



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-55085240-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-55085240-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA SRL solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NOXAFIL / POSACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN ORAL - COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA - SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION / POSACONAZOL 40mg/ml; 100 mg; 18 mg/ml; aprobada por Certificado N° 55205.

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 Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA SRL propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NOXAFIL / POSACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración:

SUSPENSIÓN ORAL - COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA - SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION / POSACONAZOL 40mg/ml; 100 mg; 18 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-64965297-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-64965379-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55205, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-55085240-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.09.26 09:14:49 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.26 09:14:51 -0300'

## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

NOXAFIL®

Posaconazol

40 mg/ml – Suspensión oral – Vía oral

100 mg – Comprimidos de liberación modificada – Vía oral

18 mg/ml – Solución concentrada para infusión – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

## FÓRMULA

## Suspensión oral

Cada ml de suspensión oral de NOXAFIL contiene: **Posaconazol 40,0 mg**. Excipientes: Polisorbato 80 10,0 mg; Simeticona 3,0 mg; Benzoato de sodio 2,0 mg; Citrato de sodio dihidratado 0,6 mg; Ácido 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 ml.

## Comprimidos de liberación modificada

Cada comprimido de NOXAFIL contiene: **Posaconazol 100,0 mg**. Excipientes: Succinato acetato de hipromelosa 325,0 mg; Celulosa microcristalina 70,0 mg; Hidroxipropilcelulosa 75,0 mg; Silica de tipo dental 3,0 mg; Croscarmelosa sódica 25,0 mg; Estearato de magnesio 2,0 mg; Opadry® amarillo 24,0 mg.

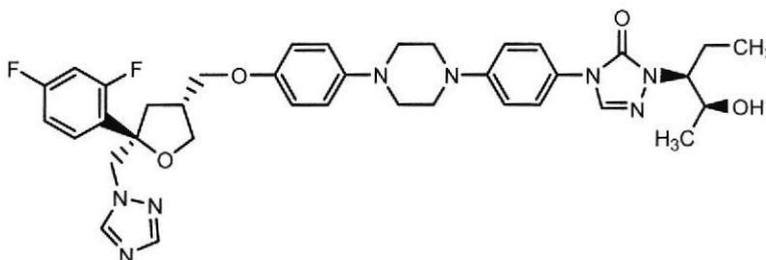
El Opadry® amarillo está compuesto por alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, Macrogol/PEG 3350 (polietilenglicol 3350), Dióxido de titanio, Talco, óxido de hierro amarillo y dióxido de silicio.

## Solución concentrada para infusión

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:



## ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

**INDICACIONES****NOXAFIL Suspensión oral y Comprimidos de liberación modificada**

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

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

NOXAFIL Suspensión Oral también está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 13 años o mayores:

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

NOXAFIL Comprimidos no están indicados en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea.

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 (TCPH) 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.

**NOXAFIL Solución concentrada para infusión**

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;
- Cromoblastomycosis 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.

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.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de acción

El posaconazol es un agente antifúngico azólico. El posaconazol inhibe la síntesis de ergosterol, un componente clave de la membrana celular fúngica.

### Farmacodinamia

Se ha observado una correlación entre la exposición total al fármaco (AUC) y la respuesta clínica. En el caso de individuos con infecciones por *Aspergillus*, la exposición efectiva a la droga mostró ser mayor que para las infecciones causadas por especies de *Candida*, aunque el ratio crítico AUC/MIC asociado con el éxito clínico es incierto. Es particularmente importante tratar de asegurar que los niveles plasmáticos máximos se alcancen en los pacientes infectados con *Aspergillus* (ver Posología y forma de administración; Propiedades farmacológicas, Farmacocinética).

### Relación exposición respuesta:

En estudios clínicos realizados con pacientes neutropénicos que recibieron quimioterapia citotóxica para leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD) o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) con enfermedad de injerto contra huésped (EICH), se observó un amplio rango de exposiciones plasmáticas al posaconazol tras la administración de NOXAFIL Suspensión oral. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico de los datos del paciente reveló una aparente asociación entre las concentraciones medias de posaconazol ( $C_{avg}$ ) y los resultados de eficacia (ver Tabla 1). Un  $C_{avg}$  inferior puede estar asociado con un mayor riesgo de fracaso al tratamiento.

Tabla 1: Análisis de la exposición ( $C_{avg}$ ) de NOXAFIL Suspensión oral en estudios clínicos.

	Tratamiento de aspergilosis refractaria		Profilaxis en AML/MDS <sup>a</sup>		Profilaxis en EICH <sup>b</sup>	
	Rango $C_{avg}$ (ng/mL)	Falla al Tratamiento <sup>c</sup> (%)	Rango $C_{avg}$ (ng/mL)	Falla al Tratamiento <sup>d</sup> (%)	Rango $C_{avg}$ (ng/mL)	Falla al Tratamiento <sup>d</sup> (%)
<b>Cuartil 1</b>	55 - 277	76	90 - 322	54,7	22 - 557	44,4
<b>Cuartil 2</b>	290 - 544	47	322 - 490	37,0	557 - 915	20,8
<b>Cuartil 3</b>	550 - 861	47	490 - 734	46,8	915 - 1563	17,5
<b>Cuartil 4</b>	877 - 2010	29	734 - 2200	27,8	1563 - 3650	17,5

$C_{avg}$  = Concentración media de posaconazol medida en estado estacionario

a: Pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica para LMA o SMD

b: Receptores TCMH con EICH

c: Definido como falla en alcanzar la respuesta global al final del tratamiento

d: Definido como la discontinuación del tratamiento, uso de terapia antifúngica sistémica empírica (SAF) o aparición de una infección fúngica invasiva

## Farmacocinética

### Características farmacocinéticas generales

#### NOXAFIL Solución concentrada para infusión

NOXAFIL Solución concentrada para infusión exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis tras la administración de dosis únicas entre 200 y 300 mg en voluntarios sanos. Los parámetros farmacocinéticos medios luego de dosis únicas de posaconazol solución para inyección en voluntarios sanos se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2: Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (%CV) en voluntarios sanos tras una dosis única de Posaconazol Solución concentrada para infusión**

Dosis única				
Dosis (mg)	AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)
100	11,228	1,330	20	9,4
200	31,763	1,862	24	7,0
300	44,501	3,676	27	7,3

AUC<sub>0-∞</sub>: área bajo la curva tiempo vs concentración plasmática desde tiempo 0 a infinito;  
C<sub>max</sub>: concentración máxima observada; t<sub>1/2</sub>: vida media de fase terminal; CL: clearance corporal total

La Tabla 3 muestra los parámetros farmacocinéticos de NOXAFIL en pacientes luego de una dosis de 300 mg de NOXAFIL Solución concentrada para infusión una vez al día durante 10 o 14 días tras dos dosis al día 1.

**Tabla 3: Media aritmética (%CV) de los parámetros farmacocinéticos en pacientes seriados farmacocinéticamente evaluables tras una dosis de posaconazol solución para inyección (300 mg) \***

Día	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> † (hr)	AUC <sub>intervalo</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>avg</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)
10/14	49	3280 (74)	1,5 (0,98-4,0)	36100 (35)	1500 (35)	1090 (44)

AUC<sub>intervalo</sub> = área bajo la curva tiempo vs concentración por intervalo de dosis (ejemplo 24 horas); C<sub>avg</sub> = AUC intervalo/intervalo;  
C<sub>min</sub> = nivel mínimo inmediatamente antes de que un sujeto recibiera la dosis de posaconazol Solución oral el día especificado en el protocolo;  
C<sub>max</sub> = Concentración plasmática máxima observada; CV = coeficiente de variación expresado como porcentaje (%); Día = día de estudio en el tratamiento; T<sub>max</sub> = tiempo en el cual se observa la concentración plasmática máxima.  
\* dosis de 300 mg administrados por 90 minutos una vez al día tras dos dosis al día 1.  
† Media (mínimo - máximo)

#### NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada

NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis tras dosis simples o múltiples de hasta 300 mg. Los parámetros farmacocinéticos medios para posaconazol en estado estacionario tras la administración de 300 mg dos veces al

día (BID) al día 1, luego 300 mg una vez al día (QD) en voluntarios sanos y pacientes neutropénicos que están recibiendo quimioterapia citotóxica para LMA o SMD o receptores TCMH con EICH se muestra en la siguiente tabla.

**Tabla 4: Media aritmética (%CV) de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario en voluntarios sanos y pacientes tras la administración de posaconazol comprimidos de liberación modificada (300 mg)\***

	N	AUC <sub>0-24 hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>avg</sub> † (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> ‡ (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)
<b>Voluntarios sanos</b>	12	51618 (25)	2151 (25)	2764 (21)	1785 (29)	4 (3-6)	31 (40)	7,5 (26)
<b>Pacientes</b>	50	37900 (42)	1580 (42)	2090 (38)	1310 (50)	4 (1,3-8,3)	-	9,39 (45)

CV = coeficiente de variación expresado en porcentaje (%CV); AUC<sub>0-T</sub> = Área bajo la curva tiempo vs. concentración plasmática desde tiempo 0 a 24 hr; C<sub>max</sub> = concentración máxima observada; C<sub>min</sub> = Concentración plasmática mínima observada; T<sub>max</sub> = tiempo al cual se observa la concentración máxima; t<sub>1/2</sub> = vida media de la fase terminal; CL /F = clearance corporal total aparente

\*300 mg BID al día 1, luego 300 mg QD

† C<sub>avg</sub>= concentraciones promedio en el tiempo (por ejemplo, AUC<sub>0-24 hr/24 hs</sub>)

‡ Medio (mínimo-máximo)

#### NOXAFIL Suspensión oral

Se observaron incrementos en la exposición plasmática (AUC) proporcionales a la dosis tras la administración de dosis únicas orales de posaconazol suspensión oral de 50 mg a 800 mg y tras la administración de dosis múltiples de 50 mg BID a 400 mg BID en voluntarios sanos. No se observaron incrementos en la exposición cuando la dosis de la suspensión oral se incrementó de 400 mg BID a 600 mg BID en pacientes neutropénicos febriles o aquellos con infecciones fúngicas invasivas refractarias.

La media (%CV) [min-máx] de las concentraciones plasmáticas de posaconazol suspensión oral en estado estacionario (C<sub>avg</sub>) y los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario en pacientes después de la administración de 200 mg TID y 400 mg BID de la suspensión oral se presentan en la tabla siguiente.

**Tabla 5: Media (%CV) de los parámetros farmacocinéticos medios de posaconazol en estado estacionario en pacientes tras la administración oral de posaconazol suspensión oral 200 mg TID y 400 mg BID**

Dosis *	C <sub>avg</sub> (ng/mL)	AUC† (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	V/F (L)	t <sub>1/2</sub> (h)
200 mg TID‡ (n=252)	1103 (67) [21,5-3650]	ND§	ND§	ND§	ND§
200 mg TID¶ (n=215)	583 (65) [89,7-2200]	15900 (62) [4100-56100]	51,2 (54) [10,7-146]	2425 (39) [828-5702]	37,2 (39) [19,1-148]
400 mg BID# (n=23)	723 (86) [6,70-2256]	9093 (80) [1564-26794]	76,1 (78) [14,9-256]	3088 (84) [407-13140]	31,7 (42) [12,4-67,3]

$C_{avg}$  = Concentración de posaconazol promedio medida en estado estacionario

\* Administración de suspensión oral

†  $AUC_{(0-24 \text{ hr})}$  para 200 mg TID y  $AUC_{(0-12 \text{ hr})}$  para 400 mg BID

‡ Receptores TCMH con EICH

§ No determinado

¶ Pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica para leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos

# Pacientes neutropénicos febriles o pacientes con infecciones fúngicas invasivas refractarias,  $C_{avg}$  n=24

La variabilidad en las concentraciones plasmáticas de posaconazol promedio en pacientes fue relativamente mayor que en los sujetos sanos.

## Absorción

### NOXAFIL Solución concentrada para infusión

Posaconazol solución concentrada para infusión fue infundida durante 30 o 90 minutos en los diferentes estudios. En general, el  $T_{max}$  se alcanzó al finalizar la infusión ya sea tras una dosis única o dosis múltiples mediante administración periférica o venosa central. Los valores de  $C_{max}$  medios fueron mayores tras una infusión corta y se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6: Duración de la infusión,  $T_{max}$  y  $C_{max}$  medios tras la administración de posaconazol solución concentrada para infusión – presentado por nivel de dosis (200 mg o 300 mg), régimen y estudio.**

Estudio	Dosis de posaconazol	Duración de la infusión (min)	$C_{max}$ media (%CV) (ng/mL)
P04985 (SD, HV)	200 mg	90	1470 (24)
P06356 (SD, HV)	200 mg	30	2250 (29)
	300 mg	30	2840 (30)
P07783 (SD, HV)	300 mg	30	4258 (19)
P05520 (SD/MD, pacientes)	200 mg SD	90	990 (47)
	200 mg MD	90	1950 (50)
	300 mg MD	90	3280 (74)

HV: voluntarios sanos; SD: dosis única; MD: dosis múltiple;  $C_{max}$ : concentración plasmática máxima alcanzada.

### NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada

NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada se absorbe con una  $T_{max}$  media de 4 a 5 horas y exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis luego de una dosis única o dosis múltiples de hasta 300 mg. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan al día 6 con una dosis de 300 mg (QD luego de dosis de carga BID al día 1). La disponibilidad absoluta de los comprimidos de liberación modificada es aproximadamente 54% bajo condiciones de ayuno. La  $C_{max}$  y el AUC de posaconazol tras la administración de NOXAFIL comprimidos de liberación modificada se incrementan en un 16% y 51%, respectivamente, cuando se administra con una comida alta en grasas comparado con condiciones en ayuno (ver Tabla 7).

No obstante, el efecto de los alimentos en la absorción de NOXAFIL comprimidos de liberación modificada no se considera clínicamente significativo. El efecto de los alimentos se tomó en consideración al momento de la selección final de la dosis del comprimido de liberación modificada de 300 mg basada en los datos del estudio clínico pivotal de farmacocinética/seguridad Fase 1b/Fase 3 en el que los pacientes

tomaron NOXAFIL comprimidos de liberación modificada sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. NOXAFIL comprimidos de liberación modificada puede, por lo tanto, ser administrado con o sin alimentos.

**Tabla 7: Comparación estadística de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de posaconazol tras una administración de dosis oral única de 300 mg de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada a sujetos sanos con alimentos y en ayunas.**

Parámetro farmacocinético	En ayunas		Con alimentos (comida alta en grasa)*		Alimentos/Ayunas
	N	GM (95% IC)	N	GM (95% IC)	GMR (90 % IC)
$C_{max}^{\dagger}$ (ng/mL)	14	893 (731; 1090)	16	1040 (915; 1180)	1,16 (0,96; 1,41)
$AUC_{0-final}^{\ddagger}$ (h·ng/mL)	14	25600 (21500; 30400)	16	38700 (35000; 42700)	1,51 (1,33; 1,72)
$T_{max}^{\S}$ (h)	14	5,00 (3,00; 8,00)	16	6,00 (5,00; 24000)	NA

GM = Media geométrica de los mínimos cuadrados

GMR = Relación geométrica de los mínimos cuadrados

IC = Intervalo de confianza

\* 48,5 g grasa

$\dagger C_{max}$  = concentración máxima observada

$\ddagger AUC_{0-final}$  =  $AUC_{0-72hr}$

$\S$  Mediana (Min, Max) reportada para  $T_{max}$

### NOXAFIL Suspensión oral

NOXAFIL suspensión oral se absorbe con un  $T_{MAX}$  medio de aproximadamente 3 a 5 horas. Se observaron incrementos en la exposición plasmática (AUC) proporcionales a la dosis tras la administración de dosis únicas orales de NOXAFIL Suspensión oral de 50 mg a 800 mg y tras la administración de dosis múltiples de 50 mg BID a 400 mg BID. No se observaron incrementos en la exposición cuando la dosis se incrementó de 400 mg BID a 600 BID en pacientes neutropénicos febriles o aquellos con infecciones fúngicas invasivas refractarias (IFIs). Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzaron a los 7 a 10 días luego de la administración de dosis múltiples.

Tras la administración de una dosis única de 200 mg, el AUC medio y  $C_{max}$  de NOXAFIL Suspensión oral son aproximadamente 3 veces mayores cuando se administra con una comida sin grasas y aproximadamente 4 veces mayor cuando se administra con una comida alta en grasas (~50 gm grasa) en relación a su administración en ayunas.

