



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **6718**

BUENOS AIRES, **04 NOV 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013783-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NOXAFIL / POSACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION ORAL 40 mg, aprobada por Certificado N° 55.205.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y la Circular ANMAT N° 004/2013.

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

6718

Que a fojas 207 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada NOXAFIL / POSACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION ORAL 40 mg, aprobada por Certificado N° 55.205 y Disposición N° 4862/09, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH S.A., cuyos textos constan de fojas 54 a 119, para los prospectos y de fojas 129 a 149, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4862/09 los prospectos autorizados por las fojas 54 a 75 y la información para el paciente autorizada por las fojas 129 a 135, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 6718

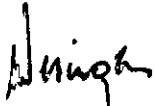
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.205 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013783-13-4

DISPOSICIÓN N° 6718

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

OK



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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°.....**6718** 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 SCHERING PLOUGH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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, información para el paciente.-	Anexo de Disposición N° 1650/12.-	Prospectos de fs. 54 a 119, corresponde desglosar de fs. 54 a 75. Información para el paciente de fs. 129 a 149, corresponde desglosar de fs. 129 a 135.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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


Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma SCHERING PLOUGH S.A., Titular del Certificado de Autorización
Nº 55.205 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes
de.....**04.NOV.2013**

Expediente Nº 1-0047-0000-013783-13-4

DISPOSICIÓN Nº

6718

js


Dr. OTTO A. ÖRSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

of

Cx

6718 

NOXAFIL®
POSACONAZOL 40 mg
Suspensión oral

Industria Canadiense

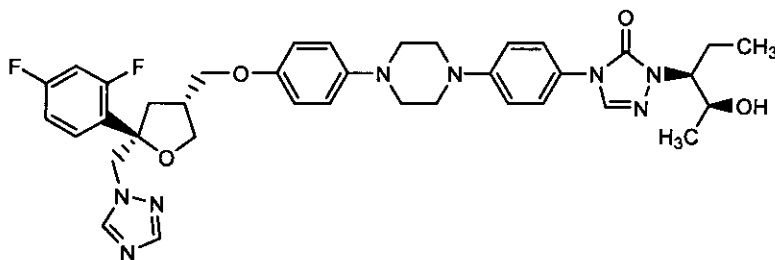
Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA:

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

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

Posaconazol se designa químicamente como 4-[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:



ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

INDICACIONES:

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



Schering Plough S.A.
José Nerdine
Appoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874

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

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

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

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

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

Posaconazol también exhibió actividad in vitro contra los siguientes hongos y levaduras: *Candida dubliniensis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. tropicalis*, *C. zeylanoides*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C.*

Schering Plough S.A.

Jose Merone
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzotta
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 16.874

GK

norvegensis, *C. pseudotropicalis*, *Cryptococcus laurentii*, *Kluyveromyces marxianus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Yarrowia lipolytica*, especies de *Pichia*, y *Trichosporon*, *Aspergillus sydowii*, *Bjerkandera adusta*, *Blastomyces dermatitidis*, *Epidermophyton floccosum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Scedosporium apiospermum*, *Sporothrix schenckii*, *Wangiella dermatitidis* y especies de *Absidia*, *Apophysomyces*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Microsporium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, y *Trichophyton*. Sin embargo, la seguridad y eficacia de posaconazol en el tratamiento clínico de infecciones debidas a estos microorganismos no ha sido establecida en estudios clínicos.

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

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

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

- *Aspergillus*
- Hongos dimorficos (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffeii*, *Coccidioides immitis*)
- Algunas especies de *Candida*.

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

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

Resistencia: No se pudieron generar en el laboratorio cepas de *C. albicans* resistentes a posaconazol; mutantes espontáneas de *Aspergillus fumigatus* de laboratorio exhibiendo un decrecimiento en la susceptibilidad a posaconazol surgieron con una frecuencia de 1×10^{-8} a 1×10^{-9} . Son raros los aislados clínicos de *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* exhibiendo un significativo decrecimiento en la susceptibilidad a posaconazol. En aquellos raros casos en los cuales se notó decrecimiento de la susceptibilidad, no hubo correlación clara entre decrecimiento de susceptibilidad y falla terapéutica. El éxito de la terapia ha sido observado en pacientes infectados con organismos resistentes a otros azoles; consistente con estas observaciones el posaconazol fue activo in vitro contra cepas de *Aspergillus* y *Candida* que desarrollaron resistencia a otros azoles y/o anfotericina B.

GH

Schering Plough S.A.
José Néstor
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15/374

6718



Los puntos de corte para posaconazol no han sido establecidos para hongos.

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica: Se observó una correlación entre la exposición total al producto medicinal dividida por la concentración inhibitoria mínima (CIM) (AUC/CIM) y los resultados clínicos. La proporción crítica para los pacientes con infección por *Aspergillus* fue de ~200. Es de particular importancia verificar que, en los pacientes infectados por *Aspergillus*, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas (ver en POSOLOGÍA y ADMINISTRACIÓN y en FARMACOCINÉTICA/ Absorción, los regímenes de dosificación recomendados y los efectos de los alimentos sobre la absorción).

FARMACOCINÉTICA:

La exposición a posaconazol luego de la administración de 400 mg de suspensión oral dos veces por día fue ~ 3 veces mayor en voluntarios sanos que en pacientes, sin hallazgos adicionales de seguridad con las mayores concentraciones.

Absorción:

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

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

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

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

Distribución:

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

Metabolismo:

El posaconazol no posee ningún metabolito principal circulante y es improbable que sus concentraciones sean alteradas por acción de los inhibidores de las enzimas CYP450. De los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados glucurónicos de posaconazol, y sólo se ha observado una mínima proporción de metabolitos oxidativos (mediados por

Ch

Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 45.074

CYP450). Los metabolitos excretados en la orina y en las heces representan aproximadamente el 17% de la dosis radiomarcada administrada.

Excreción:

El posaconazol se elimina lentamente, con una vida media ($t_{1/2}$) de 35 horas (rango de 20 a 66 horas) y una clearance total corporal (Cl/F) de 32 l/hs. El estado de equilibrio se alcanza después de siete a diez días de administración de dosis múltiples.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos promedio en pacientes:

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Niños (<18 años):

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

Género:

La farmacocinética del posaconazol es comparable en hombres y mujeres.

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

Personas de edad avanzada (≥ 65 años):

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

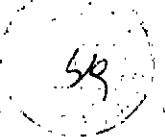
Raza:

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

Schering-Plough S.A.
José Nerone
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional: N° 19.874

6718



Peso

El modelado farmacocinético de posaconazol sugiere que los pacientes que pesan más de 120 kg pueden tener una menor exposición a posaconazol. Por lo tanto, se sugiere monitorear cuidadosamente la aparición de infecciones micóticas en pacientes que pesan más de 120 kg.

