

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; Simeicona 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; Sílica de tipo dental 3,0 mg; Croscarmelosa sódica 25,0 mg; Estearato de magnesio 2,0 mg; Opadry® amarillo 24,0 mg.

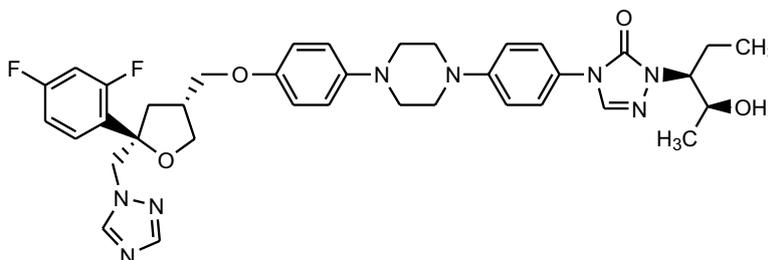
El Opadry® amarillo está compuesto por alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, Macrogol/PEG 3350 (polietilenglicol 3350), Dióxido de titanio, Talco, óxido de hierro amarillo y dióxido de silicio.

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)tetrahidro-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 (OPC), incluyendo 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 de liberación modificada no está indicado 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 (HSCT) que reciben tratamiento inmunosupresor en altas dosis:

- Pacientes que se encuentran recibiendo quimioterapia de inducción de la remisión para la leucemia mieloide aguda (AML) o síndromes mielodisplásicos (MDS) 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 (HSCT) 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 mieloide aguda (AML) o síndromes mielodisplásicos (MDS), que se espera que desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras;
- Receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped (GVHD), y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Farmacodinamia

Se ha observado una correlación entre la exposición total a la droga (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 (AML) o síndromes mielodisplásicos (MDS) o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) con enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), 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). Una C_{avg} inferior puede estar asociada 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 ^a		Profilaxis en GVHD ^b	
	Rango C_{avg} (ng/ml)	Falla al Tratamiento ^c (%)	Rango C_{avg} (ng/ml)	Falla al Tratamiento ^d (%)	Rango C_{avg} (ng/ml)	Falla al Tratamiento ^d (%)
Cuartil 1	55 - 277	76	90 - 322	54,7	22 - 557	44,4
Cuartil 2	290 - 544	47	322 - 490	37,0	557 - 915	20,6
Cuartil 3	550 - 861	47	490 - 734	46,8	915 - 1,563	17,5

Cuartil 4	877 – 2,010	29	734 – 2,200	27,8	1,563 – 3,650	17,5
------------------	-------------	----	-------------	------	---------------	------

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

a: Pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica para AML o MDS

b: Receptores HSCT con GVHD

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 infecciones fúngicas invasivas recurrentes

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 _{0-∞}	C _{max} (ng/ml)	t _{1/2} (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_{0-∞}: área bajo la curva tiempo vs concentración plasmática desde tiempo 0 a infinito;
C_{max}: concentración máxima observada; t_{1/2}: 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 la dosificación BID al Día 1.

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

Día	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} † (h)	AUC _{intervalo} (ng·h/ml)	C _{avg} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
10/14	49	3,280 (74)	1,5 (0,98-4,0)	36,100 (35)	1,500 (35)	1,090 (44)

AUC_{intervalo} = área bajo la curva tiempo vs concentración por intervalo de dosis (ejemplo 24 horas); C_{avg} = AUC intervalo/intervalo;
C_{min} = nivel de POS inmediatamente antes de que un sujeto recibiera la dosis de POS el día especificado en el protocolo; C_{max} = concentración plasmática máxima observada; CV = coeficiente de variación expresado como porcentaje (%); Día = día de estudio en el tratamiento; T_{max} = tiempo en el cual se observa la concentración plasmática máxima.
* dosis de 300 mg administrada por 90 minutos una vez al día tras la dosificación BID al Día 1.
† Mediana (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 de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada 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 AML o MDS o receptores HSCT con GVHD se muestra en la Tabla 4.