Después de la administración de una dosis única de NOXAFIL Suspensión oral 400 mg, el AUC promedio y  $C_{max}$  de NOXAFIL Suspensión oral son aproximadamente 3 veces mayores cuando se administra con un suplemento nutricional líquido (14 gm de grasa) en relación al estado de ayuno (ver Tabla 8). Con el fin de asegurar que se alcancen las concentraciones plasmáticas adecuadas, se recomienda administrar NOXAFIL Suspensión oral con alimentos o un suplemento nutricional (Ver Posología y forma de administración).

**Tabla 8: Media (%CV) [min-max] de parámetros farmacocinéticos medios de NOXAFIL después de la administración de dosis únicas de suspensión oral de 200 mg y 400 mg con alimentos y bajo condiciones de ayuno.**

Dosis (mg)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC (I) (ng.hr/ml)	CL/F (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)
200 mg en ayunas (n=20) <sup>c</sup>	132 (50) [45-267]	3,50 [1,5-36 <sup>b</sup> ]	4179 (31) [2705-7269]	51 (25) [28-74]	23,5 (25) [15,3-33,7]
200 mg comida sin grasas (n=20) <sup>c</sup>	378 (43) [131-834]	4 [3-5]	10753 (35) [4579-17092]	21 (39) [12-44]	22,2 (18) [17,4-28,7]
200 mg comida alta en grasas (54 gm grasa) (n=20) <sup>c</sup>	512 (34) [241-1016]	5 [4-5]	15059 (26) [10341-24476]	14 (24) [8,2-19]	23,0 (19) [17,2-33,4]
400 mg en ayunas (n=23) <sup>d</sup>	121 (75) [27-366]	4 [2-12]	5258 (48) [2834-9567]	91 (40) [42-141]	27,3 (26) [16,8-38,9]
400 mg con suplemento nutricional líquido (14 gm grasa) (n=23) <sup>d</sup>	355 (43) [145-720]	5 [4-8]	11295 (40) [3865-20592]	43 (56) [19-103]	26,0 (19) [18,2-35,0]

a: Media [min-max].

b: Los sujetos con T<sub>max</sub> de 36 hs tuvieron niveles plasmáticos relativamente constantes por 36 h (1.7 ng/mL de diferencia entre 4 hs y 36 hs).

c: n=15 para AUC (I), CL/F, y t<sub>1/2</sub>

d: n=10 para AUC (I), CL/F, y t<sub>1/2</sub>

La variabilidad en las concentraciones plasmáticas de posaconazol medias en pacientes fue relativamente mayor que en los sujetos sanos.

### Distribución

NOXAFIL presenta un volumen de distribución medio (%CV) de 287 L (24%) en voluntarios sanos.

NOXAFIL está altamente unido a proteínas plasmáticas humanas (> 98%), predominantemente a la albúmina.

### Metabolismo

NOXAFIL circula principalmente como compuesto sin alterar en el plasma. De los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados de glucurónido formados a través de la glucuronidación UDP (enzimas de fase 2). NOXAFIL no tiene ningún metabolito circulante oxidativo principal (obtenido mediante CYP450). Los metabolitos excretados en orina y heces representan ~ 17% de la dosis radiomarcada administrada.

NOXAFIL se metaboliza principalmente a través de la UDP-glucuronidación (enzimas de fase 2) y es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp) de flujo. Los inhibidores o inductores de estas vías de eliminación pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y los estudios clínicos indican que NOXAFIL es un inhibidor principalmente del CYP3A4. Un estudio clínico realizado en voluntarios sanos también indicó que NOXAFIL es un fuerte inhibidor del CYP3A4 evidenciado por un aumento > 5 veces del AUC de midazolam. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados principalmente por CYP3A4 pueden verse incrementados por NOXAFIL.

### Excreción

NOXAFIL Solución concentrada para infusión se elimina con una semivida terminal media (t<sub>1/2</sub>) de 27 horas y un clearance corporal total (CL) de 7,3 L/h.

NOXAFIL se elimina predominantemente en las heces (77% de la dosis radiomarcada) en su mayoría como fármaco inalterado (66% de la dosis radiomarcada). El clearance renal es una vía de eliminación menor, con un 14% de la dosis radiomarcada excretada en orina (<0,2% de la dosis radiomarcada es el fármaco inalterado).

NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada se elimina con una vida media ( $t_{1/2}$ ) que oscila entre 26 y 31 horas y un clearance aparente medio que oscila de 7,5 a 11 L/h.

NOXAFIL Suspensión oral se elimina con una vida media ( $t_{1/2}$ ) de 35 horas (rango 20-66 horas) y un clearance corporal total aparente (CL/F) de 32 L/h.

No se realizaron estudios clínicos de radioactividad adicionales con NOXAFIL Solución concentrada para infusión, dado que los datos obtenidos para la suspensión oral se consideran aplicables. La excreción acumulada total no debe cambiar después de la administración de NOXAFIL Solución concentrada para infusión, pero la excreción en la orina puede ser ligeramente mayor.

### **Poblaciones y condiciones especiales**

#### **Pacientes pediátricos:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NOXAFIL Solución concentrada para infusión en pacientes pediátricos menores a 18 años de edad. NOXAFIL Solución concentrada para infusión no se debe utilizar en pacientes pediátricos debido a preocupaciones de seguridad no clínicas.

El uso de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada en pacientes de 13 a 17 años de edad se sustenta mediante evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados realizados en adultos con NOXAFIL Suspensión oral.

Luego de la administración de 800 mg por día de NOXAFIL Suspensión oral como dosis divididas para el tratamiento de las IFIs, las concentraciones plasmáticas medias de 12 pacientes de 8-17 años de edad fueron similares a las concentraciones de 194 pacientes de 18-64 años de edad. No se dispone de datos farmacocinéticos para pacientes pediátricos menores a 8 años de edad.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

De los 279 pacientes tratados con NOXAFIL Solución concentrada para infusión, 52 (19%) eran mayores de 65 años de edad. La farmacocinética de NOXAFIL Solución concentrada para infusión es comparable en individuos jóvenes y de edad avanzada. En general, no se observaron diferencias en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes; por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis de NOXAFIL Solución concentrada para infusión en pacientes geriátricos.

De los 230 pacientes tratados con NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada, 38 (17%) eran mayores de 65 años de edad. La farmacocinética de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada es comparable en individuos jóvenes y de edad avanzada. En general, no se observaron diferencias en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes; por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes geriátricos.

La farmacocinética de NOXAFIL Suspensión oral es comparable en individuos jóvenes y de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad). No es necesario un ajuste de dosis de NOXAFIL en pacientes geriátricos ( $\geq 65$  años de edad) basado en la edad.

**Género:**

La farmacocinética de NOXAFIL es comparable en hombres y mujeres. No se requiere un ajuste de la dosis de NOXAFIL basado en el género.

**Raza:**

El perfil farmacocinético de posaconazol no se ve afectado significativamente por la raza. No se requiere un ajuste de dosis de NOXAFIL basado en la raza. El AUC y la  $C_{max}$  de NOXAFIL es ligeramente menor en individuos de raza negra en relación a los individuos caucásicos. Otras razas no fueron estudiadas.

No hay datos suficientes entre las diferentes razas para NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada.

El AUC y la  $C_{max}$  de NOXAFIL Suspensión oral disminuyeron ligeramente en sujetos negros en relación con sujetos caucásicos. No se estudiaron otras razas.

**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 hepática:**

Los datos farmacocinéticos obtenidos de sujetos con insuficiencia hepática no fueron suficientes para determinar si es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes. Se recomienda que NOXAFIL Suspensión oral se use con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (Ver Advertencias y precauciones; Posología y forma de administración).

Recomendaciones similares se aplican a los comprimidos de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada; sin embargo, no se ha llevado a cabo un estudio específico con NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada.

Recomendaciones similares se aplican NOXAFIL Solución concentrada para infusión; sin embargo, no se ha llevado a cabo un estudio específico con NOXAFIL Solución concentrada para infusión.

**Insuficiencia renal:**

Después de la administración de una sola dosis de 400 mg de la suspensión oral, no se observó un efecto significativo en la farmacocinética en el caso de una insuficiencia renal leve (TFG: 50-80 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, n=6) y moderada (TFG: 20-49 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, n=6); por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En el caso de los sujetos con insuficiencia renal severa (TFG < 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), la exposición plasmática media (AUC) fue similar que en aquellos con función renal normal (TFG: > 80 mL/min/1,73m<sup>2</sup>); no obstante, el rango de los AUC estimados fue altamente variable (CV=96%) en estos sujetos con insuficiencia renal severa en comparación con el de los grupos con insuficiencia renal (CV<40%). Debido a la variabilidad en la exposición con NOXAFIL terapia oral, los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser monitoreados de cerca para detectar infecciones fúngicas (Ver Advertencias y precauciones; Posología y forma de administración)

Recomendaciones similares se aplican a los comprimidos de liberación modificada de NOXAFIL; Sin embargo, no se ha llevado a cabo un estudio específico con NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada.

No se ha llevado a cabo un estudio específico para NOXAFIL Solución concentrada para infusión en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (ver Advertencias y Precauciones y Posología y forma de administración).

## MICROBIOLOGÍA

Posaconazol es un potente inhibidor de la enzima lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilasa, que cataliza un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol. En consecuencia, posaconazol exhibe un amplio espectro de actividad antifúngica contra una gran variedad de hongos y levaduras incluyendo especies de *Candida* (incluyendo aislados de *C. albicans* resistentes a fluconazol, voriconazol e itraconazol, *C. krusei* y *C. glabrata* que son inherentemente menos susceptibles a fluconazol, y *C. lusitanae* que es inherentemente menos susceptible a anfotericina B), *Aspergillus* (incluyendo aislados resistentes a fluconazol, voriconazol, itraconazol y anfotericina B) y organismos que antes no se consideraban susceptibles a los azoles como el zygomicotas (ejemplo., especies de *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* y *Rhizomucor*). *In vitro*, posaconazol exhibió actividad fungicida contra especies de *Aspergillus*, hongos dimórficos (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium mameffeii*, y *Coccidioides immitis*) y algunas especies de *Candida*. En modelos de infección animal, posaconazol fue activo contra una amplia variedad de infecciones fúngicas causadas por mohos hongos filamentosos o levaduras. No obstante, no hay una correlación consistente entre la concentración mínima inhibitoria (MIC) y eficacia.

*In vitro* y en infecciones clínicas, posaconazol mostró ser activo contra los siguientes microorganismos (ver Indicaciones y Uso Clínico): especies de *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*, *A. ochraceus*), especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Pseudallescheria boydii* y especies de *Exophiala*, *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, y *Rhizopus*.

Adicionalmente, ver las tablas siguientes para la información *in vitro* disponible (ver Tablas 25 y 26). Los resultados de dichos estudios no están necesariamente correlacionados con las observaciones clínicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de posaconazol en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estos microorganismos en los estudios clínicos.

Los valores de MIC<sub>90</sub> de posaconazol para las cepas de moho ensayadas se resumen en la tabla 9.

**Tabla 9: Valores de MIC90 para cepas de molde ensayadas**

Patógeno	MIC <sub>90</sub> <sup>a</sup> ( $\mu$ g/mL)	Patógeno	MIC <sub>90</sub> <sup>a</sup> ( $\mu$ g/mL)	Patógeno	MIC <sub>90</sub> <sup>a</sup> ( $\mu$ g/mL)
<i>Absidia coerulea</i>	(2,0) <sup>b</sup>	<i>Curvularia</i> spp	(0,031 – 0,125)	<i>Phialophora verrucosa</i>	(0,5 – 4,0)
<i>Absidia corymbifera</i>	2,0	<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,125	<i>Pseudallescheria boydii</i>	2,0
<i>Absidia glauca</i>	(2,0)	<i>Exophiala dermatidis</i>	(0,125)	<i>Ramichloridium obovoideum</i>	(0,031 – 0,063)
<i>Absidia pseudocylindrospora</i>	(16,0)	<i>Exophiala jeanselmei</i>	0,5	<i>Rhizomucor miehei</i>	(0,016)
<i>Absidia repens</i>	(4,0)	<i>Exophiala moniliae</i>	(0,016)	<i>Rhizomucor pusillus</i>	(0,031 – 0,25)
<i>Absidia</i> spp	(0,031 – 0,5)	<i>Exserohilum rostratum</i>	(0,063 – 0,25)	<i>Rhizomucor</i> spp	(0,016)
<i>Alternaria alternata</i>	(0,016 – 4,0)	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	0,5	<i>Rhizopus arrhizus</i>	(0,5 – 32,0)
<i>Alternaria</i> spp	0,25	<i>Fusarium dimerum</i>	(1,0 – 40)	<i>Rhizopus microsporus</i>	16,0
<i>Apophysomyces</i> spp	(0,031 – 4,0)	<i>Fusarium moniliforme</i>	2,0	<i>Rhizopus microsporus v chinensis</i>	(16,0)

<i>Aspergillus candidus</i>	(0,031 – 0,063)	<i>Fusarium oxysporum</i>	16,0	<i>Rhizopus microsporus v oligosporus</i>	(16,0)
<i>Aspergillus flavus</i>	1,0	<i>Fusarium proliferatum</i>	(0,5 – 8,0)	<i>Rhizopus oryzae</i>	4,0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,5	<i>Fusarium solani</i>	128,0	<i>Rhizopus schipperae</i>	(1,0 – 8,0)
<i>Aspergillus glaucus</i>	(0,063 – 16,0)	<i>Fusarium spp</i>	16,0	<i>Rhizopus spp</i>	4,0
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	<i>Geotrichum candidum</i>	(0,125)	<i>Rhizopus stolonifer</i>	(2,0 – 16,0)
<i>Aspergillus niger</i>	0,5	<i>Geotrichum spp</i>	(0,25 – 32,0)	<i>Saksenaea vasiformis</i>	(0,016 – 2,0)
<i>Aspergillus ochraceus</i>	(0,063 – 0,125)	<i>Histoplasma capsulatum</i>	0,5	<i>Scedosporium apiospermum</i>	2,0
<i>Aspergillus oryzae</i>	(0,25)	<i>Microsporium audouinii</i>	(0,25)	<i>Scedosporium prolificans</i>	32,0
<i>Aspergillus sydowii</i>	0,5	<i>Microsporium canis</i>	0,5	<i>Schizophyllum commune</i>	(0,125 – 0,25)
<i>Aspergillus terreus</i>	0,25	<i>Microsporium fulvum</i>	(0,5)	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	8,0
<i>Aspergillus ustus</i>	16,0	<i>Microsporium gypseum</i>	(0,008 – 0,5)	<i>Scytalidium dimidiatum</i>	(0,5)
<i>Aspergillus versicolor</i>	2,0	<i>Microsporium persicolor</i>	(0,25)	<i>Sporothrix schenckii</i>	2,0
<i>Bipolaris hawaiiensis</i>	(0,016)	<i>Mucor circinelloides</i>	16,0	<i>Trichoderma spp</i>	(1,0)
<i>Bipolaris spicifera</i>	(0,016 – 0,125)	<i>Mucor hiemalis</i>	32,0	<i>Trichophyton krajdinii</i>	(0,063)
<i>Bipolaris spp</i>	(0,125 – 1,0)	<i>Mucor mucedo</i>	(2,0)	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,125
<i>Bjerkandera adusta</i>	0,25	<i>Mucor racemosus</i>	(0,008 – 1,0)	<i>Trichophyton raubitschekii</i>	(0,25)
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	0,5	<i>Mucor ramosissimus</i>	(0,125 – 0,5)	<i>Trichophyton rubrum</i>	0,25
<i>Cladophialophora bantiana</i>	(0,031 – 0,5)	<i>Mucor rouxii</i>	(1,0 – 32,0)	<i>Trichophyton soudanense</i>	(0,5)
<i>Cladophialophora carionii</i>	0,5	<i>Mucor spp</i>	16,0	<i>Trichophyton spp</i>	0,063
<i>Coccidioides immitis</i>	0,5	<i>Paecilomyces lilacinus</i>	2,0	<i>Trichophyton terrestre</i>	(0,125)
<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	(0,5 – 16,0)	<i>Paecilomyces spp</i>	0,5	<i>Trichophyton tonsurans</i>	0,125
<i>Cunninghamella blakesleeana</i>	(16,0)	<i>Paecilomyces variotii</i>	(0,016 – 0,063)	<i>Trichophyton verrucosum</i>	(0,5)
<i>Cunninghamella echinulata</i>	(4,0 – 16,0)	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	0,125	<i>Tritirachium spp</i>	(1,0 – 16,0)
<i>Cunninghamella elegans</i>	(16,0)	<i>Penicillium marneffeii</i>	0,016	<i>Ulocladium spp</i>	(0,25)
<i>Cunninghamella spp</i>	2,0	<i>Penicillium spp</i>	1,0	<i>Wangiella dermatitidis</i>	(0,063 – 0,125)
<i>Curvularia lunata</i>	(0,016 – 0,25)	<i>Phialophora spp</i>	(0,125 – 32,0)		

a: Concentración mínima inhibitoria a la cual el 90% de las cepas testeadas son inhibidas en su crecimiento

b: Cuando el número de cepas testeado fue < 10, el rango de MICs está indicado entre paréntesis.