Insuficiencia renal:

Con posterioridad a la administración de una dosis única, no se observaron efectos de la insuficiencia renal leve y moderada sobre la farmacocinética del posaconazol ($n=18$, $Cl_{Cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²). En consecuencia, no se requiere un ajuste de la dosis en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia renal grave ($n=6$, $Cl_{Cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), el AUC del posaconazol resultó ampliamente variable [CV (coeficiente de variación) >96%], en comparación con otros grupos con insuficiencia renal [CV <40%]. Sin embargo, dado que el posaconazol no se elimina significativamente por vía renal, no cabe esperar que la insuficiencia renal grave ejerza un efecto sobre la farmacocinética del posaconazol y no se recomienda un ajuste posológico. El posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis. Debido a la variabilidad en la exposición, los pacientes con insuficiencia renal severa se deben monitorear cuidadosamente en cuanto a episodios de infecciones micóticas.

Insuficiencia hepática:

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

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

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

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

Schering Plough S.A.
José Nerone
Aprobado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 75.874

GH



Tabla 1. Dosis recomendadas según la indicación

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Infecciones micóticas invasivas (IMI) refractarias / Pacientes con IMI que presentan intolerancia	400 mg (10 ml) dos veces por día. En los pacientes que no toleran una comida o un suplemento nutricional, NOXAFIL debe administrarse a la dosis de 200 mg (5 ml) cuatro veces al día. La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Coccidioidomicosis	400mg (10ml) dos veces al día. En pacientes que no pueden tolerar una comida o un suplemento nutricional, NOXAFIL se debe administrar en dosis de 200mg (5ml) cuatro veces al día. La duración del tratamiento se debe basar en la severidad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Candidiasis orofaríngea	Una dosis de carga de 200 mg (5 ml) una vez al día, el primer día, y luego 100 mg (2,5 ml) una vez al día durante 13 días.
Candidiasis esofágica y orofaríngea refractaria	400mg (10ml) dos veces al día. La duración del tratamiento debe basarse en la severidad de la enfermedad subyacente del paciente y en la respuesta clínica.
Profilaxis de las infecciones micóticas invasivas	200 mg (5 ml) tres veces al día. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión.

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

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

Schering Plough S.A.
José Merone
Coordinador

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobro
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874

CH

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

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

Método de Administración:

Agitar bien la suspensión oral de Noxafil antes de usar.

CONTRAINDICACIONES:

- Pacientes con conocida hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Aunque no se ha estudiado en vivo o en vitro, la administración concomitante con los sustratos de CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, o quinidina, está contraindicado ya que la misma puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos productos medicinales, que dé lugar a una prolongación del intervalo QT y a la aparición infrecuente de "torsades de pointes" (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS e Interacciones).
- Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados principalmente por la CYP3A4 dado que el aumento de la concentración plasmática de estos fármacos puede producir rabdomiolisis.
- Aunque no se estudió in vitro ni in vivo, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot, lo que puede producir ergotismo. Está contraindicada la administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

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

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

Schering Plough S.A
José María
Arderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874

Ch

hepáticas más graves (incluyendo casos que han progresado a desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes graves (por ejemplo, neoplasia hematológica) durante el tratamiento con posaconazol.

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

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

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

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos de otros productos medicinales sobre el posaconazol:

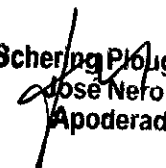
El posaconazol se metaboliza mediante glucuronidación con UDP (enzimas de fase 2) e, *in vitro*, constituye un sustrato adecuado para la salida de la p-glicoproteína (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o los inductores de estas vías de depuración pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones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


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

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

Antagonistas de los receptores H2, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antiácidos:

Concentraciones plasmáticas de posaconazol (C_{max} y AUC) se redujeron en un 39% cuando posaconazol suspensión oral se administró con cimetidina (400 mg dos veces al día), debido a la reducción de la absorción, posiblemente secundaria a una disminución en la producción de ácido gástrico. La administración concomitante de posaconazol suspensión oral con antagonistas de los receptores H2 debe evitarse si es posible.


Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.074



En forma similar, la administración de 400 mg de suspensión oral de posaconazol con esomeprazol (40 mg diarios) disminuyó la C_{max} y AUC medias en un 46 % y 32 %, respectivamente, en comparación con la administración de 400 mg de posaconazol como agente único. Si es posible, se debe evitar la administración concomitante de posaconazol en suspensión oral con inhibidores de la bomba de protones.

Agentes que actúan sobre la motilidad gastrointestinal:

La metoclopramida, administrada con suspensión oral de posaconazol, disminuye la concentración plasmática de posaconazol. Si se administra metoclopramida en forma concomitante con suspensión oral de posaconazol, se recomienda el monitoreo cuidadoso de episodios de infecciones micóticas.

La loperamida no afecta la concentración plasmática de posaconazol. No se requiere el ajuste de la dosis de posaconazol cuando se usa loperamida y posaconazol en forma concomitante.

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

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

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

Efectos del posaconazol sobre otros productos medicinales:

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

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

Alcaloides de la vinca: A pesar de que no se estudió in vivo ni in vitro, el posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina), lo que puede dar lugar a

Schering Plough S.A.
José Nerón
Apoderado.
SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzabre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.074

4

neurotoxicidad. Si estos dos productos se administran concomitantemente, entonces se recomienda considerar un ajuste en la dosis de los alcaloides de la vinca.


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


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

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

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

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


Schering-Plough S.A.
José Neron
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 75.074

Ch

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

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

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través de la CYP3A4: La administración de dosis repetidas de posaconazol (50, 100 y 200 mg una vez al día durante 13 días) incrementó la C_{max} y AUC de la simvastatina (40 mg única dosis) un promedio de 7.4 - 11.4 veces y de 5.7 - 10.6 veces respectivamente. Concentraciones plasmáticas aumentadas de inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede ser asociada con rbdomiolisis. Se recomienda que se considere una reducción en la dosis de inhibidores de la HMG-CoA reductasa durante la coadministración. Es necesario monitoreo frecuente de los efectos adversos y de toxicidad relacionados con estatinas.

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

Carcinogénesis, Mutagénesis y Efectos sobre la Fertilidad:

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

Se llevaron a cabo estudios de reproducción y de desarrollo perinatal y posnatal en ratas. Con exposiciones inferiores a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, el posaconazol causó alteraciones y malformaciones esqueléticas, distocia, aumento de la duración de la gestación, reducción en el tamaño promedio de la camada y de la viabilidad posnatal. En conejos, el posaconazol resultó embriotóxico con exposiciones superiores a las obtenidas con dosis

Schering Plough S.A.
Jose Nerón
Apoderado

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

terapéuticas. Tal como sucede con otros agentes antimicóticos azoles, estos efectos sobre la reproducción se consideraron debidos a un efecto vinculado al tratamiento sobre la esteroidogénesis.

