencia de reacciones adversas.

**Resumen del perfil de seguridad**

**Seguridad de posaconazol solución concentrada para infusión**

En los estudios iniciales en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de posaconazol infundido durante 30 minutos a través de un catéter venoso periférico se asoció a una incidencia del 12 % de reacciones en el lugar de infusión (incidencia del 4 % de tromboflebitis). Las dosis múltiples de posaconazol administrado a través de un catéter venoso periférico se asociaron a tromboflebitis (incidencia del 60 %). Por lo tanto, en los estudios posteriores posaconazol se administró mediante un catéter venoso central. En caso de que éste no estuviera disponible de forma

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidencial**

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

CG

inmediata, los pacientes podrían recibir una única infusión durante 30 minutos a través de un catéter venoso periférico. Un tiempo de infusión periférica superior a 30 minutos, provoca una incidencia más alta de reacciones en el lugar de infusión y tromboflebitis.

La seguridad de posaconazol solución concentrada para infusión ha sido evaluada en 268 pacientes en ensayos clínicos. Los pacientes fueron reclutados en un ensayo no comparativo farmacocinético y de seguridad de posaconazol solución concentrada para infusión administrado como profilaxis contra las infecciones fúngicas (Estudio 5520). Once pacientes recibieron una dosis única de 200 mg de posaconazol solución concentrada para infusión, 21 pacientes recibieron una dosis diaria de 200 mg durante una mediana de 14 días y 237 pacientes recibieron una dosis diaria de 300 mg durante una mediana de 9 días. No se dispone de datos de seguridad para la administración > 28 días. Los datos de seguridad en pacientes de edad avanzada son limitados.

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia (>25 %), cuyo inicio tuvo lugar durante la fase de administración intravenosa de posaconazol con una dosis de 300 mg una vez al día, fue diarrea (32 %).

La reacción adversa más frecuente (>1 %) que provocó la suspensión del tratamiento con posaconazol solución concentrada para infusión 300 mg una vez al día fue LMA (1 %).

Tabla de reacciones adversas

Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se incluyen por frecuencias utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida.

**Tabla 2.** Reacciones adversas clasificadas por sistema corporal y frecuencia\*


<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<i>Frecuentes:</i> neutropenia <i>Poco frecuentes:</i> trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatía, infarto esplénico. <i>Raras:</i> síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatía, hemorragia.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<i>Poco frecuentes:</i> reacción alérgica <i>Raras:</i> reacción de hipersensibilidad
<b>Trastornos endócrinos</b>	<i>Raras:</i> insuficiencia adrenal, gonadotropina disminuida en sangre
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<i>Frecuentes:</i> desequilibrio electrolítico, anorexia, apetito disminuido, hipocalcemia, hipomagnesemia. <i>Poco frecuentes:</i> hiperglucemia, hipoglucemia.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<i>Poco frecuentes:</i> sueños anormales, estado confusional, trastorno del sueño <i>Raras:</i> trastornos psicótico, depresión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<i>Frecuentes:</i> parestesia, mareo, somnolencia, cefalea, disgeusia <i>Poco frecuentes:</i> convulsiones, neuropatía, hipostesia, temblor, afasia, insomnio

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

	<i>Raras:</i> accidente cerebrovascular, encefalopatía, neuropatía periférica, síncope.
<b>Trastornos oculares</b>	<i>Poco frecuentes:</i> visión borrosa, fotofobia, agudeza visual disminuida <i>Raras:</i> diplopia, escotoma
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	<i>Raras:</i> pérdida de audición
<b>Trastornos cardíacos</b>	<i>Poco frecuentes:</i> síndrome del QT prolongado <sup>S</sup> , electrocardiograma anormal <sup>S</sup> , palpitaciones, bradicardia, extrasístoles supraventriculares, taquicardia. <i>Raras:</i> "torsades de pointes", muerte repentina, taquicardia ventricular, parada cardiorrespiratoria, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio
<b>Trastornos vasculares</b>	<i>Frecuentes:</i> hipertensión <i>Poco frecuentes:</i> hipotensión, tromboflebitis, vasculitis <i>Raras:</i> embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<i>Poco frecuentes:</i> tos, epistaxis, hipo, congestión nasal, dolor pleurítico, taquipnea <i>Raras:</i> hipertensión pulmonar, neumonía intersticial, neumonitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<i>Muy frecuentes:</i> náuseas <i>Frecuentes:</i> vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia, estreñimiento, molestia anorrectal <i>Poco frecuentes:</i> pancreatitis, distensión abdominal, enteritis, malestar epigástrico, eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, edema de la boca <i>Raras:</i> hemorragia gastrointestinal, íleo
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<i>Frecuentes:</i> pruebas de función hepática elevadas (ALT elevada, AST elevada, bilirubina elevada, fosfatasa alcalina elevada, GGT elevada) <i>Poco frecuentes:</i> lesión hepatocelular, hepatitis, ictericia, hepatomegalia, colestasis, toxicidad hepática, función hepática anormal <i>Raras:</i> insuficiencia hepática, hepatitis colestática, hepatoesplenomegalia, dolor a la palpación del hígado, asterixis.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<i>Frecuentes:</i> erupción, prurito <i>Poco frecuentes:</i> ulceración de la boca, alopecia, dermatitis, eritema, petequias. <i>Raras:</i> síndrome de Stevens-Johnson, erupción vesicular

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
CG

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<i>Poco frecuentes:</i> dolor de espalda, cervicalgia, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<i>Poco frecuentes:</i> fallo renal agudo, fallo renal, creatinina elevada en sangre <i>Raras:</i> acidosis tubular renal, nefritis intersticial
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<i>Poco frecuentes:</i> trastorno menstrual <i>Raras:</i> dolor de mama
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<i>Frecuentes:</i> pirexia (fiebre), astenia, fatiga <i>Poco frecuentes:</i> edema, dolor, escalofríos, malestar general, malestar torácico, intolerancia a los medicamentos, sensación de inquietud, dolor en el lugar de infusión, flebitis en el lugar de infusión, trombosis en el lugar de infusión, inflamación de mucosa <i>Raras:</i> edema de la lengua, edema de cara
<b>Exploraciones complementarias</b>	<i>Poco frecuentes:</i> alteración en los niveles de medicamentos, fósforo disminuido en sangre, radiografía torácica anormal.

\* Basadas en las reacciones adversas observadas con la suspensión oral, con los comprimidos de liberación modificada y con la solución concentrada para infusión.

§ Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**Reacciones adversas de postcomercialización**

Durante la vigilancia postcomercialización, fue notificada lesión hepática grave con fallecimiento, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe experiencia relativa a la sobredosis de posaconazol solución concentrada para infusión.

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

Posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis. No hay un tratamiento especial disponible en caso de sobredosis con posaconazol. Se puede considerar el tratamiento sintomático.


**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

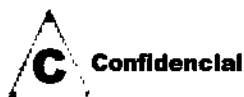
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en la heladera entre 2 y 8°C.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
CG



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Una vez diluido, el medicamento se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la solución se puede conservar hasta 24 horas refrigerada entre 2 y 8°C. Este medicamento no es reutilizable.

**PRESENTACION**

NOXAFIL solución concentrada para infusión se presenta en envases por un vial.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**


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

Fabricado por: **Schering-Plough (Brinny) Co.**, Innishannon, County Cork, Irlanda.  
INDUSTRIA IRLANDESA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)  
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:.....

CCDS-MK5592-IV-122015

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

CG

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.