Los valores de MIC90 de posaconazol para cepas de levadura ensayadas se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10: Valores de MIC90 para cepas de levadura ensayadas

Patógeno	MIC <sub>90</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	Patógeno	MIC <sub>90</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	Patógeno	MIC <sub>90</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	(0,016 – 1,0) <sup>b</sup>	<i>Candida pseudotropicalis</i>	(0,002 – 0,063)	<i>Malassezia pachydermatis</i>	(0,125)
<i>Candida albicans</i>	0,25	<i>Candida pulcherrima</i>	(0,063)	<i>Malassezia restricta</i>	(0,031)
<i>Candida beigelii</i>	(0,008 – 1,0)	<i>Candida rugosa</i>	0,25	<i>Malassezia slooffiae</i>	(0,031)
<i>Candida colluculosa</i>	(0,031 – 1,0)	<i>Candida sake</i>	(0,5 – 16,0)	<i>Malassezia sympodialis</i>	(0,031 – 0,063)
<i>Candida dubliniensis</i>	0,25	<i>Candida sphaerica</i>	(0,25)	<i>Pichia anomala</i>	1,0

<i>Candida famata</i>	0,5	<i>Candida stellatoidea</i>	(0,004 – 0,25)	<i>Pichia etchellsii</i>	(0,125)
<i>Candida glabrata</i>	2,0	<i>Candida tropicalis</i>	0,25	<i>Pichia ohmeri</i>	(0,016)
<i>Candida guilliermondii</i>	0,5	<i>Candida utilis</i>	(2,0)	<i>Rhodotorula glutinis</i>	(0,5)
<i>Candida holmii</i>	(0,25)	<i>Candida zeylanoides</i>	(0,008 – 0,25)	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	(1,0 – 2,0)
<i>Candida inconspicua</i>	4,0	<i>Cryptococcus humicolus</i>	(0,125 – 0,25)	<i>Rhodotorula rubra</i>	(0,25 – 128,0)
<i>Candida intermedia</i>	(0,125)	<i>Cryptococcus laurentii</i>	(0,008 – 0,5)	<i>Rhodotorula spp</i>	8,0
<i>Candida kefyr</i>	0,25	<i>Cryptococcus luteolus</i>	(0,063)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1,0
<i>Candida krusei</i>	1,0	<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,25	<i>Trichosporon asahii</i>	0,5
<i>Candida lambica</i>	(0,016 – 0,25)	<i>Cryptococcus spp.</i>	(0,25)	<i>Trichosporon beigeli</i>	1,0
<i>Candida lipolytica</i>	1,0	<i>Dekkera bruxellensis</i>	(0,25)	<i>Trichosporon capitatum</i>	(0,125)
<i>Candida lusitanae</i>	0,125	<i>Kluyveromyces marxianus</i>	(0,063 – 0,25)	<i>Trichosporon cutaneum</i>	(0,063 – 0,125)
<i>Candida maris</i>	(0,063 – 0,125)	<i>Malassezia dermatis</i>	(0,031 – 0,5)	<i>Trichosporon inkin</i>	(0,063 – 0,5)
<i>Candida melibiosica</i>	(0,125)	<i>Malassezia furfur</i>	0,063	<i>Trichosporon mucoides</i>	16,0
<i>Candida norvegensis</i>	(0,125)	<i>Malassezia globosa</i>	0,031	<i>Trichosporon spp</i>	(0,5 – 1,0)
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	<i>Malassezia obtusa</i>	(0,031)	<i>Yarrowia lipolytica</i>	(0,016 – 1,0)
<i>Candida pelliculosa</i>	2,0				

a: Concentración mínima inhibitoria a la cual el 90% de las cepas testeadas son inhibidas en su crecimiento

b: Cuando el número de cepas fue < 10, el rango de MICs está indicado entre paréntesis.

Especímenes para cultivos micológicos y otros estudios relevantes de laboratorio (incluyendo histopatología) deben ser obtenidos previamente a la terapia, para aislar e identificar el(los) organismo(s) causante(s). La terapia deberá ser instituida antes de que se conozcan los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio. No obstante, 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 espontáneos de *Aspergillus fumigatus* de laboratorio exhibiendo un decrecimiento en la susceptibilidad a posaconazol surgieron con una frecuencia de  $1 \times 10^{-8}$  a  $1 \times 10^{-9}$ . 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 a la anfotericina B. Los puntos de corte para posaconazol no han sido establecidos para ningún hongo.

### Combinación con otros agentes antimicóticos

Cuando combinaciones de posaconazol con anfotericina B o caspofungina fueron analizadas *in vitro* e *in vivo* se observó poco antagonismo o no lo hubo y en algunos casos éste fue un efecto aditivo. El significado clínico de estos resultados es desconocido.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Consideraciones generales

- El prescriptor debe seguir las instrucciones de dosificación específicas para cada formulación.

- NOXAFIL Solución concentrada para infusión 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. Si no se dispone de un catéter venoso central, se puede administrar una única infusión a través de un catéter venoso periférico mediante infusión intravenosa lenta mayor a 30 minutos (Ver Advertencias y precauciones; General). NOXAFIL Solución concentrada para infusión no se debe administrar en forma de bolo.
- El comprimido y la suspensión oral no se deben usar indistintamente, debido a las diferencias existentes en cuanto a la dosificación de cada formulación.
- NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada pueden administrarse con o sin la comida.
- Cada dosis de NOXAFIL Suspensión oral debe ser administrada con una comida, o con un suplemento nutricional en aquellos pacientes que no toleren una comida para mejorar la absorción oral. En el caso de aquellos pacientes que no puedan comer una comida completa o no toleren un suplemento nutricional oral y que no tengan la opción de tomar NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada, se debe considerar una terapia antifúngica alternativa o ser estrechamente monitoreados ante la aparición de infecciones fúngicas.
- Los pacientes que presentan diarrea o vómitos severos deben ser monitoreados estrechamente para detectar infecciones fúngicas.
- Debe evitarse la coadministración de drogas que puedan disminuir las concentraciones plasmáticas de posaconazol a menos que los beneficios superen los riesgos. Si estas drogas son necesarias, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente ante la aparición de infecciones fúngicas.
- El modelo farmacocinético sugiere que los pacientes que pesan más de 120 kg pueden tener menor exposición plasmática al posaconazol. Por lo tanto, se sugiere monitorear de cerca por nuevas infecciones fúngicas.

### Dosis recomendada y ajuste de posología

#### Dosis recomendada

**Tabla 11: Dosis recomendada de acuerdo a la indicación para NOXAFIL Solución concentrada para infusión**

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas (IFIs)	Dosis de "carga" de 300 mg (300 mg de solución concentrada para infusión) dos veces al día el primer día, posteriormente 300 mg (300 mg de solución concentrada para infusión) una vez al día. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión. En pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (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> .
Tratamiento de Infecciones fúngicas invasivas (IFIs) refractarias/pacientes intolerantes con IFIs	Dosis de "carga" de 300 mg (300 mg de solución concentrada para infusión) dos veces al día el primer día, posteriormente 300 mg (300 mg de solución concentrada para infusión) 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.

Tabla 12: Dosis de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas (IFIs)	Dosis de "carga" de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) una vez al día. Cada dosis se puede tomar con independencia de la ingesta de alimentos. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión. En pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (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> .
Tratamiento de Infecciones fúngicas invasivas (IFIs) refractarias/pacientes intolerantes con IFIs	Dosis de "carga" de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg (tres comprimidos de 100 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.

Tabla 13: Dosis de NOXAFIL Suspensión oral

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas (IFIs)	200 mg (5 ml) tres veces al día. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión. En pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (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> .
Tratamiento de Infecciones fúngicas invasivas (IFIs) refractarias / Pacientes intolerantes con IFIs	400 mg (10 ml) dos veces por día <sup>a</sup> En los pacientes que no toleran una comida o un suplemento nutricional, NOXAFIL debe ser administrado a dosis de 200 mg (5 ml) cuatro veces por día. La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Tratamiento de Candidiasis orofaríngea	Una dosis de carga de 100 mg (2,5 ml) BID el primer día, luego 100 mg (2,5 ml) una vez al día durante 13 días.

a: El incremento de la dosis diaria total de suspensión oral superior a 800 mg, no mejorará la exposición al NOXAFIL.

#### Ajuste de la dosis

##### Uso en pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de NOXAFIL Suspensión oral no se ve afectada por una insuficiencia renal. Por lo tanto, no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a severa. No obstante, debido a la variabilidad de la exposición con NOXAFIL terapia oral, los pacientes con insuficiencia renal severa deben ser monitoreados estrechamente ante la aparición de infecciones fúngicas (ver Advertencias y precauciones y Propiedades farmacológicas).

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina < 50 ml/min), que reciben NOXAFIL Solución concentrada para infusión, se prevé que se produzca la acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica (SBECD). Debe evitarse la utilización de NOXAFIL Solución concentrada para infusión en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (clearance creatinina < 50 ml/min), a menos que un análisis riesgo/beneficio justifique el uso de NOXAFIL Solución concentrada para infusión. En estos pacientes se deben monitorear estrechamente los niveles de creatinina sérica y, si ocurre un incremento, debe considerarse el cambio a una terapia de NOXAFIL Suspensión oral (ver Advertencias y precauciones).

#### Uso 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 Propiedades farmacológicas). Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver Propiedades farmacológicas).

#### Uso en pacientes pediátricos (13 – 17 años)

Un total de 11 pacientes de 13 – 17 años de edad fueron tratados con 800 mg/día de NOXAFIL Suspensión oral en un estudio de infecciones fúngicas invasivas (IFIs). Adicionalmente, 12 pacientes de 13 – 17 años recibieron 600 mg/día de NOXAFIL Suspensión oral para la profilaxis de IFIs (estudios C/198-316 y P01899). El perfil de seguridad en estos pacientes < 18 años de edad mostró ser similar al perfil de seguridad observado en adultos. Basado en los datos farmacocinéticos obtenidos a partir de 10 de estos pacientes pediátricos, el perfil farmacocinético mostró ser similar al de los pacientes > 18 años de edad (ver Propiedades farmacológicas).

#### Dosis omitida

En caso de omisión de una dosis, ésta debe ser administrada lo antes posible. Esto ayudará a mantener una cantidad constante del fármaco en la sangre. Sin embargo, si es casi la hora de administrar la siguiente dosis, se sugiere saltar la dosis omitida y continuar con el esquema estipulado.

#### Administración:

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

#### **Reconstitución:**

- Templar el vial refrigerado de NOXAFIL Solución concentrada para infusión hasta que alcance la temperatura ambiente.
- Transferir asépticamente 16,7 ml (300 mg) de NOXAFIL Solución concentrada para infusión a una bolsa intravenosa (o frasco) conteniendo aproximadamente 150 ml de solución dextrosa 5% o solución cloruro de sodio 0,9%.
- 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, una infusión única se puede administrar a través de un catéter venoso periférico. Cuando se administre a través de un catéter venoso periférico, la infusión se debe administrar durante aproximadamente 30 minutos. **Nota: En los ensayos clínicos, las infusiones periféricas múltiples administradas a través de la misma vena no fueron bien toleradas** (ver Advertencias y precauciones, General; Reacciones adversas).

- NOXAFIL Solución concentrada para infusión es una solución de dosis única sin preservantes. Por lo tanto, desde el punto de vista microbiológico, una vez mezclado, el producto debe ser utilizado inmediatamente. En caso de que no se utilice de manera inmediata, la solución puede ser conservada por hasta 24 horas a 2 – 8 °C. Equilibrar a temperatura ambiente. Este medicamento es para uso único y toda la solución que no se utilice debe ser descartada.
- Se recomienda el uso de un filtro en línea de 5 µm o menor cuando se administra la solución de mezcla.

Se realizó un estudio para evaluar la compatibilidad física de NOXAFIL Solución concentrada para infusión con otros productos inyectables y diluyentes utilizados comúnmente por vía intravenosa simulando una infusión Y-site. La compatibilidad se determinó mediante observaciones visuales, medición de partículas y turbidez.

Basado en los resultados de este estudio, NOXAFIL Solución concentrada para infusión se puede infundir al mismo tiempo a través de la misma línea intravenosa (o cánula) con los siguientes fármacos:

Sulfato de amikacina
Caspofungina
Ciprofloxacina
Daptomicina
Dobutamina clorhidrato
Famotidina
Filgrastim
Sulfato de gentamicina
Hidromorfona clorhidrato
Levofloxacina
Lorazepam
Meropenem
Micafungina
Sulfato de morfina
Bitartrato de noradrenalina
Cloruro de potasio
Vancomicina clorhidrato

Cualquier fármaco no listado en la tabla anterior no debe ser coadministrado a través de la misma línea intravenosa (o cánula).

Antes de su administración, los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas, siempre que la solución y el envase lo permitan. Una vez mezclada, 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.

**NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada y NOXAFIL Suspensión oral**

NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada y NOXAFIL Suspensión oral NO se deben usar indistintamente, debido a las diferencias existentes en cuanto a la dosificación de cada formulación. Siga las recomendaciones de dosificación específicas para cada una de estas formulaciones.

NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada y NOXAFIL Suspensión oral se administran únicamente por vía oral.

NOXAFIL comprimidos de liberación modificada está diseñado especialmente para liberar en el intestino delgado. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben triturar, masticar ni romper.

NOXAFIL suspensión oral debe ser bien agitada antes de su uso.

## CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con conocida hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Para un listado completo vea la fórmula. No hay información respecto a sensibilidad cruzada entre NOXAFIL y otros agentes antifúngicos azoles. Debe tenerse cuidado cuando se prescribe NOXAFIL a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.
- Administración concomitante con alcaloides del ergot. NOXAFIL puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot, lo cual puede ocasionar ergotismo (ver Interacciones medicamentosas).
- Administración concomitante de NOXAFIL con ciertos productos metabolizados a través de la vía CYP3A4: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, y quinidina. Aunque no se ha estudiado *in vivo* o *in vitro*, la administración concomitante con los sustratos de CYP3A4 puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos productos medicinales, pudiendo dar lugar a eventos adversos potencialmente graves y/o que ponen en riesgo la vida, como la prolongación del intervalo QT y la aparición de raros casos de torsades de pointes (ver Interacciones medicamentosas).
- Administración concomitante de NOXAFIL e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son metabolizados principalmente por la CYP3A4, dado que el aumento de la concentración plasmática de estas drogas puede producir rabiomíolisis.
- Administración concomitante de NOXAFIL y sirolimus. La administración concomitante de NOXAFIL con sirolimus incrementa las concentraciones plasmáticas de sirolimus aproximadamente 9 veces y puede resultar en un aumento de la toxicidad de sirolimus.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Advertencias y precauciones graves

- Interacciones medicamentosas (ver la sección de contraindicaciones y la sección de interacciones medicamentosas)
- Efectos cardiovasculares – prolongación intervalo QT (ver sección de efectos cardiovasculares a continuación)
- Toxicidad hepática (ver sección hepática a continuación)

### General

**Formulaciones orales:** NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada y NOXAFIL suspensión oral no son intercambiables (ver Posología y forma de administración).

Las concentraciones plasmáticas de posaconazol tras la administración de NOXAFIL comprimidos de liberación modificada son generalmente mayores que aquellas obtenidos con posaconazol suspensión oral. Las concentraciones plasmáticas de posaconazol tras la administración de NOXAFIL comprimidos pueden incrementarse con el tiempo en algunos pacientes. Los datos de seguridad a niveles altos de exposición de posaconazol son limitados (ver Propiedades farmacológicas).

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

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con malabsorción rara de glucosa-galactosa no deben tomar NOXAFIL.

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

### **Carcinogenesis y Mutagenesis**

Los estudios de carcinogenicidad no revelaron riesgos especiales para los seres humanos. Para más información sobre datos de animales, ver la sección de Toxicología.

### **Efectos cardiovasculares**

NOXAFIL se ha asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) de algunos pacientes. La prolongación del intervalo QT puede incrementar el riesgo de padecer una arritmia.

Debido a que la experiencia clínica es limitada, NOXAFIL debe ser administrado con precaución en pacientes con condiciones proarrítmicas potenciales como prolongación del intervalo QTc congénita o adquirida, insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia e isquemia miocárdica aguda. Los desequilibrios electrolíticos, especialmente aquellos que involucran los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser monitoreados y corregidos en caso de ser necesario antes y durante la terapia con NOXAFIL.