El posaconazol no fue genotóxico en estudios *in vivo e in vivo*. Los estudios de carcinogenicidad no revelaron daños especiales en humanos.

Uso durante el embarazo:

No se dispone de información suficiente acerca del uso de posaconazol en mujeres embarazadas. En los estudios llevados a cabo en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver Carcinogénesis, Mutagénesis y Efectos sobre la Fertilidad). Se demostró que posaconazol causa malformaciones esqueléticas en ratas con exposiciones menores a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos. En conejos, posaconazol fue embriotóxico con exposiciones mayores a las obtenidas con dosis terapéuticas. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

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

Uso durante la lactancia:

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

Uso en pediatría:

Seguido de la administración de 800 mg por día de posaconazol en dosis divididas para el tratamiento de infecciones micóticas invasivas, la media de las concentraciones plasmáticas de 16 pacientes entre 8 y 17 años de edad (776 ng/ml) fueron similares a las concentraciones de 194 pacientes entre 18 y 64 años de edad (817 ng/ml). No hay datos farmacocinéticos disponibles para pacientes pediátricos menores de 8 años de edad. De forma similar, en los estudios de profilaxis, el promedio de las concentraciones en estado constante de posaconazol fue comparable entre diez adolescentes (13-17 años de edad) a las concentraciones en estado constante de posaconazol en adultos (≥ 18 años de edad).

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

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

Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874

GH



Tabla 2. Eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART) registrados en los sujetos tratados con posaconazol, por sistema corporal y por frecuencia

n = 2400

Se incluyen todos los EART con una incidencia del 1% o superior

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Neutropenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia, alteración electrolítica, hipokalemia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesia, mareos, somnolencia, cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia, constipación.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Resultados elevados en las pruebas de función hepática (incluyendo, TGO, TGP, bilirrubina, fosfatasa alcalina, GGT)

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, prurito

Trastornos generales y estado del sitio de administración

Frecuentes: Pirexia (fiebre), astenia, fatiga

Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento registrados en 428 pacientes con infecciones micóticas invasivas (1% cada uno) incluyeron alteraciones en las concentraciones de otros productos medicinales, aumento en los niveles de las enzimas hepáticas, náuseas, erupción y vómitos. Entre los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento registrado en 605 pacientes tratados con posaconazol como tratamiento profiláctico (1% cada uno) se observaron bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas, daño hepatocelular, náuseas y vómitos.

Schering Plough S.A.
José Marone
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 10.074

6

6718

68

Poco común y raramente se reportaron, durante los estudios clínicos, eventos adversos clínicamente significativos relacionados con el tratamiento con posaconazol se reportó insuficiencia adrenal, reacciones alérgicas y/o reacciones de hipersensibilidad.

Adicionalmente, se han reportado raros casos de *Torsade de pointes* en pacientes que recibían posaconazol.

Además, se registraron raros casos de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica, especialmente entre los pacientes que recibieron concomitantemente ciclosporina o tacrolimus para el tratamiento del rechazo del trasplante o la enfermedad injerto contra huésped.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Farmacocinética y seguridad de la suspensión oral de posaconazol en pacientes

Aspergilosis invasiva

Eficacia en pacientes con enfermedad refractaria o intolerancia al tratamiento previo: Se demostró la eficacia y el beneficio de sobrevida de posaconazol oral en el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina B (incluyendo formulaciones liposomales) o itraconazol o en pacientes con intolerancia a estos productos medicinales, en 107 pacientes inscritos en un estudio de tratamiento de rescate. Los pacientes recibieron 800 mg/día de suspensión oral de posaconazol en dosis divididas. La mayoría de los pacientes presentaba inmunocompromiso severo con afecciones subyacentes como enfermedades malignas hematológicas, incluyendo trasplante de médula ósea, trasplante de órgano sólido, tumores sólidos y/o SIDA. Un panel independiente de especialistas revisó todos los datos de los pacientes, incluyendo el diagnóstico de aspergilosis invasiva, refractariedad e intolerancia al tratamiento previo, y el resultado clínico en forma paralela y ciega con un grupo externo de control de 86 pacientes tratados con terapia estándar, en general al mismo tiempo y en los mismos sitios que los pacientes inscritos en el estudio de posaconazol. Se definió éxito como la resolución completa (respuesta completa) o mejoría clínicamente significativa (respuesta parcial) de todos los signos, síntomas y hallazgos radiológicos atribuibles a la infección micótica. La enfermedad estable, no progresiva y el fracaso se consideraron como falta de éxito. La mayoría de los casos de aspergilosis se consideraron refractarios tanto en el grupo de posaconazol (88%) como en el grupo externo de control (79 %).

Como se muestra en la **Tabla 4**, se observó una respuesta de éxito global al final del tratamiento en el 42 % de los pacientes tratados con posaconazol en comparación con el 26 % en el grupo externo (P=0,006).

Schering Plough S.A.
José Merone
Aprobado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.074

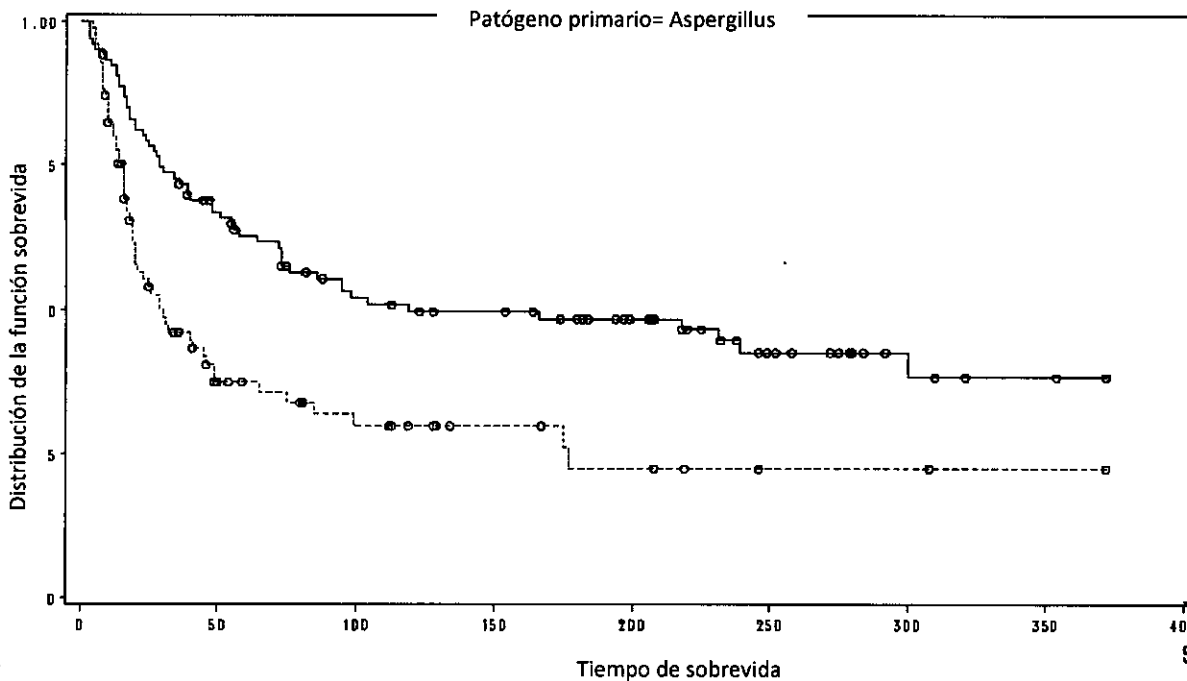
G

TABLA 4: Eficacia global de posaconazol al final del tratamiento en aspergilosis invasiva en comparación con un grupo externo de control

	POSACONAZOL SUSPENSIÓN ORAL	GRUPO EXTERNO DE CONTROL
Respuesta global	45/107 (42%)	22/86 (26%)
	ÍNDICE DE PROBABILIDAD 4,06 (IC 95%: 1,50 – 11,04) P=0,006	
Sobrevida al día 365	(38%)	(22%)
Éxito por especie		
Todos las confirmaciones micológicas de <i>Aspergillus</i> spp.	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%)

Incluye otras especies menos frecuentes o desconocidas .

Se observó un beneficio en la sobrevida con posaconazol en comparación con el tratamiento estándar, como se muestra en la **Figura 2** ($p < 0,001$).



Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado

SCHERING PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobra
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.974

(línea continua= curva de sobrevida de posaconazol; línea discontinua= curva de sobrevida de otro tratamiento de rescate). Todos los eventos diferentes de muerte se consideran censurados.

FIGURA 2: Análisis de Kaplan-Meier del tiempo de sobrevida en sujetos con *Aspergillus* como patógeno primario

Otros patógenos micóticos serios

Se demostró que la suspensión oral de posaconazol es efectiva contra los siguientes patógenos adicionales, cuando otros tratamientos fueron ineficaces o cuando el paciente desarrolló intolerancia al tratamiento previo:

Cándida: 11 de 23 pacientes respondieron al tratamiento con suspensión oral posaconazol. De los pacientes con respuesta, 5 presentaban infección con VIH con enfermedad esofágica y 4 eran pacientes con candidemia. Además, se observó un resultado exitoso en 4/5 casos de especies no albicans resistentes al fluconazol con infección por *C. krusei*.

Zygomycosis: Se observaron respuestas exitosas al tratamiento con suspensión oral de posaconazol en 7/13 pacientes con infecciones por zygomycetes. Los sitios de infección incluyeron senos, pulmones y piel. La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad maligna hematológica subyacente, la mitad de los cuales requirieron trasplante de médula ósea. La mitad de los pacientes se inscribieron con intolerancia al tratamiento previo y la otra mitad como resultado de la enfermedad que era refractaria al tratamiento previo. Se observaron tres pacientes con enfermedad diseminada, uno de los cuales presentó un resultado exitoso después del fracaso con tratamiento con anfotericina B.

Fusarium spp.: 11 de 24 pacientes se trataron exitosamente con suspensión oral de posaconazol. 4 de los pacientes con respuesta presentaban enfermedad diseminada y un paciente presentó enfermedad localizada ocular; los restantes presentaban diferentes sitios de infección. 7 de los 24 pacientes presentaron neutropenia importante al inicio. Además 3/5 pacientes con infección por *F. solani* típicamente resistente a la mayoría de los agentes antimicóticos, se trataron con éxito.

Cryptococcus: 15 de 31 pacientes se trataron con éxito con suspensión oral de posaconazol. La mayoría de los pacientes presentaban infección por VIH con meningitis criptocócica refractaria.

Cromoblastomycosis/Micetoma: 9 de 11 pacientes se trataron con éxito con suspensión oral de posaconazol. 5 de estos pacientes presentaban cromoblastomycosis debido a *Fonsecaea pedrosoi* y 4 presentaron micetoma, la mayoría debido a especies *Madurella*.

Coccidioidomycosis

Se demostró la eficacia de posaconazol en el tratamiento primario de la coccidioidomycosis no meníngea en 15 pacientes evaluables clínicamente en un estudio abierto, no comparativo, donde se administraron 400 mg diarios de posaconazol durante 6 meses. La mayoría de los pacientes eran por lo demás saludables y presentaban infecciones en diferentes sitios. Se observó una respuesta satisfactoria (definida como mejoría de al menos un 50% en la

Schering-Plough S.A.
José Nero
Apodera

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobra
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional: 15.074

calificación de coccidios según lo definido por el grupo de estudio de coccidioomicosis BAMSG) en 12 de 15 pacientes (80 %) después de un promedio de 4 meses de tratamiento con posaconazol. En un estudio diferente, abierto, no comparativo, se evaluó la seguridad y eficacia de 400 mg de posaconazol dos veces por día en 16 pacientes con infección por coccidioomicosis refractaria al tratamiento estándar. La mayoría se había tratado con anfotericina B (incluyendo formulaciones lipídicas) y/o itraconazol o fluconazol durante meses a años antes del tratamiento con posaconazol. Al final del tratamiento con posaconazol, se logró una respuesta satisfactoria (resolución completa o parcial de los signos y síntomas presentes al inicio) según lo determinado por un panel independiente, en 11/16 pacientes (69%). Un paciente con enfermedad en SNC que fracasó con tratamiento con fluconazol, presentó un resultado exitoso luego de 12 meses de tratamiento con posaconazol.

Tratamiento de la candidiasis orofaríngea (COF) susceptible a azoles

Se completó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado en pacientes infectados con VIH con candidiasis orofaríngea susceptible a azoles. La variable primaria de eficacia fue la tasa de éxito clínico (definida como curación o mejoría) después de 14 días de tratamiento. Los pacientes se trataron con posaconazol o fluconazol en suspensión oral (tanto posaconazol como fluconazol se administró como sigue: 100 mg dos veces por día durante 1 día seguido de 100 mg una vez por día durante 13 días).

Las tasas de respuesta clínica y micológica del estudio mencionado previamente, se muestran en la **Tabla 5** a continuación.

Posaconazol y fluconazol demostraron tasas de éxito clínico equivalentes al Día 14 como así también a las 4 semanas después del fin del tratamiento. Sin embargo, la suspensión oral de posaconazol demostró una tasa de respuesta micológica sostenida significativamente mejor que fluconazol.