Debe tenerse precaución cuando NOXAFIL se utiliza en pacientes que están tomando otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, como los antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, metadona, eritromicina, agentes antiarrítmicos de Clase IA (ejemplo procainamida, quinidina) y Clase III (ejemplo amiodarona, sotalol). Los fármacos metabolizados a través del citocromo P450 isoenzima CYP3A4 pueden verse afectados por los niveles de posaconazol, dando como resultado posibles efectos en el intervalo QT. Estas drogas incluyen tacrolimus, inhibidores de la proteasa del VIH y antibióticos macrólidos (ver Contraindicaciones, Interacciones medicamentosas y Propiedades farmacológicas). Durante el desarrollo clínico hubo un solo caso de torsade de pointes en un paciente que tomó NOXAFIL. Este informe involucró a un paciente gravemente enfermo con múltiples factores de riesgo de confusión.

### **Dependencia/tolerancia**

No existe un potencial de abuso conocido para NOXAFIL.

### **Efectos hematológicos**

Se han reportado casos raros de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica principalmente entre los pacientes que habían estado recibiendo ciclosporina o tacrolimus concomitante para el tratamiento del rechazo del trasplante o de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

### **Efectos hepáticos/biliares/pancreáticos**

**Toxicidad hepática:** En los estudios clínicos, se han observado casos infrecuentes de alteraciones hepáticas (por ejemplo, elevaciones leves a moderadas en los niveles de ALT (alanina aminotransferasa), AST (aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina, bilirrubina total y/o hepatitis clínica) durante el tratamiento con NOXAFIL. Las elevaciones en las pruebas de función hepática generalmente fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento y, en algunos casos, estas pruebas se normalizaron sin necesidad de interrumpir el tratamiento y raramente se requirió la discontinuación de la droga. Raramente, se han notificado casos de alteraciones hepáticas más graves incluyendo colestasis o insuficiencia hepática en pacientes con condiciones médicas subyacentes graves (por ejemplo, malignidad hematológica) durante el tratamiento con NOXAFIL.

**Monitoreo de la función hepática:** Deben realizarse pruebas de función hepática al inicio y durante el transcurso del tratamiento con NOXAFIL. Los pacientes que desarrollan pruebas anormales de la función hepática durante el tratamiento con NOXAFIL deben ser monitoreados ante el desarrollo de una lesión hepática más grave. El manejo del paciente debe incluir la evaluación de laboratorio de la función hepática (particularmente pruebas de función hepática y bilirrubina). Debe considerarse la interrupción del NOXAFIL si se presentan signos y síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de empeoramiento de la enfermedad hepática.

#### Efectos renales

**Insuficiencia renal:** Debido a la variabilidad en la exposición con NOXAFIL terapia oral, los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser estrechamente monitoreados para detectar la aparición de infecciones fúngicas (ver Posología y forma de administración; Propiedades farmacológicas).

No se ha realizado un estudio específico con NOXAFIL Solución concentrada para infusión en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 50 ml/min). Cuando a estos pacientes se les administra NOXAFIL Solución concentrada para infusión, se espera que ocurra la acumulación del vehículo intravenoso (IV) sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica (SBECD). Debe evitarse la utilización de NOXAFIL Solución concentrada para infusión en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (TFGe < 50 ml/min), a menos que un análisis riesgo/beneficio justifique el uso de NOXAFIL Solución concentrada para infusión. En estos pacientes se deben monitorizar estrechamente los niveles de creatinina sérica y, si ocurre un incremento, debe considerarse el cambio a una terapia oral de NOXAFIL.

#### Poblaciones especiales

**Embarazo:** No se dispone de información suficiente acerca del uso de NOXAFIL en mujeres embarazadas. El grado de exposición durante el embarazo en los ensayos clínicos es muy limitado. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En los estudios llevados a cabo en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver Toxicología). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento. No se debe administrar NOXAFIL durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la madre supere ampliamente el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia:** NOXAFIL se excreta en la leche de las ratas durante la lactancia (ver Toxicología). No se ha investigado la excreción de NOXAFIL en la leche materna. NOXAFIL no debe ser utilizado por madres lactantes a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo para el lactante.

**Insuficiencia hepática:** NOXAFIL debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa. Una prolongación en la vida media de eliminación puede dar lugar a un incremento en la exposición.

**Pacientes que toman inmunosupresores:** En estudios clínicos de eficacia se informaron casos de niveles elevados de ciclosporina que dieron lugar a eventos adversos graves raros, incluyendo nefrotoxicidad y leucoencefalopatía, y muerte. Debe realizarse una reducción de la dosis y la monitorización clínica más frecuente de ciclosporina y tacrolimus cuando se inicia el tratamiento con NOXAFIL (ver Interacciones medicamentosas).

**Toxicidad de vincristina:** La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina se ha asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas graves, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética e íleo paralítico. Debe reservarse los antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, para pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, y no tienen opciones de tratamiento antifúngico alternativo (ver Interacciones medicamentosas).

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Interacciones medicamentosas graves

**Drogas contraindicadas:** alcaloides del ergot, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y sirolimus (ver Contraindicaciones).

**Drogas cuya administración concomitante debería evitarse:** cimetidina, rifabutina y fenitoina (ver Tablas 14 y 15).

**Drogas cuya administración concomitante requiere considerar una reducción de la dosis al inicio del tratamiento concomitante y un estrecho monitoreo terapéutico de los niveles de droga durante el tratamiento:** ciclosporina y tacrolimus (ver Tabla 15).

**Drogas cuya administración concomitante requiere considerar una reducción de la dosis y un estrecho monitoreo ante la aparición de eventos adversos durante el tratamiento:** alcaloides de la vinca, midazolam, inhibidores de los canales de calcio (ver Tabla 14).

Las interacciones descritas a continuación aplican a NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada y NOXAFIL Suspensión oral a menos que se especifique lo contrario.

La siguiente información se obtuvo a partir de los datos con NOXAFIL suspensión oral o la formulación inicial de los comprimidos. Todas las interacciones medicamentosas con NOXAFIL Suspensión oral, excepto las que afectan la absorción de posaconazol (a través del pH gástrico y la motilidad) se consideran relevantes también para NOXAFIL Solución concentrada para infusión.

### Descripción general

#### **Efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de NOXAFIL**

NOXAFIL se metaboliza principalmente mediante UDP-glucuronidación (enzimas de fase 2) y es un sustrato para la salida de la p-glicoproteína. Por lo tanto, los inhibidores o los inductores de estas vías de depuración pueden afectar las concentraciones plasmáticas de NOXAFIL. NOXAFIL no tiene ningún metabolito oxidativo circulante principal (mediado por CYP450) y es poco probable que sus concentraciones se vean alteradas por inhibidores de las enzimas CYP450.

#### **Efecto de NOXAFIL en la farmacocinética de otros medicamentos**

NOXAFIL es un fuerte inhibidor del CYP3 A4 y, por lo tanto, los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan a través de esta vía enzimática pueden aumentar cuando se administra con NOXAFIL.

### Interacciones droga-droga

Los fármacos enumerados en las tablas a continuación se basan en informes o estudios de casos de interacción con fármacos o interacciones potenciales debido a la magnitud y gravedad esperadas de la interacción (es decir, aquellas identificadas como contraindicadas).

La mayoría de los estudios de interacción medicamentosa fueron desarrollados con posaconazol suspensión oral o con la formulación inicial de comprimidos, que es 36% menos biodisponible que la suspensión oral. Aunque en algunos estudios de interacción medicamentosa los niveles de exposición al posaconazol fueron inferiores a los observados en la población de pacientes, las interacciones medicamentosas descritas a continuación se consideran relevantes para la suspensión oral de posaconazol y comprimidos de liberación modificada de posaconazol en las dosis recomendadas.

Tabla 14 - Resumen de los efectos de los medicamentos coadministrados con NOXAFIL en voluntarios sanos

Droga coadministrada (mecanismo propuesto de interacción)	Ref.	Dosis/ posología de la droga coadministrada	NOXAFIL Dosis/Posología	Efecto de la biodisponibilidad de NOXAFIL		Recomendaciones
				Cambio en el $C_{max}$ medio (estimación de la relación <sup>a</sup> ; IC de 90% de la estimación de la relación)	Cambio en el AUC <sup>b</sup> medio (estimación de la relación; IC de 90% de la estimación de la relación)	
Rifabutina (inducción UDP-G)	Estudio clínico	300 mg QD <sup>c</sup> x 17 días	200 mg (comp) QD x 10 días	↓ 43% (0,57; 0,43-0,75)	↓ 49% (0,51; 0,37-0,71)	El uso concomitante de NOXAFIL y rifabutina debe evitarse a menos que los beneficios para el paciente superen los riesgos.
Fenitoína (inducción UDP-G)	Estudio clínico	200 mg QD x 10 días	200 mg (comp) QD x 10 días	↓ 41% (0,59; 0,44-0,79)	↓ 50% (0,50; 0,36-0,71)	El uso concomitante de NOXAFIL y fenitoína debe evitarse a menos que los beneficios para el paciente superen los riesgos.
Efavirenz (inducción UDP-G)	Estudio clínico	400 mg QD x 10 y 20 días	400 mg (suspensión oral) BID x 10 y 20 días	↓ 45% (0,55; 0,47-0,66)	↓ 50% (0,50; 0,43-0,60)	El uso concomitante de NOXAFIL y efavirenz debe evitarse a menos que los beneficios para el paciente superen los riesgos.
Fosamprenavir	Estudio clínico	700 mg BID x 10 días	200 mg QD día 1; 200 mg BID día 2; luego 400 mg BID x 8 días	↓ 21% 0,79 (0,71-0,89)	↓ 23% 0,77 (0,68-0,87)	Si se requiere administración concomitante, se recomienda un estrecho

						monitoreo ante la aparición de infecciones fúngicas.
Glipizida	Estudio clínico	10 mg única dosis	400 mg BID susp. oral x 10 días	Glipizida no posee un efecto clínicamente significativo sobre el C <sub>max</sub> y el AUC de posaconazol		No se requiere un ajuste de dosis. Las concentraciones de glucosa disminuyeron en algunos pacientes sanos cuando glipizida fue coadministrado con NOXAFIL. Deben monitorearse las concentraciones de glucosa de acuerdo con el estándar de cuidado para pacientes diabéticos cuando NOXAFIL es coadministrado con glipizida.
<b>Antagonistas de los receptores H2, inhibidores de la bomba de protones (PPIs) y antiácidos</b>						
Antiácidos/antagonistas de los receptores H2 (H2RA)/inhibidores de la bomba de protones (PPI)	Estudio clínico	Dosis única de 20 ml de máxima concentración de Mylanta † líquido; Dosis AM de 150 mg de ranitidina en comprimidos BID; Esomeprazol 40 mg una vez por la mañana QAM x 5 días (día-4 a 1)	400 mg única dosis (4 x 100 mg) de comprimidos de liberación modificada	No se observó un efecto clínicamente significativo cuando los comprimidos de posaconazol son utilizados de manera concomitante con antiácidos, antagonistas de los receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones.		No se requiere un ajuste de dosis de NOXAFIL comprimidos de liberación modificada cuando son coadministrados con antiácidos, antagonistas de los receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones.
Cimetidina (alteración del pH gástrico)	Estudio clínico	400 mg BID <sup>d</sup> x 10 días	200 mg (comp) QD x 10 días <sup>e</sup>	↓ 39% (0.61; 0.53-0.70)	↓ 39% (0.61; 0.54-0.69)	El uso concomitante de NOXAFIL susp oral con antagonistas del receptor H2 debe evitarse en lo posible.
Esomeprazol (incremento del pH gástrico)	Estudio clínico	40 mg diarios (QAM 5 días, día - 4 a 1)	400 mg (susp oral) única dosis	↓ 46% (0.54; 0.43-0.69)	↓ 32% (0.68; 0.57-0.81)	El uso concomitante de NOXAFIL susp oral con inhibidores de la bomba de protones debe evitarse en lo posible.
<b>Agentes de la motilidad gastrointestinal</b>						
Metoclopramida	Estudio	15 mg QID <sup>f</sup>	400 mg dosis	No se observó un efecto clínicamente		No se requiere un ajuste

	clínico	durante 2 días (día -1 y 1)	única (4 x 100 mg) comprimidos	significativo en la farmacocinética de posaconazol cuando los comprimidos de posaconazol fueron administrados de manera concomitante con metoclopramida	de dosis de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada cuando se lo coadministra con metoclopramida
		10 mg TID <sup>g</sup> x 2 días	400 mg (susp oral) dosis única	Metoclopramida, cuando se la coadministra con posaconazol Suspensión oral, disminuye las concentraciones plasmáticas de posaconazol	Se recomienda un monitoreo estrecho ante la aparición de infecciones fúngicas, cuando metoclopramida es coadministrada con NOXAFIL Suspensión oral.
Loperamida	Estudio clínico	4 mg única dosis (dos comprimidos de 2 mg)	400 mg dosis única (susp oral) administrado con un suplemento nutricional	Loperamida no afecta las concentraciones plasmáticas de posaconazol suspensión oral	No se requiere un ajuste en la dosis de NOXAFIL Suspensión oral cuando se la coadministra con loperamida

a: Estimación de la relación = relación del fármaco coadministrado más NOXAFIL y NOXAFIL solo para C<sub>max</sub> o AUC

b: AUC = área bajo la curva de Concentración plasmática en función del tiempo

c: QD = una vez al día

d: BID = dos veces al día

e: El comprimido se refiere a una formulación de un comprimido no comercializado sin polímero

f: QID = cuatro veces al día

g: TID = tres veces al día

**Tabla 15 - Resumen del efecto de NOXAFIL en medicamentos coadministrados en voluntarios sanos y pacientes**

Droga coadministrada (mecanismo propuesto de interacción)	Ref.	Dosis/ posología de la droga coadministrada	NOXAFIL Dosis/Posología	Efecto en la biodisponibilidad de las drogas coadministradas		Recomendaciones
				Cambio en el C <sub>max</sub> medio (estimación de la relación <sup>a</sup> ; 90% IC de la estimación de la relación)	Cambio en el AUC <sup>b</sup> medio (estimación de la relación; 90% IC de la estimación de la relación)	
Ciclosporina (inhibición del CYP3A4 por NOXAFIL)	Estudio clínico	Dosis de mantenimiento estable en pacientes trasplantados	200 mg (comp) QD <sup>c</sup> x 10 días	<p>↑ concentración total de ciclosporina en sangre</p> <p>Se requirió una reducción de la dosis de ciclosporina de hasta 29%</p>		<p>Cuando se inicia el tratamiento con NOXAFIL en pacientes que ya están recibiendo ciclosporina, debe considerarse la reducción de la dosis de ciclosporina (por ej aproximadamente ¾ de la dosis actual). Los niveles</p>

						sanguíneos de ciclosporina deben ser estrechamente monitoreados durante la coadministración, y al suspender el tratamiento con NOXAFIL, la dosis de ciclosporina debe ajustarse según sea necesario
Tacrolimus (inhibición del CYP3A4 por NOXAFIL)	Estudio clínico	0,05 mg/kg única dosis vía oral	400 mg (susp oral) BID <sup>a</sup> x 7 días	↑ 121% (2,21; 2,01-2,42)	↑ 358% (4,58; 4,03-5,19)	Quando se inicia el tratamiento con NOXAFIL en pacientes que ya están recibiendo tacrolimus, debe considerarse la reducción de la dosis de tacrolimus (por ej aproximadamente 1/3 de la dosis actual). Los niveles sanguíneos de tacrolimus deben ser estrechamente monitoreados durante la coadministración, y al suspender el tratamiento con NOXAFIL, y la dosis de tacrolimus debe ajustarse según sea necesario
Rifabutina (inhibición del CYP3A4 por NOXAFIL)	Estudio clínico	300 mg QD x 17 días	200 mg (comp) QD x 10 días	↑ 31% (1,31; 1,10-1,57)	↑ 72% (1,72; 1,51-1,95)	Debe evitarse el uso concomitante de NOXAFIL con rifabutina a menos que el beneficio para el paciente supere los riesgos. En caso de ser coadministrados, se recomienda cuidadoso monitoreo de los niveles en sangre totales y los efectos adversos asociados al incremento de los niveles de rifabutina (ejemplo, uveítis)
Midazolam (inhibición del	Estudio clínico	0,4 mg dosis única IV <sup>e</sup>	200 mg (susp oral) BID x 7 días	↑ 30% (1,3; 1,13-1,48)	↑ 362% (4,62; 4,02-5,3)	Se recomienda considerar los ajustes de dosis de