Tabla 5: Tasas de éxito clínico y tasas de respuesta micológica en candidiasis orofaríngea

Criterio de valoración	Posaconazol suspensión oral	Fluconazol
Tasa de éxito clínico al Día 14	• 91,7 % (155/169)	• 92,5 % (148/160)
Tasa de éxito clínico 4 semanas después del fin del tratamiento	• 68,5 % (98/143)	• 61,8 % (84/136)
Tasa de respuesta micológica 4 semanas después del fin del tratamiento	• 40,6 % (41/101)	• 26,4 % (24/91)

estadísticamente significativo (P=0,0376)

Se definió tasa de éxito clínico como el número de casos evaluado con presencia de respuesta clínica (curación o mejoría) dividido por el número total de casos aptos para análisis.

Schering-Plough S.A.
José Nerone
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.974

Se definió tasa de respuesta micológica como el éxito micológico (≤ 20 CFU/ml) dividido por el número total de casos aptos para análisis.

Tratamiento de candidiasis orofaríngea refractaria a azoles (rCOF) (Estudios 330 y 298)

El parámetro de eficacia primario del Estudio 330 fue la tasa de éxito clínico (cura o mejoría) después de 4 semanas de tratamiento. Pacientes infectados con VIH se trataron con 400 mg de suspensión oral de posaconazol dos veces por día con una opción para continuar tratamiento durante un período de mantenimiento de 3 meses. Se logró una tasa de éxito clínico del 75 % (132/176) y una tasa de respuesta micológica del 36,5 % (46/126) (≤ 20 CFU/ml) después de 4 semanas de tratamiento con posaconazol. Las tasas de éxito clínico variaron entre 71 % y 100 %, inclusive, para todas las especies de cándida resistente a azoles identificadas al inicio, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei*.

Del total de pacientes tratados en este estudio, 43 presentaban candidiasis esofágica refractaria a azoles, sola o combinada con COF. Todos los pacientes con CE refractaria a azoles presentaron EC confirmada por endoscopia al inicio. La tasa de éxito clínico después de 4 semanas fue del 74,4 %.

En el Estudio 298, el criterio de valoración de eficacia primario fue la tasa de éxito clínico (cura o mejoría) después de 3 meses de tratamiento. Se trató un total de 100 pacientes infectados con VIH con COF y/o CE con 400 mg de posaconazol dos veces por día durante hasta 15 meses. Sesenta de estos pacientes habían sido tratados previamente en el Estudio 330. Se logró una tasa de éxito clínico global del 85,6 % (77/90) (curación o mejoría) después de 3 meses de tratamiento con posaconazol y 80,6 % (25/31) en sujetos sin tratamiento previo.

La exposición media a posaconazol en base a los días reales de administración fue de 102 días (rango: 1-544 días). El sesenta y siete por ciento de los pacientes (67%, 10/15) tratados con posaconazol durante al menos 12 meses presentó éxito clínico continuo hasta la última evaluación.

De los pacientes tratados en el Estudio 298, 15 con CE se trataron previamente en el Estudio 330. El sesenta y siete por ciento (67%, 10/15) se consideró curado hacia el final del tratamiento y el 33 % (5/15) se consideró mejorado. En esos pacientes, la duración del tratamiento varió entre 81 y 651 días.

Profilaxis de infecciones micóticas invasivas (IMI) (Estudios 316 y 1899)

Se efectuaron dos grandes estudios aleatorizados, controlados, que usaron suspensión oral de posaconazol como profilaxis para la prevención de IMI entre pacientes de alto riesgo.

El estudio 316 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó suspensión oral de posaconazol (200 mg tres veces por día) con comprimidos de fluconazol (400 mg una vez por día) como profilaxis de infecciones micóticas invasivas en receptores alogénicos de HSCT con enfermedad de injerto versus huésped (GVHD). El criterio de

Schering-Plough S.A.
José Néstor
Aboderago

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Laszobro
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 22.074

4

valoración de eficacia primario fue la incidencia de IMI probada/probable a las 16 semanas posteriores a la aleatorización según lo determinado por un panel de especialistas externo, ciego e independiente. Un criterio de valoración principal secundario fue la incidencia de IMI probado/probable durante el período en tratamiento (primera a última dosis de medicación del estudio + 7 días). La duración media del tratamiento fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (80 días, posaconazol; 77 días, fluconazol).

El Estudio 1899 fue un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador, que comparó suspensión oral de posaconazol (200 mg tres veces por día) con suspensión de fluconazol (400 mg una vez por día) o solución oral de itraconazol (200 mg dos veces por día) como profilaxis de IMI en pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica por leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos. El criterio de valoración de eficacia primario fue la incidencia de IMI probado/probable según lo determinado por un panel de especialistas independientes en forma ciega durante el período de tratamiento. Un criterio de valoración secundario importante fue la incidencia de IMI probado/probable a los 100 días posteriores a la aleatorización. La duración media del tratamiento fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (29 días posaconazol; 25 días fluconazol/itraconazol).

En ambos estudios de profilaxis, la aspergilosis fue la infección intercurrente más común. Se observó una cantidad significativamente menor de infecciones intercurrentes por *Aspergillus* en pacientes que recibieron profilaxis con posaconazol cuando se comparó con pacientes de control que recibieron fluconazol o itraconazol. Véase la **Tabla 6** para los resultados de ambos estudios.

Tabla 6: Resultados de estudios clínicos en profilaxis de infecciones micóticas invasivas.

Estudio	Posaconazol suspensión oral	Control ^a	Valor P
Proporción (%) de pacientes con IMI probada/probable			
Período en tratamiento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Período de tiempo fijo^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740
Proporción (%) de pacientes con Aspergilosis probada/probable			
Período en tratamiento^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	0,0001

Schering-Plough S.A.

Jose Verone
Aboderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.074

Ch

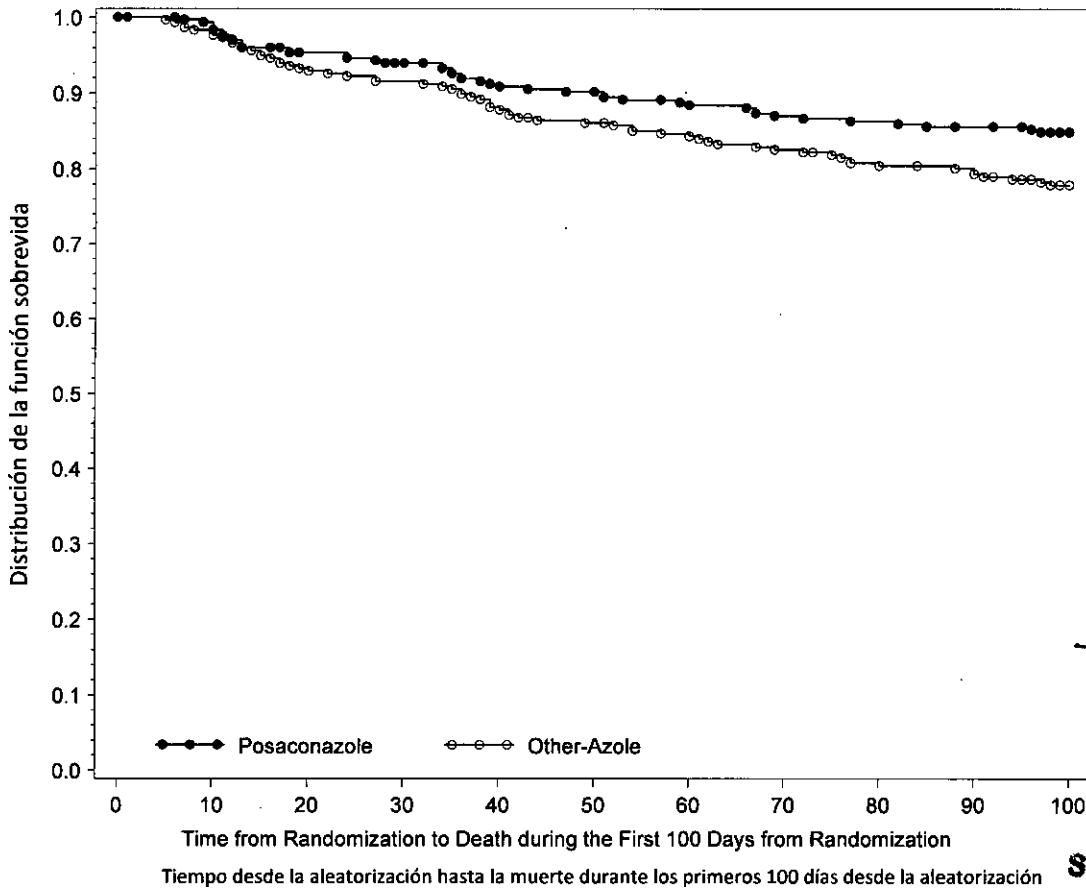
7a

316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	0,0013
Período de tiempo fijo^c			
1899 ^d	4 /304 (1)	26 /298 (9)	<0,0001
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)	0,0059

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

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
- b: En 1899, este fue el período desde la aleatorización hasta la última dosis de medicación en estudio más 7 días; en 316, fue el período desde la primera dosis hasta la última dosis de medicación en estudio más 7 días.
- c: En 1899, este fue el período desde la aleatorización hasta 100 días posteriores a la aleatorización; en 316 fue el período desde el día inicial hasta 111 días luego del inicio.
- d: Todos los aleatorizados
- e: Todos los tratados

En el estudio 1899, se observó una disminución significativa en la mortalidad por todas las causas a favor de posaconazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. En base a las estimaciones de Kaplan-Meier, la probabilidad de sobrevida hasta el día 100 después de la aleatorización fue significativamente mayor para los receptores de posaconazol; este beneficio de sobrevida se demostró tanto cuando el análisis consideró todas las causas de muerte (P= 0,0354) (**Figura 3**) como así también las muertes relacionadas con IMI (P= 0,0209).



SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional N° 10.874

Schering Plough S.A.
 José Nerone
 Aboderado

G

6718 75

Figura 3: Mortalidad por todas las causas en el Estudio 1899 (POS vs FLU/ITZ; P= 0,0354)

En el Estudio 316, la mortalidad global fue similar (POS, 25%; FLU, 28%); sin embargo, la proporción de muertes relacionadas con IMI fue significativamente menor en el grupo de POS (4/301) en comparación con el grupo de FLU (12/299; P= 0,0413).

SOBREDOSIS:

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

El posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694**
- HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648 / 4658-7777**

PRESENTACIÓN:

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

CONSERVACIÓN:

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.205.

Directora Técnica: Cecilia Zelada- Farmacéutica

Elaborado por:

Patheon Whityb Inc., 111 Consumers Drive, Whiby, Ontario L1N5Z5, Canada.

Acondicionado secundario en Schering Plough S.A., 2, Rue Louis Pasteur, 14200 Hérouville St Clair, Francia.

Alternativamente en Schering Plough S.A., Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador. Prov. De Buenos Aires.

Importado y comercializado por:

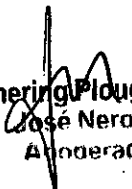
SCHERING- PLOUGH S.A.

Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4 - Munro Vicente López B1605AZE, Buenos Aires. Tel.: 6090-7200.

Última revisión ANMAT:

CRT-CCDS-MK5592-MTL-042013

Schering Plough S.A.
 José Nerone
 Autorizado



SCHERING- PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional N° 15.074



Gh

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE SOBRE NOXAFIL®

Sírvase leer cuidadosamente esta información antes de comenzar a tomar su medicamento, incluso si le acaban de renovar su prescripción. Parte de la información podría haber cambiado.

Recuerde que su Médico/a le ha recetado este medicamento sólo a usted. Nunca lo entregue a otra persona.

¿Cuándo se usa este medicamento?

- NOXAFIL se puede usar para la prevención de las infecciones micóticas invasivas causadas por el *Aspergillus* y la *Cándida* en pacientes de 13 años de edad o mayores cuyos sistemas inmunitarios pueden estar debilitados por otros medicamentos o enfermedades.
- NOXAFIL se puede usar para tratar los siguientes tipos de infecciones micóticas en pacientes de 13 años de edad o mayores:
 - Infecciones causadas por hongos de la familia *Aspergillus* que no mejoraron durante el tratamiento con los medicamentos antimicóticos anfotericina B o itraconazol, o cuando estos medicamentos deben suspenderse.
- NOXAFIL se puede usar en pacientes de 13 años de edad o mayores para tratar las infecciones de la boca o garganta conocidas como "muguet", causadas por un hongo llamado *Cándida*.

Acción:

NOXAFIL pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antimicóticos triazoles. Estos medicamentos se usan para tratar una amplia variedad de infecciones micóticas. NOXAFIL actúa matando o deteniendo el crecimiento de algunos tipos de hongos que causan infecciones en los seres humanos.

¿Cuándo se debe evitar?:

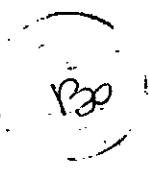
- Si usted es hipersensible (alérgico) a posaconazol o a cualquiera de los excipientes (véase la sección *componentes importantes inactivos*).
- Si está tomando los siguientes medicamentos, dado que pueden interactuar con NOXAFIL:
 - Alcaloides del ergot
 - Cisaprida
 - Pimozida
 - Quinidina
 - Terfenadina
 - Astemizol

Principio activo:
Posaconazol

Schering Plough S.A.
Jose Nerone
Autorizado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobra
Co-Directora Técnica
Matricula Profesional N° 18.874

GA



Componentes importantes inactivos:

Sabor artificial a cereza, ácido cítrico monohidratado, glicerol , glucosa líquida, polisorbato 80, agua purificada, simeticona, benzoato de sodio, citrato de sodio dihidratado , dióxido de titanio y goma Xanthan. También puede examinar el rótulo de NOXAFIL para un listado completo de los componentes inactivos.