CYP3A4 por NOXAFIL)		0,4 mg dosis única IV <sup>e</sup> 2 mg dosis única oral 2 mg dosis única oral	400 mg (susp oral) BID x 7 días 200 mg (susp oral) QD x 7 días 400 mg (susp oral) BID x 7 días	↑62% (1,62; 1,41-1,86) ↑ 169% (2,69; 2,46-2,93) ↑ 138% (2,38; 2,13-2,66)	↑ 524% (6,24; 5,43-7,16) ↑ 470% (5,70; 4,82-6,74) ↑ 397% (4,97; 4,46-5,54)	benzodiazepinas, metabolizados por CYP3A4, durante la coadministración con NOXAFIL.
Fenitoína (inhibición del CYP3A4 por NOXAFIL)	Estudio clínico	200 mg QD PO <sup>f</sup> x 10 días	200 mg (comp) QD x 10 días	↑ 16% (1,16; 0,85-1,57)	↑ 16% (1,16; 0,84-1,59)	El uso concomitante de NOXAFIL con fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo. En caso de ser coadministrados, se recomienda un monitoreo frecuente de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y considerar una reducción de la dosis de fenitoína de ser necesario.
Alcaloides del ergot	Teórico	NA, teórico		El posaconazol puede incrementar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina) lo que puede conducir a ergotismo		La coadministración de NOXAFIL y los alcaloides del ergot está contraindicada (ver Contraindicaciones)
Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimizida, quinidina	Teórico	NA, teórico		La coadministración de posaconazol suspensión oral con ciertas drogas como cisaprida, pimizida y quinidina, metabolizados mediante la vía CYP3A4 puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos productos medicinales, dando lugar a eventos adversos potencialmente graves y/o riesgosos para la vida (prolongación del intervalo QT y casos raros de torsades de pointes)		La coadministración de estos fármacos con NOXAFIL está contraindicada (ver Contraindicaciones)
Sirolimus	Estudio clínico	2 mg única dosis	400 mg (susp oral) BID x 16 días	↑ 572% (6,72; 5,62-8,03)	↑ 788% (8,88; 7,26-10,9)	La coadministración de sirolimus y NOXAFIL está contraindicada (ver Contraindicaciones)
Alcaloides de la vinca	Teórico	NA, teórico		La mayoría de los alcaloides de la vinca (ejemplo vincristina y vinblastina) son sustratos del CYP3A4. La coadministración de antifúngicos azoles, incluyendo el posaconazol, con vincristina está asociada con eventos adversos graves (ver		Reservar el uso de antifúngicos azoles, incluyendo posaconazol, para pacientes que se encuentran recibiendo

				Advertencias y precauciones). El posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca (ej vincristina y vinblastina) lo que puede conducir a neurotoxicidad y otros eventos adversos graves.		alcaloides de la vinca, incluyendo vincristina, y que no poseen opciones de tratamiento alternativas.
Simvastatina (inhibidor de la HMG-CoA reductasa metabolizado a través del CYP3A4)	Estudio clínico	40 mg dosis única	50, 100 y 200 mg (susp oral) QD x 13 días	↑ C <sub>max</sub> en promedio de 7,4 a 11,4 veces	↑ AUC en promedio de 5,7 a 10,6 veces	Un incremento en las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede estar asociado con rabdomiólisis. La coadministración de NOXAFIL e inhibidores de la HMG-CoA metabolizados principalmente por CYP3A4 está contraindicada (ver Contraindicaciones).
Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Indinavir	Estudio clínico	En pacientes infectados con VIH, a dosis estables de AZT (300 mg BID o 200 mg cada 8 hs), 3TC (150 mg BID), y/o indinavir (800 mg cada 8 hs)	200 mg (comp) QD <sup>c</sup> x 10 días	El Posaconazol no tiene un efecto clínicamente significativo en la C <sub>max</sub> y el AUC de estos fármacos		No se requiere ajuste de dosis.
Atazanavir	Estudio clínico	300 QD x 14 días	400 mg (susp oral) BID x 7 días	↑ 155% (2,55; 1,89-3,45)	↑ 268% (3,68; 2,89-4,70)	Durante la coadministración con NOXAFIL, se recomienda un frecuente monitoreo de los eventos adversos y toxicidad relacionada con los agentes antivirales sustratos de CYP3A4.
Atazanavir/ritonavir régimen potenciado		300 mg/100 mg QD x 14 días	400 mg (susp oral) BID x 7 días	↑ 53% (1,53; 1,13-2,07)	↑ 146% (2,46; 1,93-3,13)	
Bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través de CYP3A4	Teórico	NA, teórico		La coadministración de posaconazol con bloqueadores de canales de calcio metabolizados por CYP3A4 puede resultar en interacciones medicamentosas significativas.		Durante la coadministración con NOXAFIL, se recomienda un frecuente monitoreo de los eventos adversos y toxicidad relacionada con los bloqueadores de canales de calcio. Puede ser requerido un ajuste de dosis de los bloqueadores de canales de calcio.

Digoxina	teórico	NA, teórico	El posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de digoxina	La coadministración de otros azones con digoxina se ha asociado con incrementos en los niveles de digoxina. Por lo tanto, NOXAFIL puede incrementar las concentraciones plasmáticas de digoxina; los niveles de digoxina deben ser monitoreados cuando se inicie o discontinue el tratamiento con posaconazol.
----------	---------	-------------	--	--

a: Estimación de la relación = relación del fármaco coadministrado más posaconazol y posaconazol solo para  $C_{max}$  o AUC

b: AUC = área bajo la curva de Concentración plasmática en función del tiempo

c: QD = una vez al día

d: BID = dos veces al día

e: IV = intravenosa

f: PO = vía oral

### Interacciones droga-alimento

**Tabla 16 - Interacciones medicamentosas-alimentarias establecidas o potenciales**

Alimento	Ref	Efecto	Comentario clínico
Cafeína	Estudio clínico	No se observó un efecto clínico significativo.	No se requiere ajuste de dosis
Alimento o suplemento nutricional	Estudio clínico	<p>NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada cuando se administra en ayunas como dosis única tiene una biodisponibilidad relativa comparable o mayor que NOXAFIL Suspensión oral administrado con una comida rica en grasa como una dosis única.</p> <p>El AUC de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada es aproximadamente 50% mayor cuando se lo administra con una comida alta en grasas (aprox 50 g de grasa) en relación a su administración en ayunas en sujetos sanos.</p> <p>El AUC de NOXAFIL Suspensión oral es aproximadamente 4 veces mayor cuando se lo administra con una comida alta en grasas (aprox 50 g grasa) y aproximadamente 2,6 veces mayor que cuando se lo administra con una comida sin grasas o un suplemento nutricional (14 g grasa) en relación a su administración en ayunas.</p>	<p>NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada se pueden tomar con o sin alimentos. El efecto de los alimentos no se considera clínicamente significativo. No es necesario ajustar la dosis de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada (ver Propiedades farmacológicas).</p> <p>Cada dosis de NOXAFIL Suspensión oral debe ser administrada con un alimentos o un suplemento nutricional (ver Posología y forma de administración).</p>

**Interacciones droga-productos herbarios**

No se han estudiado las interacciones con los productos herbarios.

**Interacciones droga-pruebas de laboratorio**

No se han estudiado las interacciones con las pruebas de laboratorio.

**TOXICOLOGÍA****Toxicidad aguda**

La dosis máxima no letal para una dosis oral única de posaconazol fue superior a 1500 mg/kg en ratones, superior a 4000 mg/kg en ratas y superior a 2000 mg/kg en perros.

**Toxicidad a largo plazo**

Se realizaron estudios de toxicidad en dosis repetidas de posaconazol en ratones durante un máximo de tres meses, en ratas hasta seis meses y en perros y monos hasta un año.

El posaconazol causa varios efectos toxicológicos que ocurren con otras sustancias antifúngicas de la clase de azoles, es decir, hiperplasia de las glándulas suprarrenales (ratones, ratas y perros), fosfolipidosis de tejidos pulmonares y linfoides (todas las especies), coagulación intravascular diseminada (sólo perros); adelgazamiento óseo/fracturas (ratas solamente), adenomas hepatocelulares (sólo ratones), hallazgos secundarios a la interrupción de la esteroidogénesis y toxicidad fetal (ratas y conejos). Otros hallazgos no informados previamente con otros agentes antifúngicos comercializados incluyen fosfolipidosis neuronal en perros y aumento de la excreción urinaria de calcio en perros y ratas.

En un estudio de doce meses en perros con dosis de posaconazol de hasta 30 mg/kg, la fosfolipidosis neuronal ocurrió después de aproximadamente tres meses de la dosificación, no progresó en gravedad en el tiempo y estuvo presente al final de un período de tres meses después de la dosis.

No hubo cambios neurológicos o degenerativos en las neuronas afectadas ni cambios funcionales en los perros afectados. No hubo neurotoxicidad relacionada con posaconazol ni hallazgos neuropatológicos en monos cuando se administraron dosis diarias de 180 mg/kg durante doce meses.

**Toxicidad reproductiva**

No hubo efecto sobre la fertilidad en ratas macho dosificadas hasta una dosis alta de 180 mg/kg. No hubo efecto sobre la fertilidad en ratas hembras hasta una dosis alta de 45 mg/kg.

En un estudio de desarrollo embrionario-fetal en ratas, no hubo efectos relacionados con posaconazol sobre la tasa de embarazo y el número de cuerpos lúteos, implantaciones y reabsorciones. A una dosis de 27 mg/kg, se produjeron variaciones óseas y malformaciones. Para los efectos maternos y fetales en ratas la dosis sin efecto fue de 9 mg/kg.

En un estudio de desarrollo embrionario-fetal en conejos con dosis de 20, 40 y 80 mg/kg, no hubo efectos relacionados con el posaconazol sobre la tasa de embarazo y el número de cuerpos lúteos e implantaciones. En los conejos dosificados con 40 y 80 mg/kg, hubo incrementos en las reabsorciones y las variaciones del esqueleto. En un estudio de desarrollo perinatal y postnatal en ratas a dosis de 6, 18 o 36 mg/kg, no hubo efectos relacionados con posaconazol en los diversos indicadores de desarrollo físico y funcional, así como respuestas de comportamiento, en los cachorros F1.

**Mutagenicidad**

El posaconazol se evaluó en estudios de mutagenicidad bacteriana, linfocito de sangre periférica humana, ovario de hámster chino y micronúcleo de ratón. El posaconazol no mostró ningún potencial genotóxico.

**Carcinogenicidad**

No se registraron neoplasias relacionadas con la droga en ratas o ratones tratados con posaconazol durante dos años a dosis por debajo de la dosis máxima tolerada. En un estudio de carcinogenicidad de dos años, las ratas recibieron posaconazol por vía oral a dosis de hasta 20 mg/kg (hembras), o 30 mg/kg (machos). Estas dosis son equivalentes a 3,9 o 3,5 veces la exposición alcanzada con 400 mg BID, respectivamente, basado en el AUC en estado estacionario en voluntarios sanos que recibieron una comida rica en grasas (régimen de 400 mg BID). En el estudio con ratones, estos fueron tratados a dosis orales de hasta 60 mg/kg/día o 4,8 veces la exposición alcanzada con un régimen de 400 mg BID.

**Tolerancia local**

Los estudios para evaluar la tolerancia local de posaconazol indicaron un bajo potencial de toxicidad dérmica aguda y ningún potencial de irritación o sensibilización.

**Estudios de inmunotoxicidad**

Una serie de estudios de inmunotoxicología en ratones indican cambios mínimos en la función inmunitaria (disminución de la respuesta celular para formar anticuerpos y aumento de la actividad de células NK) y cambios mínimos en las poblaciones de linfocitos, células NK y monocitos en sangre y/o bazo en los grupos a 30 y 90 mg/kg después de uno y tres meses de la dosificación. El NEL para estos cambios fue de 10 mg/kg. Los cambios en los parámetros del sistema inmune en los estudios de inmunotoxicidad fueron mínimos y reversibles, lo que indica que la administración de posaconazol no tuvo un efecto permanente sobre la función del sistema inmune.

**REACCIONES ADVERSAS****Generalidades de las reacciones adversas****NOXAFIL Solución concentrada para infusión**

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

Se ha evaluado la seguridad de NOXAFIL Solución concentrada para infusión en 268 pacientes en un estudio clínico.

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

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

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

#### **NOXAFIL comprimidos de liberación modificada**

La seguridad de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada ha sido evaluada en 230 pacientes enrolados en el estudio clínico pivotal. Los pacientes fueron enrolados en un ensayo farmacocinético y de seguridad no comparativo de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada cuando se administraba como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes, entre las que se encontraban neoplasia maligna hematológica, neutropenia post-quimioterapia, enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y afecciones posteriores a TCMH. El tratamiento con posaconazol se administró durante una mediana de 28 días. Veinte pacientes recibieron una dosis diaria de 200 mg y 210 pacientes recibieron una dosis diaria de 300 mg (después de una administración dos veces al día (BID) el día 1 en cada cohorte).

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

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

#### **NOXAFIL Suspensión oral**

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

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

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

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

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

**Estudio 1 con Solución concentrada para infusión**

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

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

Reacciones adversas	NOXAFIL Solución concentrada para infusión Fase de tratamiento n=237 (%) <sup>a</sup>	Posaconazol Solución concentrada para infusión Fase de tratamiento o Fase subsecuente al tratamiento con Suspensión oral n=237(%) <sup>b</sup>
<b>Sujetos que reportaron cualquier reacción adversa</b>	220 (93)	235 (99)
<b>Sistema sanguíneo y linfático</b>		
Anemia	16 (17)	23 (10)
Neutropenia febril	44 (19)	54 (23)
Trombocitopenia	17 (7)	25 (11)
<b>Gastrointestinal</b>		
Dolor abdominal superior	15 (6)	25 (11)
Dolor abdominal	30 (13)	41 (17)
Constipación	18 (8)	31 (13)
Diarrea	75 (32)	93 (39)
Nauseas	46 (19)	70 (30)
Vómitos	29 (12)	45 (19)
<b>Condiciones generales y del sitio de administración</b>		
Escalofríos	28 (12)	38 (16)
Edema periférico	28 (12)	35 (15)
Fatiga	19 (8)	24 (10)
Inflamación de la mucosa	37 (16)	44 (19)
Pirexia	49 (21)	73 (31)
<b>Metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	23 (10)	29 (12)
Hipopotasemia	51 (22)	67 (28)
Hipomagnesemia	25 (11)	30 (13)
<b>Sistema nervioso</b>		
Cefalea	33 (14)	49 (21)
<b>Sistema respiratorio, torácico y del mediastino</b>		
Tos	21 (9)	31 (13)

Disnea	16 (7)	24 (10)
Epistaxis	34 (14)	40 (17)
<b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>		
Petequias	20 (8)	24 (10)
Rash	35 (15)	56 (24)
<b>Vasculares</b>		
Hipertensión	20 (8)	26 (11)

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

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

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

#### Estudio P05615

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

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

Reacciones adversas	NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada (300 mg) N= 210 (%)
<b>Cardiovascular</b>	
Bradicardia sinusal	2(1)
<b>Gastrointestinal</b>	
Malestar abdominal	2 (1)
Distensión abdominal	3 (1)
Dolor abdominal	9 (4)
Dolor abdominal superior	5 (2)
Constipación	3 (1)
Diarrea	16 (8)
Sequedad de boca	2 (1)
Dispepsia	5 (2)
Flatulencia	4 (2)
Gastritis	2 (1)
Náuseas	23 (11)
Vómitos	9 (4)
<b>Condiciones generales y del sitio de administración</b>	
Interacciones medicamentosas	2 (1)
Pirexia	2 (1)

<b>Metabolismo y nutrición</b>	
Disminución del apetito	2 (1)
Hipocalcemia	3 (1)
Hipopotasemia	6 (3)
Hipomagnesemia	3 (1)
Hipofosfatemia	5 (2)
<b>Tejido conectivo y musculoesquelético</b>	
Dolor en las extremidades	2 (1)
<b>Sistema nervioso</b>	
Cefalea	2 (1)
<b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>	
Prurito	2 (1)
Rash	5 (2)
Rash macular	2 (1)
Rash maculopapular	2 (1)
Rash prurítico	2 (1)
<b>Investigación</b>	
Aumento de la alanina aminotransferasa	9 (4)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	8 (4)
Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea	3 (1)
Aumento de la bilirrubina sanguínea	3 (1)
Aumento de la creatinina sanguínea	3 (1)
Intervalo QT prolongado en el ECG	2 (1)
Aumento de las enzimas hepáticas	2 (1)
Test anormal de la función hepática	5 (2)

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

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

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

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

Tabla 19 - Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con NOXAFIL Suspensión oral, fluconazol e itraconazol reportadas con una incidencia  $\geq 1\%$  para los estudios de profilaxis C/98-316 y P01899

Reacción adversa	NOXAFIL N= 605 (%)	Fluconazol N= 539 (%)	Itraconazol N=58 (%)
<b>Sistema sanguíneo y linfático</b>			
Anemia	5 (1)	2 (< 1)	0
Trombocitopenia	4 (1)	3 (1)	0
<b>Cardiovascular</b>			
Prolongación del intervalo QT/QTc	14 (2)	6 (1)	4 (7)
Hipertensión	3 (< 1)	5 (1)	0
Taquicardia	4 (1)	1 (< 1)	0
Bradicardia	1 (< 1)	0	2 (3)
Vasculitis	0	0	1 (2)
<b>Visión</b>			
Visión borrosa	3 (< 1)	6 (1)	0
<b>Gastrointestinal</b>			
Náuseas	44 (7)	45 (8)	8 (14)
Vómitos	27 (4)	29 (5)	6 (10)
Diarrea	28 (5)	24 (4)	9 (16)
Dolor abdominal	13 (2)	15 (3)	1 (2)
Constipación	4 (1)	12 (2)	0
Dispepsia	8 (1)	9 (2)	0
Heces blandas	1 (< 1)	5 (1)	0
Distensión abdominal	4 (1)	2 (< 1)	0
Gastritis	2 (< 1)	3 (1)	0
Náuseas agravadas	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (3)
Sequedad de boca	3 (< 1)	1 (< 1)	1 (2)
Mucositis no especificada	7 (1)	0	0
Estomatitis aftosa	1 (< 1)	0	1 (2)
Desorden gástrico	0	0	1 (2)
Dolor rectal	0	0	1 (2)
<b>Condiciones generales y del sitio de administración</b>			
Fatiga	7 (1)	7 (1)	0
Debilidad	3 (< 1)	5 (1)	0
Astenia	2 (< 1)	3 (1)	0
Fiebre	2 (< 1)	3 (1)	0
<b>Hepatobiliares</b>			
Bilirrubinemia	15 (2)	10 (2)	3 (5)

Aumento de las enzimas hepáticas	15 (2)	10 (2)	0
Aumento de ALT (SGPT)	16 (3)	8 (1)	1 (2)
Aumento de la gammaglutamil transferasa (GGT)	14 (2)	8 (1)	1 (2)
Aumento de AST (SGOT)	14 (2)	7 (1)	1 (2)
Función hepática anormal	2 (< 1)	5 (1)	0
Ictericia	5 (1)	2 (< 1)	0
Daño hepatocelular	5 (1)	0	0
<b>Inmunes</b>			
Reacción alérgica	3 (< 1)	3 (1)	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>			
Hipopotasemia	11 (2)	6 (1)	1 (2)
Anorexia	6 (1)	8 (1)	1 (2)
Hipomagnesemia	2 (< 1)	6 (1)	0
Hiperpotasemia	2 (< 1)	4 (1)	0
Disminución de peso	1 (< 1)	4 (1)	0
Hiperglucemia	2 (< 1)	3 (1)	0
Aumento de peso	1 (< 1)	0	1 (2)
<b>Tejido conectivo y musculoesquelético</b>			
Mialgia	2 (< 1)	3 (1)	0
<b>Sistema nervioso</b>			
Cefalea	8 (1)	8 (1)	1 (2)
Mareos	4 (1)	7 (1)	0
Alteración del gusto	3 (< 1)	7 (1)	1 (2)
Temblor	4 (1)	6 (1)	0
Parestesia	5 (1)	3 (1)	0
Somnolencia	2 (< 1)	3 (1)	0
Síncope	2 (< 1)	0	1 (2)
<b>Sistema urinario y renal</b>			
Aumento de la creatinina sérica	6 (1)	5 (1)	0
Disminución del clearance de creatinina	2 (< 1)	4 (1)	0
Insuficiencia renal	1 (< 1)	4 (1)	0
Función renal anormal	2 (< 1)	3 (1)	0
<b>Sistema respiratorio, torácico y del mediastino</b>			
Tos	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (2)
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>			
Rash	12 (2)	10 (2)	1 (2)
Prurito	4 (1)	5 (1)	0

Rash prurítico	3 (< 1)	5 (1)	0
Rash maculopapular	5 (1)	2 (< 1)	0
Aumento del sudor	1 (< 1)	0	1 (2)
Celulitis	0	0	1 (2)
<b>Investigación</b>			
Aumento de la fosfatasa alcalina	6 (1)	6 (1)	1 (2)
Alteración del nivel de la droga	5 (1)	2 (< 1)	0
Aumento de HDL	5 (1)	0	0

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

#### Estudios P01893 and P00041

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

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

#### Estudios C/196-209, C/197-331, C/197-330 y P00298

El estudio C/196-209 fue un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego de cuatro diferentes niveles de dosis de NOXAFIL en comparación con fluconazol para el tratamiento de pacientes infectados por VIH con OPC susceptible a azoles. Los pacientes fueron tratados con NOXAFIL cápsulas 400 mg dos veces al día (BID) durante 1 día, seguido de 50 mg, 100 mg, 200 mg, o 400 mg QD durante 13 días, o con fluconazol 200 mg QD durante 1 día, seguido de 100 mg QD para 13 días. En este estudio, 379 pacientes recibieron tratamiento con NOXAFIL y 90 pacientes recibieron terapia con fluconazol.

El estudio C/ 197-331 fue un estudio controlado, aleatorizado, cegado para el evaluador, realizado con pacientes infectados por VIH con OPC susceptible a azoles. Los pacientes fueron tratados con NOXAFIL o fluconazol suspensión oral (ambos NOXAFIL y fluconazol fueron administrados de la siguiente manera: 100 mg BID durante 1 día seguido de 100 mg QD durante 13 días). En este estudio, 182 pacientes recibieron tratamiento con NOXAFIL y 184 pacientes recibieron tratamiento con fluconazol.

El estudio C/197-330 fue un estudio abierto y no comparativo realizado con 199 pacientes infectados por el VIH con OPC resistente a azoles tratados con uno de los dos regímenes de NOXAFIL Suspensión oral: 400 mg BID durante 3 días, seguido de 400 mg QD durante 25 días con una opción de tratamiento adicional durante un período de mantenimiento de 3 meses, o 400 mg BID durante 28 días.

El estudio P00298 fue un estudio abierto, no comparativo, de seguridad a largo plazo en 100 pacientes infectados por el VIH con OPC resistente a azoles tratados con NOXAFIL 400 mg BID hasta 15 meses. Un total de 60 de estos pacientes habían sido tratados previamente en el estudio C/197-330 y 1 paciente había sido tratado previamente en el estudio P00041.

**Tabla 20 - Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los sujetos tratados con NOXAFIL Suspensión oral (divididos en subgrupos de: Trasplante de Médula Ósea [TMO], no TMO, OPC no refractario y OPC refractario) organizadas por sistemas corporales reportadas con una incidencia  $\geq 2\%$  (Estudios de rFI (P01893 y P00041) y estudios de OPC (C/196 - 209, C/197 - 331, C/197 - 330 y P00298))**

Reacción adversa	Estudios rFI (P01893 y P00041)		Estudios OPC (C/196-209, C/197-331, C/197-330 and P00298)		
	NOXAFIL		OPC no refractario		OPC refractario
	TMO N=124 (%)	No TMO N=304 (%)	NOXAFIL N=557 (%)	Fluconazole N=262 (%)	NOXAFIL N=239 (%)
<b>Sangre y sistema linfático</b>					
Neutropenia	0	0	10 (2)	4 (2)	20 (8)
Anemia	0	4 (1)	2 (< 1)	0	6 (3)
Trombocitopenia	0	2 (1)	3 (1)	0	4 (2)
<b>Cardiovascular</b>					
Prolongación de QT/QTc	0	6 (2)	0	0	0
<b>Gastrointestinal</b>					
Náuseas	10 (8)	25 (8)	27 (5)	18 (7)	20 (8)
Diarrea	3 (2)	12 (4)	19 (3)	13 (5)	26 (11)
Vómitos	7 (6)	18 (6)	20 (4)	4 (2)	16 (7)
Dolor abdominal	3 (2)	15 (5)	10 (2)	8 (3)	12 (5)
Sequedad de boca	0	6 (2)	7 (1)	6 (2)	5 (2)
Flatulencia	0	3 (1)	6 (1)	0	11(5)
<b>Generales y del sitio de administración</b>					
Fatiga	4 (3)	3 (1)	8 (1)	5 (2)	7 (3)
Astenia	1 (1)	3 (1)	4 (1)	2 (1)	6 (3)
Fiebre	1 (1)	2 (1)	10 (2)	1 (< 1)	6 (3)
<b>Hepatobiliares</b>					
Aumento de ALT (SGPT)	2 (2)	9 (3)	4 (1)	3 (1)	3(1)
Aumento de AST (SGOT)	1 (1)	8 (3)	5 (1)	2 (1)	1 (< 1)

Aumento de las enzimas hepáticas	2 (2)	5 (2)	1 (< 1)	0	5 (2)
Función hepática anormal	1 (1)	2 (1)	3 (1)	4 (2)	0
<b>Nutrición y metabolismo</b>					
Anorexia	2 (2)	6 (2)	6 (1)	1 (< 1)	7 (3)
<b>Sistema musculoesquelético</b>					
Mialgia	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	4 (2)
<b>Sistema nervioso</b>					
Cefalea	3 (2)	17 (6)	16 (3)	5 (2)	18 (8)
Mareos	1 (1)	6 (2)	9 (2)	5 (2)	8 (3)
Somnolencia	0	3 (1)	4 (1)	5 (2)	3 (1)
Parestesia	1 (1)	5 (2)	3 (1)	2 (1)	2 (1)
Convulsiones	2 (2)	0	0	0	2 (1)
<b>Psiquiátrico</b>					
Insomnio	0	0	3 (1)	0	6 (3)
<b>Sistema urinario y renal</b>					
Aumento de la creatinina sérica	0	5 (2)	2 (< 1)	0	2 (1)
<b>Sistema reproductivo y mamas</b>					
Desorden menstrual	0	2 (2)	0	0	0
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>					
Rash	2 (2)	8 (3)	8 (1)	4 (2)	10 (4)
Prurito	1 (1)	3 (1)	6 (1)	2 (1)	5 (2)
<b>Investigaciones</b>					
Aumento de la fosfatasa alcalina	1 (1)	5 (2)	3 (1)	3 (1)	5 (2)
Alteración del nivel de la droga	2 (2)	5 (2)	0	0	0

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Sistema urinario y renal:** Orina anormal, albuminuria, aumento del BUN, disuria, hematuria, trastorno de la micción, frecuencia de micción, nefritis intersticial, nocturia, cálculos renales, falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal agravada, obstrucción del tracto urinario NOS.

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

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

**Procedimientos médicos y quirúrgicos:** cardioversión.

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

### Hallazgos químicos clínicos

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

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

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

### Reacciones adversas postmarketing

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

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

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Farmacocinética y seguridad de NOXAFIL Solución concentrada para infusión en pacientes

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

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

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

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

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

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

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

### **Farmacocinética y seguridad de los posaconazol Comprimidos de liberación modificada en pacientes**

#### **Estudio P05615**

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

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

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

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

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

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

### Farmacocinética y seguridad de posaconazol Suspensión oral en pacientes

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

Se realizaron dos grandes estudios controlados aleatorizados utilizando posaconazol suspensión oral como profilaxis para la prevención de IFIs entre los pacientes de alto riesgo.

#### Demografía del estudio y diseño del ensayo

Tabla 21 – Resumen de la demografía de los pacientes y el diseño del ensayo para el estudio P01899

Estudio#	Diseño del estudio	Dosis, vía de administración y duración	Sujetos del estudio (n=número aleatorizado [tratados])	Edad promedio (rango)	Género
P01899	Ciego para el evaluador; activo - control	<u>Dosis:</u> Posaconazol: 200 mg TID <sup>a</sup> Fluconazol: 400 mg QD <sup>b</sup> o Itraconazol: 200 mg BID <sup>c</sup>  <u>Vía de administración:</u> oral  <u>Duración:</u> hasta 84 días	N= 602 [589]  Posaconazol: 304 [297]  FLU/ITZ: 298 [292]	Posaconazol 49 (13-82)  FLU/ITZ 50 (13-81)	Posaconazol Hombres 158 Mujeres 146  FLU/ITZ Hombres: 160 Mujeres: 138

a: TID = Tres veces al día

b: QD = una vez al día

c: BID = dos veces al día

FLU: fluconazol, ITZ: itraconazol

El estudio P01899 fue un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador, que comparó posaconazol suspensión oral (200 mg TID) con fluconazol suspensión (400 mg QD) o itraconazol solución oral (200 mg BID) como profilaxis contra IFIs en pacientes neutropénicos que recibían quimioterapia citotóxica para LMA o SMD. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de las IFIs probadas/probables determinadas por un panel de expertos externos independientes y cegados durante el período de tratamiento. Un criterio

de valoración secundario clave fue la incidencia de las IFIs probadas/probables a los 100 días después de la aleatorización. La duración promedio del tratamiento fue comparable entre los dos grupos (29 días para posaconazol y 25 días para fluconazol/itraconazol).

**Tabla 22 - Resumen de la demografía de los pacientes y el diseño del ensayo para el estudio pivotal C/I98-316**

Estudio #	Diseño del estudio	Dosis, vía de administración y duración	Sujetos del estudio (n=número aleatorizado [tratados])	Edad promedio (rango)	Género
C/I98-316	Doble ciego; control activo	<p><u>Dosis:</u></p> <p>Posaconazol: 200 mg TID<sup>a</sup></p> <p>Fluconazol: 400 mg QD<sup>b</sup></p> <p><u>Vía de administración:</u></p> <p>oral</p> <p><u>Duración:</u></p> <p>hasta 16 semanas</p>	<p>N= 600 [579]</p> <p>Posaconazol: 301 [291]</p> <p>Fluconazol: 299 [288]</p>	<p>Posaconazol 42,2 años (13-72 años)</p> <p>Fluconazol 40,4 años (13-70 años)</p>	<p>Posaconazol Hombres: 203 Mujeres: 98</p> <p>Fluconazol Hombres: 187 Mujeres: 112</p>

a: TID = tres veces al día

b: QD = una vez al día

El estudio C/I98-316 fue un estudio randomizado, doble ciego que comparaba posaconazol suspensión oral (200 TID) con fluconazol cápsulas (400 mg QD) en la profilaxis contra IFIs en receptores TCMH alógenicos con EICH. El criterio de valoración primario de la eficacia fue la incidencia de las IFIs probadas/probables a las 16 semanas después de la aleatorización, según lo determinado por un panel de expertos externos independientes y cegados. Un criterio de valoración secundario clave fue la incidencia de IFIs probadas/probables durante el período de tratamiento (primera dosis hasta la última dosis de la medicación del estudio + 7 días). La duración media del tratamiento fue comparable entre los dos grupos (80 días para posaconazol y 77 días para fluconazol).

## Resultados del estudio

### Profilaxis de IFIs

En ambos estudios de profilaxis, la aspergilosis fue la infección fúngica más común. Hubo significativamente menos infecciones por *Aspergillus* en pacientes que recibieron profilaxis con posaconazol en comparación con los pacientes de control que recibieron fluconazol o itraconazol. Ver las Tablas 6 y 7 para los resultados observados en ambos estudios.