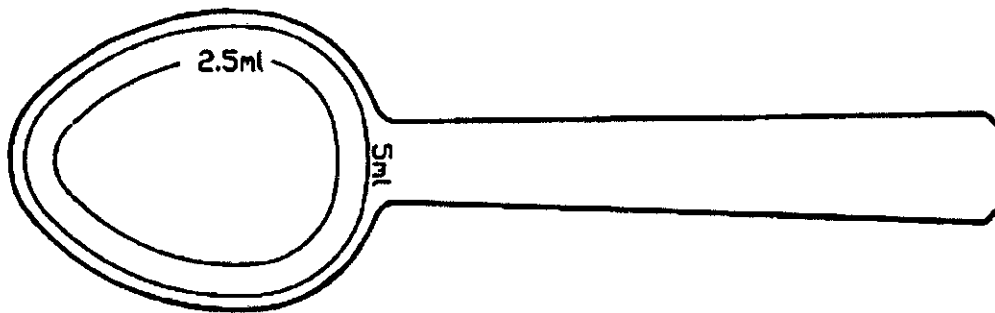
Si usted presenta intolerancia conocida a la glucosa, tenga a bien comunicárselo a su médico antes de tratarse con NOXAFIL.

Presentación:

Suspensión oral de 40 mg/ml.

NOXAFIL es una suspensión oral blanca con sabor a cerezas de 105 ml envasados en frascos de vidrio de color ámbar. Se suministra una cuchara medidora con cada frasco para la medición de las dosis de 2,5 y 5 ml del producto medicinal.

Se recomienda enjuagar la cuchara con agua después de cada administración y antes de guardarla.



Schering Plough S.A.
Jose Nerone
Apoderado

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

G

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias y precauciones serias

- **Interacción con medicamentos (véase la sección *Cuándo se debe evitar* y la sección *Interacciones con este medicamento*)**
- **Efectos cardíacos (véase la sección *Advertencias y precauciones* y la sección *Efectos Colaterales y cómo manejarlos*)**
- **Problemas hepáticos (véase la sección *Advertencias y precauciones* y la sección *Efectos Colaterales y cómo manejarlos*).**

ANTES de usar NOXAFIL comunique a su médico o farmacéutico si:


- Presentó alguna reacción alérgica a otros medicamentos antimicóticos tal como ketoconazol, fluconazol, itraconazol o voriconazol;
- Si toma algún medicamento que suprima su sistema inmunitario tal como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus. Se observó toxicidad seria y en forma infrecuente fatal por ciclosporina cuando se tomó en combinación con NOXAFIL. Por lo tanto, el médico puede ajustar la dosis de estos inmunosupresores y monitorear sus niveles en sangre cuando se toma con NOXAFIL.
- Presenta o presentó problemas de hígado;
- Toma o tomó cualquier otro medicamento, aún aquellos de venta libre. Algunos medicamentos pueden afectar la forma en que NOXAFIL funciona o NOXAFIL puede afectar la forma en que funcionan esos medicamentos. Por favor, véase la sección "Interacciones con este medicamento" para la lista de medicamentos que pueden interactuar con NOXAFIL.
- Presenta cualquiera de las siguientes afecciones: antecedentes de enfermedad cardíaca, o latidos irregulares;
- Está amamantando. No debe amamantar mientras se trata con NOXAFIL excepto que su médico se lo indique.
- Está embarazada o planifica quedar embarazada. No use NOXAFIL durante el embarazo excepto que su médico se lo indique. Use un método anticonceptivo eficaz si usted es una mujer que podría quedar embarazada. Contacte a su médico de inmediato si queda embarazada mientras se trata con NOXAFIL.
- Considera que tiene intolerancia a la galactosa o malabsorción de glucosa-galactosa. Tenga a bien verificar con su médico antes de comenzar a tomar la suspensión de NOXAFIL dado que contiene glucosa.

Su médico puede solicitarle análisis de sangre durante el tratamiento con NOXAFIL.

Tenga a bien informar a su médico si experimenta somnolencia o visión borrosa, que puede afectar su capacidad para conducir y operar maquinaria.

Contacte a su médico si desarrolla diarrea o vómitos severos, dado que estas condiciones pueden limitar la efectividad de NOXAFIL.

Schering Plough S.A.
 José Verone
 Apoderado


 SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional N° 15.074

4

INTERACCIONES CON ESTE MEDICAMENTO

Tenga a bien informar a su médico o farmacéutico si está tomando o tomó en forma reciente cualquier otro medicamento, aún aquellos de venta libre.

La siguiente lista indica los medicamentos que no debe tomar durante el curso del tratamiento con NOXAFIL:

- Cisaprida (un medicamento para problemas de estómago)
- Pimozida (un medicamento para tratar enfermedades mentales)
- Quinidina (un medicamento para tratar los latidos irregulares del corazón)
- Alcaloides del ergot (un medicamento para tratar migrañas además de otras indicaciones)
- Terfenadina (un medicamento para tratar alergias)
- Astemizol (un medicamento para tratar alergias)

Ciertos medicamentos pueden afectar los niveles de NOXAFIL y estas combinaciones deben evitarse dentro de lo posible. Comunique a su médico si está tomando o prevé la suspensión de cualquiera de los siguientes:

- Rifabutina o rifampicina (un medicamento para tratar infecciones bacterianas como la tuberculosis)
- Fenitoína (un medicamento para tratar las convulsiones)
- Cimetidina (un medicamento para tratar las úlceras de estómago)

NOXAFIL puede causar cambios en los niveles en sangre de ciertos medicamentos que puede estar usando. Comunique a su médico si está tomando o planifica la suspensión de cualquiera de los siguientes medicamentos antes de comenzar el tratamiento con NOXAFIL, dado que puede ser necesario el ajuste de la dosis o su monitoreo:

- Alcaloides de la vinca (usados para el tratamiento del cáncer)
- Ciclosporina (usado en pacientes trasplantados)
- Tacrolimus (usado en pacientes trasplantados)
- Sirolimus (usado en pacientes trasplantados)
- Rifabutina (un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas)
- Midazolam (usado como sedante o para ayudar a dormir)
- Estatinas (usados para el tratamiento del colesterol alto)
- Bloqueantes de los canales del calcio (usados para el tratamiento de la presión sanguínea alta).
- Digoxina (usada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca)

G

Schering Plough S.A.
José Verone
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.374

USO ADECUADO DE ESTE MEDICAMENTO

NOXAFIL se debe usar únicamente como se lo indicó su médico. Este controlará su respuesta y condición para determinar la dosis necesaria de NOXAFIL. Agitar bien antes de usar.

Dosis habitual (adultos y niños de 13 años de edad y mayores):

Tomar cada dosis de NOXAFIL con alimentos o con un suplemento nutricional si no puede comer una comida completa, para ayudar a que el medicamento se absorba bien.