**Tabla 23 – Resultados del estudio clínico C/I98-316 en profilaxis de IFIs**

Estudio C/I 98316	Posaconazol	Fluconazol	p-Valor
<b>Proporción (%) de pacientes con IFIs probadas/probables</b>			
<b>Durante el tratamiento</b>			
Todas las IFIs	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038

<i>Aspergillus</i>	3 (1)	17 (6)	0,0013
<i>Candida</i>	1 (< 1)	3 (1)	
Otros	3 (1)	2 (< 1)	
<b>Periodo de tiempo establecido</b>			
Todas las IFIs	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740
<i>Aspergillus</i>	7 (2)	21 (7)	0,0059
<i>Candida</i>	4 (1)	4 (1)	
Other	5 (2)	2 (< 1)	

Tabla 24 - Resultados del estudio clínico P01899 en profilaxis de IFIs

Estudio P01899	Posaconazol Suspensión oral	Fluconazol o itraconazol	Fluconazol	Itraconazol	p-Valor
<b>Proporción (%) de pacientes con IFIs probadas/probables</b>					
<b>Periodo de tratamiento</b>					
Todas las IFIs	7/304 (2)	25/298 (8)	19/240 (8)	6/58 (10)	< 0,001
<i>Aspergillus</i>	2 (1)	20 (7)	15 (6)	5 (9)	< 0,001
<i>Candida</i>	3 (1)	2 (1)	2 (1)	0	
Other	2 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)	
<b>Periodo de tiempo establecido</b>					
Todas las IFIs	14/304 (5)	33/298 (11)	26/240 (11)	7/58 (12)	
<i>Aspergillus</i>	4 (1)	26 (9)	20 (8)	6 (10)	
<i>Candida</i>	8 (3)	4 (1)	4 (2)	0	
Other	2 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)	

En el estudio P01899, se observó una disminución significativa en la mortalidad (por todas las causas) a favor del posaconazol [posaconazol 49/304 (16%) vs. fluconazol/itraconazol 67/298 (22%) P = 0,048]. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia hasta el día 100 después de la aleatorización, fue significativamente mayor para los receptores de posaconazol; este beneficio de 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 C/198-316, la mortalidad total fue similar (posaconazol, 25%, fluconazol, 28%); Sin embargo, la proporción de muertes relacionadas con IFI fue significativamente menor en el grupo de posaconazol (4/301) en comparación con el grupo de fluconazol (12/299; P = 0,0413).

#### Estudio P00041

##### Demografía del estudio y diseño del ensayo

Tabla 25 - Resumen de la demografía de los pacientes y el diseño del ensayo para el estudio pivotal P00041

Estudio #	Diseño del estudio	Dosis, vía de administración y duración	Sujetos del estudio (n=número)	Edad promedio (rango)	Género
P00041	Abierto; no comparativo	<u>Dosis:</u> 800 mg/día (posaconazol suspensión oral fue administrado con comidas o un suplemento nutricional)  <u>Vía de administración:</u> oral  <u>Duración:</u> máximo 12 meses	N= 330	43,6 años (8-84 años)	Hombres: 217 Mujeres: 113

Los pacientes fueron enrolados para recibir posaconazol para su tratamiento si el investigador confirmó un diagnóstico de aspergilosis invasiva, de acuerdo con los criterios del Grupo de Estudio de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento-Micosis (EORTC-MSG) y si eran refractarios a por lo menos 7 días de terapia antifúngica (definida como falta de mejora o como progresión de la enfermedad) o eran intolerantes a la terapia convencional, definida por insuficiencia renal, toxicidad severa relacionada con la infusión u otra disfunción orgánica o se consideraba que corrían un alto riesgo de desarrollar toxicidad basándose en la enfermedad subyacente o la recepción concomitante de medicamentos nefrotóxicos. La mayoría de los pacientes recibieron anfotericina B (incluyendo formulaciones lipídicas, n = 98 total) y / o itraconazol (total n = 51) como tratamiento previo para la aspergilosis invasiva antes del tratamiento con posaconazol. De los 104 sujetos tratados con posaconazol que recibieron terapia antifúngica previa, cinco pacientes eran refractarios al voriconazol y cinco eran refractarios a una equinocandina. A los pacientes se les administró posaconazol suspensión oral 800 mg/día en dosis divididas. La mayoría de los pacientes estaban gravemente inmunocomprometidos con afecciones subyacentes tales como neoplasias malignas hematológicas, incluyendo trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos; tumores sólidos y/o SIDA. La duración del tratamiento antifúngico anterior fue similar en las poblaciones posaconazol y control. La duración media del tratamiento con posaconazol (para el tratamiento de todos los patógenos) en este estudio fue de 102,5 días (rango 1-372 días). La duración media del tratamiento con posaconazol (para el subtipo modificado con intención de tratar) de pacientes con aspergilosis invasiva fue de 56 días (rango 1-372 días).

## Resultados del estudio

### Aspergilosis invasiva

La eficacia y el beneficio de supervivencia del posaconazol oral para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina B (incluyendo formaciones liposomales) (n = 98), itraconazol (n = 51), voriconazol (n = 5) o equinocandinas (n = 5) o en pacientes con intolerancia a estos medicamentos, se demostró en 107 pacientes. Un grupo de expertos independientes examinó todos los datos de los pacientes, incluidos el diagnóstico de aspergilosis invasiva, la refractariedad y la intolerancia a la terapia anterior y el resultado clínico de forma paralela y cegada con un grupo de control externo de 86 pacientes (adquiridos mediante una revisión retrospectiva de expedientes médicos) tratados con la terapia estándar en su mayoría al mismo tiempo y en los mismos sitios que los pacientes enrolados en el ensayo con posaconazol. El éxito se definió como una resolución completa (respuesta completa) o una mejora clínica significativa (respuesta parcial) de todos los signos, síntomas y hallazgos radiográficos atribuibles a la infección por hongos. Se consideró que una enfermedad estable, no progresiva y un fracaso eran un signo de no éxito. La mayoría de los casos de aspergilosis se consideraron refractarios tanto en el grupo posaconazol (88%) como en el grupo control externo (79%). La mayoría de los sujetos (74% para posaconazol y 78% para

control) tuvieron un sitio de infección pulmonar; del resto, el 9% de los sujetos de cada grupo tenían infección fúngica diseminada (con o sin afectación pulmonar) y el resto tenían infecciones extrapulmonares. Entre las infecciones extrapulmonares, el SNC fue el sitio de infección en cuatro (4%) sujetos en el grupo tratado con posaconazol y dos (2%) en el grupo control.

Como se muestra en la siguiente tabla, se observó una respuesta global exitosa al final del tratamiento en el 42% de los pacientes tratados con posaconazol comparado con el 26% del grupo externo ( $P = 0,006$ ).

Este no fue un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y por lo tanto todas las comparaciones con el grupo de control externo deben ser vistas con precaución.

**Tabla 26 - Eficacia general del posaconazol al final del tratamiento de la aspergilosis invasiva en comparación con un grupo de control externo**

	Posaconazol		Grupo control externo	
Respuesta total	45/107 (42%)		22/86 (26%)	
	Odds ratio 4,06 <sup>†</sup> (IC 95%: 1,50, 11,04) $P = 0,006$			
<b>Sobrevida al día 365</b>	<b>(38%)</b>		<b>(22%)</b>	
<b>Éxito por especies</b>				
Todas las especies <i>Aspergillus</i> (spp.)* micológicamente confirmadas	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 comunes o especies desconocidas

† El *odds ratio* representa la tasa de respuesta de posaconazol versus control y se basa en un modelo de regresión logística que se ajusta a variables pronósticas clave (edad, sitio de infección, neutropenia basal, duración de la terapia antifúngica previa, región de inscripción y base de inscripción (Enfermedad refractaria o intolerancia), y otras 5 variables que mostraron desequilibrio entre los grupos de tratamiento (raza, tiempo de inscripción, trastorno hematológico no maligno, enfermedad renal y enfermedad hepática).

Las tasas acumulativas de supervivencia a los 30 días y al final de la terapia con posaconazol suspensión oral fueron de 74% y 38%, respectivamente; para los sujetos control, las tasas de supervivencia fueron de 49% y 22%, respectivamente. Como se determinó sobre la base de una estadística log rank, se observó un beneficio de supervivencia para posaconazol en comparación con el tratamiento estándar ( $P < 0,001$ ).

#### Otros patógenos fúngicos graves

Se ha demostrado que posaconazol suspensión oral es eficaz frente a los siguientes patógenos adicionales cuando otra terapia ha sido ineficaz o cuando el paciente ha desarrollado intolerancia a la terapia anterior:

- *Zigomicosis* (n=11) con enfermedad refractaria a la anfotericina B o en pacientes intolerantes a la anfotericina B.
- *Fusariosis* (n=18) con enfermedad refractaria a la anfotericina B o en pacientes intolerantes a la anfotericina B.
- *Cromblastomicosis/micetoma* (n=11) con enfermedad refractaria al itraconazol o en pacientes intolerantes al itraconazol.
- *Coccidioidomicosis* (n=16) con enfermedad refractaria a la anfotericina B, itraconazol o fluconazol o en pacientes que son intolerantes a estas terapias.

## Estudio C/I97-331

## Demografía del estudio y diseño del ensayo

Tabla 27 - Resumen de la demografía de los pacientes y el diseño del ensayo para el estudio pivotal C/I97-331

Estudio #	Diseño del estudio	Dosis, vía de administración y duración	Sujetos del estudio (n=número aleatorio [tratado])	Edad promedio (Rango)	Genero
C/I97-331	Ciego para el evaluador; activo-control	<p><u>Dosis (para posaconazol y fluconazol):</u> 100 mg BID<sup>a</sup> por 1 día seguido por 100 mg QD<sup>b</sup> por 13 días (posaconazol y fluconazol fueron administrados con comidas o un suplemento nutricional)</p> <p><u>Vía de administración:</u> oral</p> <p><u>Duración:</u> 14 días</p>	<p>N= 366 [350]</p> <p>Posaconazol 182 [178]</p> <p>Fluconazol 184 [172]</p>	<p>Posaconazol: 36,4 años (20-61 años)</p> <p>Fluconazol: 37,6 years (19-78 years)</p>	<p>Posaconazol: Hombres: 131 Mujeres: 47</p> <p>Fluconazol: Hombres: 131 Mujeres: 41</p>

a: BID = dos veces al día

b: QD = una vez al día

Se completó un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador y controlado en pacientes infectados por el VIH con OPC susceptible a azoles. La variable de eficacia primaria fue la tasa de éxito clínico (definida como curación o mejoría) después de 14 días de tratamiento. Los pacientes fueron tratados con suspensión oral de posaconazol o fluconazol (tanto el posaconazol como el fluconazol se administraron de la siguiente manera: 100 mg BID durante 1 día seguido de 100 mg QD durante 13 días).

## Resultado del estudio

**Tratamiento de OPC susceptible a azoles**

Las tasas de respuesta clínica y micológica del estudio anterior se muestran en la tabla siguiente. Tanto posaconazol y fluconazol demostraron tasas de éxito clínico equivalentes en el día 14 así como 4 semanas después del final del tratamiento. Sin embargo, la suspensión oral con posaconazol demostró una tasa de respuesta micológica sostenida significativamente mejor 4 semanas después del final del tratamiento que el fluconazol.

Tabla 28 – Tasas de éxito clínico y tasas de respuesta micológica en OPC

Punto final	Posaconazol	Fluconazol
Tasa de éxito clínico al final del tratamiento (Día 14)	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Tasa de éxito clínico 4 semanas después de finalizar el tratamiento	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

Tasa de respuesta micológica al final del tratamiento (Día 14)	68,0% (115/169)	68,1% (109/160)
Tasa de respuesta micológica 4 semanas después de finalizar el tratamiento *	40,6% (41/101)	26,4% (24/91)

\*estadísticamente significativo ( $P = 0,0376$ )

La tasa de éxito clínico se definió como el número de casos evaluados como teniendo una respuesta clínica (cura o mejoría) dividido por el número total de casos elegibles para el análisis.

La tasa de respuesta micológica se definió como éxito micológico ( $\leq 20$  UFC / mL) dividido por el número total de casos elegibles para el análisis.

## Estudio C/I97-330

### Demografía del estudio y diseño del ensayo

Tabla 29 - Resumen de la demografía de los pacientes y el diseño del ensayo para el estudio pivotal C/I97-330

Estudio #	Diseño del estudio	Dosis, vía de administración y duración	Sujetos del estudio (n=número aleatorio [tratado])	Edad promedio (Rango)	Genero
C/I97-330	Abierto; no comparativo	<p><u>Dosis</u> 400 mg BID</p> <p><u>Vía de administración:</u> oral</p> <p><u>Duración:</u> 4 semanas con la opción de continuar el tratamiento durante un período de mantenimiento de 3 meses</p>	N= 199 [199]	38,8 años (20-69 años)	Hombres: 174 Mujeres: 25

El parámetro de eficacia principal en el estudio C/I97-330 fue la tasa de éxito clínico (cura o mejoría) después de 4 semanas de tratamiento. Los pacientes infectados por el VIH fueron tratados con suspensión oral de posaconazol 400 mg BID con una opción para tratamiento adicional durante un período de mantenimiento de 3 meses.

### Resultados del estudio

#### Tratamiento de OPC refractario a azoles

En el estudio C/I97-330, se logró una tasa de éxito clínico del 75% (132/176) y una tasa de respuesta micológica de 36,5% (46/126) ( $\leq 20$  UFC/ml) después de 4 semanas de tratamiento con posaconazol. Las tasas de éxito clínico oscilaron entre el 71% y el 100%, inclusive, para todas las especies de *Candida* resistentes a azoles identificadas en la línea de base, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei*.

### SOBREDOSIS:

No existe experiencia clínica relativa a la sobredosis de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada.

Durante el curso de los estudios clínicos, los pacientes que recibieron NOXAFIL Suspensión oral en dosis de hasta 1600 mg/día no experimentaron reacciones adversas diferentes a las observadas en pacientes que recibieron dosis menores. Adicionalmente, se observó una sobredosis accidental en un paciente que tomó 1200 mg BID de NOXAFIL durante tres días. El investigador no detectó reacciones adversas.

En un ensayo de pacientes con disfunción renal grave dependiente de hemodiálisis (Clcr < 20 ml/min), NOXAFIL no fue eliminado mediante hemodiálisis.

El carbón activado se puede usar para eliminar el fármaco no absorbido.

**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:**

NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada: Envases conteniendo 24 y 96 comprimidos.

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

NOXAFIL Solución concentrada para infusión: Envase conteniendo 1 vial.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

##### **NOXAFIL Suspensión oral**

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.

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

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

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

Conservar en la heladera entre 2 y 8°C. 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 es de un solo uso y toda la solución que no se haya utilizado se debe desechar.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.205.

**NOXAFIL Suspensión oral**

ORIGINAL



Fabricado por: **Patheon Whitby Inc.**, 111 Consumers Drive, Whitby, Ontario L1N5Z5, Canadá.

INDUSTRIA CANADIENSE

**NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada**

Fabricado por: **N.V. Organon**, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda.

INDUSTRIA HOLANDESA

**NOXAFIL Solución concentrada para infusión**

Fabricado por: **MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)**., 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. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: .....

MK5592-ARG-2019-019694

Canadá – Jul/2017



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico y Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-55085240 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 52 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.18 08:10:51 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.18 08:10:55 -0300'

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

## NOXAFIL®

Posaconazol 40 mg/ml

Suspensión oral – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea cuidadosamente esta información antes de comenzar a tomar su medicamento. Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. Este medicamento se le ha recetado únicamente a usted, y no debe dárselo a otras personas. Aunque tengan los mismos síntomas que usted, puede perjudicarlos.

## ACERCA DE ESTE MEDICAMENTO

Cuándo se usa este medicamento

- NOXAFIL Suspensión oral se puede usar para la prevención de las infecciones micóticas invasivas causadas por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes cuyos sistemas inmunitarios pueden estar debilitados por otros medicamentos o enfermedades.
- NOXAFIL Suspensión oral se puede usar para tratar los siguientes tipos de infecciones micóticas:
  - 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 Suspensión oral se puede usar para tratar las infecciones de la boca o garganta conocidas como "muguet", causadas por un hongo llamado *Candida*.

NOXAFIL Suspensión oral se puede usar en pacientes de 13 años de edad o mayores.

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 (ver 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
  - Ciertos medicamentos (estatinas) que disminuyen el colesterol (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)
  - Sirolimus (usado en pacientes trasplantados)

**Principio activo:**

Posaconazol

**Componentes importantes inactivos:**

Polisorbato 80; Simeicona; Benzoato de sodio; Citrato de sodio dihidratado; Ácido cítrico monohidratado; Glicerol; Goma Xanthan; Glucosa líquida; Dióxido de titanio; Sabor artificial de cereza; Agua purificada.

**Presentación:**

- Viene en una suspensión oral de 40 mg/ml.

Es una suspensión oral blanca con sabor a cerezas de 105 ml envasada 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 medicamento. Se recomienda enjuagar la cuchara con agua después de cada administración y antes de guardarla.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****Advertencias y precauciones graves**

- **Interacción con medicamentos (ver la sección *Cuándo se debe evitar* y la sección *Interacciones con este medicamento*)**
- **Efectos cardíacos (ver la sección *Advertencias y precauciones* y la sección *Efectos Adversos y cómo manejarlos*)**
- **Problemas hepáticos (ver la sección *Advertencias y precauciones* y la sección *Efectos Adversos 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 y tacrolimus. Raramente, se observó toxicidad grave 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.
- Está tomando vincristina (un medicamento utilizado para tratar el cáncer). Se ha producido toxicidad por la vincristina cuando se toma en combinación con NOXAFIL y se han producido eventos adversos graves, como:
  - Daño al tejido nervioso.
  - Convulsiones
  - *Entumecimiento, dolor y debilidad en manos y pies debido a daños en los nervios*
  - *Calambres musculares, náuseas, vómitos y confusión debido a la retención de agua en el cuerpo*
  - Obstrucción del intestino (dolor abdominal).
- 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 NOXAFIL suspensión oral dado que contiene glucosa.

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

No maneje ni opere maquinaria si experimenta somnolencia o visión borrosa.

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

### 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** (contraindicados) durante el curso del tratamiento con NOXAFIL:

- Vincristina (un medicamento para tratar el cancer)
- 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 (estatinas) que disminuyen el colesterol (atorvastatina, lovastatina, simvastatina).
- Sirolimus (usado en pacientes trasplantados)

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) en caso de NOXAFIL suspensión oral.
- Inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo esomeprazol) en caso de NOXAFIL suspensión oral.
- Efavirenz (un medicamentos para tratar la infección por VIH)

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)
- Rifabutina (un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas)
- Midazolam (usado como sedante para ayudar a dormir)
- Estatinas (usadas 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)

### 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.

NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada y NOXAFIL Suspensión oral no se deben usar indistintamente sin consultar previamente a su médico, debido a que la dosificación es distinta para cada formulación.

#### NOXAFIL Suspensión oral

- Agitar bien NOXAFIL Suspensión oral antes de usar.
- Tome NOXAFIL Suspensión oral tal como se lo indicó su médico .
- Tome NOXAFIL Suspensión oral durante el tiempo que su médico le indique.
- Tome NOXAFIL Suspensión oral con una comida o un suplemento nutricional.

#### Dosis habitual:

Tomar cada dosis de NOXAFIL Suspensión oral 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 graves	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.
Tratamiento inicial de muguet	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. Siempre tomar 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:**

Lleve su frasco de NOXAFIL con usted.

**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**

**Olvidó tomar una dosis 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.

**EFFECTOS ADVERSOS Y COMO MANEJARLOS**

Al igual que todos los medicamentos, NOXAFIL puede causar efectos adversos. Si ocurren, posiblemente la mayoría sean leves y temporales. Por favor, comunique 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 la 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. Raramente, estos efectos requirieron la suspensión de NOXAFIL. También se informaron raramente 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 sensación de cansancio mayor a lo habitual, dolor de estómago, materia fecal de color claro, náuseas o 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 y raros 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 ECGs, que muestra el ritmo cardíaco), reacciones alérgicas severas, incluyendo erupción con ampollas

diseminada y descamación de la piel. Se observaron casos raros 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 adverso que no se menciona en este prospecto, por favor infórmelo a su médico o farmacéutico.

EFECTOS ADVERSOS GRAVES, FRECUENCIA DE APARICION Y MANEJO			
Síntoma / efecto	Hable con su médico o farmacéutico		Suspenda la medicación y busque atención médica de emergencia inmediatamente
	Solo si es grave	En todos los casos	
Frecuentes	<b>Problemas sanguíneos</b> incluyendo disminución de los glóbulos blancos y otros tipos de células sanguíneas, con síntomas tales como aumento de las infecciones, fiebre, sangrado, hematomas.		√
Infrecuentes	<b>Problemas hepáticos</b> , incluyendo insuficiencia hepática con síntomas tales como orina oscura, heces pálidas, color amarillento en piel y ojos, dolor abdominal, náuseas, vómitos.		√
Poco frecuentes	<b>Problemas cardíacos</b> tal como latidos muy lentos, rápidos o irregulares.		√
Raro	<b>Reacción alérgica severa</b> , con síntomas tales como ampollas graves, descamación, erupción de la piel, hinchazón de labios, boca y garganta, dificultad para respirar.		√

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.

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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 UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE UTILIZARSE SIN NUEVA RECETA.**

ORIGINAL



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: **Patheon Inc.**, Whitby Operations, 111 Consumers Drive, Whitby, Ontario L1N 5Z5, Canadá.

INDUSTRIA CANADIENSE

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. [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: .....

MK5592-ARG-2019-019694

Canadá – Jul/2017

59



IF-2019-55831412-APN-DGA#ANMAT

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico y Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Página 55 de 279

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NOXAFIL®

Posaconazol 100 mg

Comprimidos de liberación modificada – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea cuidadosamente esta información antes de comenzar a tomar su medicamento. Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. Este medicamento se le ha recetado únicamente a usted, y no debe dárselo a otras personas. Aunque tengan los mismos síntomas que usted, puede perjudicarlos.

## ACERCA DE ESTE MEDICAMENTO

Cuándo se usa este medicamento

- NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada se puede usar para la prevención de las infecciones micóticas invasivas causadas por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes cuyos sistemas inmunitarios pueden estar debilitados por otros medicamentos o enfermedades.
- NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada se puede usar para tratar los siguientes tipos de infecciones micóticas:
  - 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 Comprimidos de liberación modificada se puede usar en pacientes de 13 años de edad o mayores.

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
  - Ciertos medicamentos (estatinas) que disminuyen el colesterol (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)
  - Sirolimus (usado en pacientes trasplantados)

Principio activo:

Posaconazol

60



IF-2019-55831412-APN-DGA#ANMAT

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico y Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Página 56 de 279

**Componentes importantes inactivos:**

Succinato acetato de hipromelosa; Celulosa microcristalina; Hidroxipropilcelulosa; Silica de tipo dental; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Opadry® Amarillo.

El Opadry® amarillo está compuesto por alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, macrogol/PEG 3350 (polietilenglicol 3350), dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo y dióxido de silicio.

**Presentación:**

- Son comprimidos amarillos, recubiertos, en forma de capsula con un "100" grabado en una cara del comprimido. Se presenta en envases conteniendo 24 o 96 comprimidos de liberación modificada.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Advertencias y precauciones graves**

- **Interacción con medicamentos** (ver la sección *Cuándo se debe evitar* y la sección *Interacciones con este medicamento*)
- **Efectos cardíacos** (ver la sección *Advertencias y precauciones* y la sección *Efectos Adversos y cómo manejarlos*)
- **Problemas hepáticos** (ver la sección *Advertencias y precauciones* y la sección *Efectos Adversos 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 y tacrolimus. Raramente, se observó toxicidad grave 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.
- Está tomando vincristina (un medicamento utilizado para tratar el cáncer). Se ha producido toxicidad por la vincristina cuando se toma en combinación con NOXAFIL y se han producido eventos adversos graves, como:
  - Daño al tejido nervioso.
  - Convulsiones
  - *Entumecimiento, dolor y debilidad en manos y pies debido a daños en los nervios*
  - *Calambres musculares, náuseas, vómitos y confusión debido a la retención de agua en el cuerpo*
  - Obstrucción del intestino (dolor abdominal).
- 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.

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

No maneje ni opere maquinaria si experimenta somnolencia o visión borrosa.

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

### 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** (contraindicados) durante el curso del tratamiento con NOXAFIL:

- Vincristina (un medicamento para tratar el cancer)
- 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 (estatinas) que disminuyen el colesterol (atorvastatina, lovastatina, simvastatina).
- Sirolimus (usado en pacientes trasplantados)

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)
- Efavirenz (un medicamento para tratar la infección por VIH)

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)
- Rifabutina (un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas)
- Midazolam (usado como sedante para ayudar a dormir)

- Estatinas (usadas 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)

#### 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.

NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada y NOXAFIL Suspensión oral no se deben usar indistintamente sin consultar previamente a su médico, debido a que la dosificación es diferente para cada formulación.

- Tome NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada tal como se lo indicó su médico.
- Tome NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada durante el tiempo que su médico le indique.
- Tome NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada por vía oral, con o sin alimentos.
- NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada se deben tragar enteros. Use mucha agua si tiene dificultad para tragar.
- No se debe triturar, masticar, romper ni disolver los comprimidos.

#### Dosis habitual:

Indicación	Dosis
Prevención de ciertas infecciones micóticas graves	Tomar 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) dos veces al día el primer día. Luego, tomar 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) una vez al día.
Tratamiento de ciertas infecciones micóticas refractarias (sin resultado exitoso con otros tratamientos)	Tomar 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) dos veces al día el primer día. Luego, tomar 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) una vez al día.

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:

Lleve su envase de NOXAFIL con usted.

**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

**Olvidó tomar una dosis 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.

**EFFECTOS ADVERSOS Y COMO MANEJARLOS**

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

Los efectos adversos más comúnmente reportados para NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada fueron diarrea, fiebre, y náuseas.

**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 la 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. Raramente, estos efectos requirieron la suspensión de NOXAFIL. También se informaron raramente 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 sensación de cansancio mayor a 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 y raros 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 ECGs, que muestra el ritmo cardíaco), reacciones alérgicas severas, incluyendo erupción con ampollas 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 adverso que no se menciona en este prospecto, por favor infórmelo a su médico o farmacéutico.

EFECTOS COLATERALES GRAVES, FRECUENCIA DE APARICION Y MANEJO				
Síntoma / efecto		Hable con su médico o farmacéutico		Suspenda la medicación busque atención médica de urgencia inmediatamente
		Solo si es grave	En todos los casos	
Frecuentes	<b>Problemas sanguíneos</b> incluyendo disminución de los glóbulos blancos y otros tipos de células sanguíneas, con síntomas tales como aumento de las infecciones, fiebre, sangrado, hematomas.		√	
Infrecuentes	<b>Problemas hepáticos</b> , incluyendo insuficiencia hepática con síntomas tales como orina oscura, heces pálidas, color amarillento en piel y ojos, dolor abdominal, náuseas, vómitos.			√
Poco frecuentes	<b>Problemas cardíacos</b> tal como latidos muy lentos, rápidos o irregulares.			√
Raros	<b>Reacción alérgica severa</b> , con síntomas tales como ampollas graves, descamación y erupción de la piel, hinchazón de labios, boca y garganta, dificultad para respirar.			√

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

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

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.

ORIGINAL



Fabricado por: **N.V. Organon**, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda.  
INDUSTRIA HOLANDESA

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. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cia. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N° .....

Venta bajo receta profesional.

En caso de sobredosificación consulte a su médico o llame al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Tel. 1722.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

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

MK5592-ARG-2019-019694

Canada – Jul/2017

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**
**NOXAFIL®**
**Posaconazol 18 mg/ml**

Solución concentrada para infusión – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea cuidadosamente esta información antes de comenzar a tomar su medicamento. Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. Este medicamento se le ha recetado únicamente a usted, y no debe dárselo a otras personas. Aunque tengan los mismos síntomas que usted, puede perjudicarlos.

**ACERCA DE ESTE MEDICAMENTO**
**Cuándo se usa este medicamento**

- NOXAFIL Solución concentrada para infusión se puede usar para la prevención de las infecciones micóticas invasivas causadas por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes cuyos sistemas inmunitarios pueden estar debilitados por otros medicamentos o enfermedades.
- NOXAFIL Solución concentrada para infusión se puede usar para tratar los siguientes tipos de infecciones micóticas:
  - 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 Solución concentrada para infusión se puede usar en pacientes de 18 años de edad o mayores.

**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.

**Quando se debe evitar**

- Si usted es hipersensible (alérgico) a posaconazol o a cualquiera de los excipientes (ver 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
  - Ciertos medicamentos (estatinas) que disminuyen el colesterol (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)
  - Sirolimus (usado en pacientes trasplantados)

**Principio activo:**

Posaconazol

**Componentes importantes inactivos:**

Sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica (SBECD), edetato disódico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyección.

**Presentación:**

- Cada vial contiene 18 mg de posaconazol por ml (300 mg/vial).
- 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.
- Este medicamento está disponible en un vial de vidrio monodosis cerrado con tapón de goma de bromobutilo y sello de aluminio.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****Advertencias y precauciones graves**

- **Interacción con medicamentos (ver la sección *Cuándo se debe evitar* y la sección *Interacciones con este medicamento*)**
- **Efectos cardíacos (ver la sección *Advertencias y precauciones* y la sección *Efectos Adversos y cómo manejarlos*)**
- **Problemas hepáticos (ver la sección *Advertencias y precauciones* y la sección *Efectos Adversos 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 suprime su sistema inmunitario tal como ciclosporina y tacrolimus. Raramente, se observó toxicidad grave 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.
- Está tomando vincristina (un medicamento utilizado para tratar el cáncer). Se ha producido toxicidad por la vincristina cuando se toma en combinación con NOXAFIL y se han producido eventos adversos graves, como:
  - Daño al tejido nervioso.
  - Convulsiones
  - *Entumecimiento, dolor y debilidad en manos y pies debido a daños en los nervios*
  - *Calambres musculares, náuseas, vómitos y confusión debido a la retención de agua en el cuerpo*
  - Obstrucción del intestino (dolor abdominal).
- Presenta o presentó problemas de hígado.
- Tiene problemas de riñón y su médico está considerando el uso de la solución de NOXAFIL Solución concentrada para infusión.
- 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.

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

No maneje ni opere maquinaria si experimenta somnolencia o visión borrosa.

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

### 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** (contraindicados) durante el curso del tratamiento con NOXAFIL:

- Vincristina (un medicamento para tratar el cancer)
- 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 (estatinas) que disminuyen el colesterol (atorvastatina, lovastatina, simvastatina).
- Sirolimus (usado en pacientes trasplantados)

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)
- Efavirenz (un medicamento para tratar la infección por VIH)

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)
- Rifabutina (un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas)
- Midazolam (usado como sedante para ayudar a dormir)
- Estatinas (usadas 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)

**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.

- Esta solución le será administrada por un profesional de la salud por una infusión intravenosa lenta (en la vena).
- La dosis habitual es 300 mg dos veces al día en el primer día, y posteriormente 300 mg una vez al día.
- NOXAFIL Solución concentrada para infusión se diluirá a la concentración correcta por su farmacéutico o enfermero.
- La duración del tratamiento puede depender del tipo de infección que tenga y puede ser adaptado individualmente por su médico.

**Dosis habitual**

Indicación	Dosis
Prevención de ciertas infecciones micóticas graves	Tomar 300 mg (300 mg de solución concentrada para infusión) dos veces al día el primer día. Luego, tomar 300 mg (300 mg de solución concentrada para infusión) una vez al día.
Tratamiento de ciertas infecciones micóticas refractarias (sin resultado exitoso con otros tratamientos)	Tomar 300 mg (300 mg de solución concentrada para infusión) dos veces al día el primer día. Luego, tomar 300 mg (300 mg de solución concentrada para infusión) una vez al día.

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:**

Lleve su vial de NOXAFIL con usted.

**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**

**Olvidó tomar una dosis 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. **EFFECTOS ADVERSOS**

**Y COMO MANEJARLOS**

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

El efecto adverso más comúnmente reportado para NOXAFIL Solución concentrada para infusión fue diarrea.

Los efectos adversos 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 la 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. Raramente, estos efectos requirieron la suspensión de NOXAFIL. También se informaron raramente 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 sensación de cansancio mayor a 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 y raros 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 ECGs, que muestra el ritmo cardíaco), reacciones alérgicas severas, incluyendo erupción con ampollas diseminada y descamación de la piel. Se observaron casos raros 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 adverso que no se menciona en este prospecto, por favor infórmelo a su médico o farmacéutico.

EFECTOS ADVERSOS GRAVES, FRECUENCIA DE APARICION Y COMO MANEJARLOS				
Síntoma / efecto		Hable con su médico o farmacéutico		Suspenda la medicación y busque atención médica de emergencia inmediatamente
		Solo si es grave	En todos los casos	
Frecuentes	<b>Problemas sanguíneos</b> incluyendo disminución de los glóbulos blancos y otros tipos de células sanguíneas, con síntomas tales como aumento de las infecciones, fiebre, sangrado,		√	

	hematomas.			
Infrecuentes	<b>Problemas hepáticos</b> , incluyendo insuficiencia hepática con síntomas tales como orina oscura, heces pálidas, color amarillento en piel y ojos, dolor abdominal, náuseas, vómitos.			√
Poco frecuentes	<b>Problemas cardíacos</b> tal como latidos muy lentos, rápidos o irregulares.			√
Raros	<b>Reacción alérgica severa</b> , con síntomas tales como ampollas graves, descamación y erupción de la piel, hinchazón de labios, boca y garganta, dificultad para respirar.			√

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

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en la heladera entre 2°C y 8°C. 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°C y 8°C. Este medicamento es de un solo uso y toda la solución que no se haya utilizado se debe desechar.

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

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

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.

ORIGINAL



¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

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

MK5592-ARG-2019-019694

Canadá – Jul/2017

73



IF-2019-55831412-APN-DGA#ANMAT

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico y Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Página 69 de 279



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-55085240 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.18 08:11:18 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.18 08:11:20 -0300'