Indicación	Dosis
Prevención de ciertas infecciones micóticas serias	Tomar 200 mg (una cuchara de 5 ml) tres veces por día con alimentos o un suplemento nutricional.
Tratamiento de ciertas infecciones micóticas refractarias (sin resultado exitoso con otros tratamientos)	Tomar 400 mg (dos cucharas de 5 ml) de la suspensión dos veces por día con alimentos o con un suplemento nutricional. Si no puede ingerir alimentos ni suplementos nutricionales, su médico le indicará que tome 200 mg (una cuchara de 5 ml) cuatro veces por día.
Candidiasis orofaríngea	El primer día de tratamiento tomar 100 mg (2,5 ml) dos veces por día. Después del primer día, tomar 100 mg (2,5 ml) una vez por día con alimentos o con un suplemento nutricional.

Su médico determinará la duración de su tratamiento y puede modificar la dosis dependiendo de su afección. No suspenda el tratamiento en forma precoz debido a que su infección puede no estar completamente curada. Si recibe NOXAFIL para la prevención de las infecciones, tome el curso completo como se lo indicó su médico, dado que su sistema inmunitario aún puede estar debilitado y puede necesitar tratamiento para prevenir la aparición de una infección aún si se siente bien.

Sobredosis:

Si toma más cantidad de NOXAFIL que la indicada (u otra persona toma su suspensión), debe solicitar atención médica de su médico o profesional de salud de inmediato. Lleve su frasco de suspensión de NOXAFIL con usted. 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.

Pérdida de una dosis:

Si saltea la toma de una dosis de NOXAFIL, tómela lo antes posible. Sin embargo, si es casi el momento de la siguiente dosis, saltee la dosis perdida y retome el esquema regular de administración. No tome una dosis doble para compensar la dosis que olvidó.

Schering Plough S.A.
José Verone
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.074

4

EFFECTOS COLATERALES Y COMO MANEJARLOS

Al igual que todos los medicamentos, NOXAFIL puede causar efectos colaterales. Si realmente ocurren, posiblemente la mayoría sean leves y temporales. Por favor, comuníquese a su médico o profesional de salud si experimenta cualquier reacción que sea continua, molesta o que considere grave.

Los efectos colaterales frecuentes (que ocurren en al menos 1 en 100 pacientes) son:

Dolor de cabeza; mareos; entumecimiento o temblor; somnolencia; sensación de enfermedad; falta de apetito; dolor de estómago; diarrea; molestia en el estómago; náuseas; vómitos; flatulencia (gases excesivos en el tracto digestivo); sequedad de boca; alteración de las pruebas de función hepática; erupción; debilidad; cansancio; disminución de los glóbulos blancos (lo que puede aumentar el riesgo de infección); fiebre; cantidad anormal de sales en la sangre.

Otros efectos colaterales informados incluyen casos infrecuentes de reacciones hepáticas (por ej. aumento leve a moderado en las pruebas hepáticas llamadas ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y/o hepatitis clínica). Los aumentos en las pruebas de función hepática fueron en general reversibles cuando se suspendió NOXAFIL, y en algunos casos estas pruebas volvieron a la normalidad sin la suspensión de NOXAFIL. Estos efectos requirieron la suspensión de NOXAFIL en forma infrecuente. También en forma infrecuente se informaron reacciones hepáticas más severas incluyendo colestasis (retención de bilis en el hígado) o insuficiencia hepática en pacientes con afecciones médicas graves subyacentes (por ej. leucemia y otros cánceres de la sangre) durante el tratamiento con NOXAFIL. Dado que se conoce que NOXAFIL afecta el hígado en pacientes que ya presentan problemas hepáticos, su médico puede querer controlar la función hepática efectuando análisis de sangre. Algunos síntomas de problemas hepáticos incluyen color amarillo en los ojos o piel, sensación similar al resfrío o más cansado que lo habitual, dolor de estómago, materia fecal de color claro, náuseas y vómitos. Tenga a bien informar a su médico si presenta cualquiera de estos síntomas.

Los eventos adversos serios o médicamente significativos relacionados con el tratamiento, poco frecuentes e infrecuentes informados durante los estudios clínicos con posaconazol incluyeron mal funcionamiento de las glándulas suprarrenales; problemas cardíacos incluyendo latidos cardíacos muy rápidos, latidos cardíacos muy lentos, latidos cardíacos irregulares incluyendo Torsade de Pointes; hallazgos anormales en las pruebas cardíacas (como ECG, que muestra el ritmo cardíaco), reacciones alérgicas severas, incluyendo erupción vesicular diseminada y descamación de la piel. Se observaron casos infrecuentes de síndrome urémico hemolítico (un problema grave con los vasos sanguíneos que causa disminución del recuento de glóbulos rojos e insuficiencia renal) y púrpura trombocitopénica trombótica (un problema grave que causa hematomas, confusión, fiebre y disminución del recuento de las células de coagulación de la sangre), que se informaron principalmente entre pacientes que recibieron ciclosporina o tacrolimus en forma concomitante para el manejo del rechazo de trasplante o enfermedad de injerto versus huésped.

Si usted observa cualquier efecto colateral que no se menciona en este prospecto, por favor infórmelo a su médico o farmacéutico.

Ch

Schering Plough, S.A.
 José N. ...
 Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mezzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional N° 15.074

EFFECTOS COLATERALES GRAVES, FRECUENCIA DE APARICIÓN Y MANEJO

Síntoma / efecto		Hable con su médico o farmacéutico		Suspenda la medicación y llame a su médico o farmacéutico
		Solo si es grave	En todos los casos	
Frecuentes	Problemas sanguíneos incluyendo disminución de los glóbulos blancos y otros tipos de células sanguíneas, con síntomas tales como aumento de las infecciones, fiebre, sangrado, hematomas		√	
No frecuentes	Problemas hepáticos , incluyendo insuficiencia hepática con síntomas tales como orina oscura, heces pálidas, color amarillento en piel y ojos.			√
Poco frecuentes	Problemas cardíacos tal como latidos muy lentos, rápidos o irregulares.			√
Infrecuentes	Reacción alérgica severa , con síntomas tales como ampollas graves, descamación y erupción de la piel.			√

Esta no es una lista completa de efectos colaterales. En caso de efectos colaterales no previstos mientras toma NOXAFIL, contacte a su médico o farmacéutico.

ALMACENAMIENTO

Mantener alejado del alcance y de la vista de los niños. Almacenar a temperatura ambiente (15 a 30°C). No congelar. No usar este producto después de la fecha de vencimiento establecida en el rótulo. Luego de abrir, usar el producto dentro de las 4 semanas.

¿Cuándo fue la última vez que se revisó este prospecto?

Este prospecto del envase fue revisado por última vez en.....

4

Schering Plough S.A.
José Jordán
Aprobado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mezzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 19.874