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 _{0-24 h} (ng·h/ml)	C _{avg} [†] (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} [‡] (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (l/h)
Voluntarios sanos	12	51618 (25)	2151 (25)	2764 (21)	1785 (29)	4 (3-6)	31 (40)	7,5 (26)
Pacientes	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_{0-T} = área bajo la curva tiempo vs. concentración plasmática desde tiempo 0 a 24 h; C_{max} = concentración máxima observada; C_{min} = concentración plasmática mínima observada; T_{max} = tiempo al cual se observa la concentración máxima; t_{1/2} = vida media de la fase terminal; CL/F = clearance corporal total aparente

*300 mg BID al Día 1, luego 300 mg QD

[†] C_{avg} = concentraciones promedio en el tiempo (por ejemplo, AUC_{0-24 h/24 hs})

[‡] Mediana (mínimo-máximo)

NOXAFIL Suspensión oral

Se observaron incrementos proporcionales a la dosis en la exposición plasmática (AUC) a posaconazol suspensión oral tras la administración de dosis únicas orales 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 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_{avg}) 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 5.

Tabla 5 - Media (%CV) [min-máx] 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 _{avg} (ng/ml)	AUC [†] (ng·h/ml)	CL/F (l/h)	V/F (l)	t _{1/2} (h)
200 mg TID[‡] (n=252)	1103 (67) [21,5-3,650]	ND [§]	ND [§]	ND [§]	ND [§]

200 mg TID[†] (n=215)	583 (65) [89,7-2,200]	15,900 (62) [4,100-56,100]	51,2 (54) [10,7-146]	2425 (39) [828-5,702]	37,2 (39) [19,1-148]
400 mg BID[#] (n=23)	723 (86) [6,70-2,256]	9,093 (80) [1,564-26,794]	76,1 (78) [14,9-256]	3,088 (84) [407-13,140]	31,7 (42) [12,4-67,3]

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

* Administración de suspensión oral

[†] AUC_(0-24 h) para 200 mg TID y AUC_(0-12 h) para 400 mg BID

[‡] Receptores HSCT con GVHD

[§] No realizado

[¶] 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 se infundió durante 30 o 90 minutos en los diferentes estudios. En general, el T_{max} se alcanzó al finalizar la infusión ya sea tras dosis únicas como múltiples y administración venosa central o periférica. 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, mediana de T_{max} y C_{max} media tras la administración de posaconazol solución concentrada para infusión – Presentado por nivel de dosis (200 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	1,470 (24)
P06356 (SD, HV)	200 mg	30	2,250 (29)
	300 mg	30	2,840 (30)
P07783 (SD, HV)	300 mg	30	4,258 (19)
P05520 (SD/MD, pacientes)	200 mg SD	90	990 (47)
	200 mg MD	90	1,950 (50)
	300 mg MD	90	3,280 (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 mediana de T_{max} de 4 a 5 horas y exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis luego de dosis únicas y 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 bajo condiciones de ayuno

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, 1,090)	16	1040 (915, 1,180)	1,16 (0,96, 1,41)
$AUC_{0-final}^{\ddagger}$ (h·ng/ml)	14	25600 (21,500, 30,400)	16	38700 (35,000, 42,700)	1,51 (1,33; 1,72)
T_{max}^{\S} (h)	14	5,00 (3,00, 8,00)	16	6,00 (5,00, 24,00)	N/A

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_{0-72h}

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

NOXAFIL Suspensión oral

NOXAFIL Suspensión oral se absorbe con una mediana de T_{max} de aproximadamente 3 a 5 horas. Se observaron incrementos en la exposición plasmática (AUC) proporcionales a NOXAFIL Suspensión oral tras la administración de dosis únicas orales 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 mg BID en pacientes neutropénicos febriles o aquellos con infecciones fúngicas invasivas refractarias (rIFIs). 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 mayores cuando se administra con una comida alta en grasas (~50 g grasa) en relación a su administración en ayunas. Después de la administración de una dosis única de 400 mg, el AUC medio y C_{max} de NOXAFIL Suspensión oral son aproximadamente 3 veces mayores cuando se administra con un suplemento nutricional líquido (14 g de grasa) en relación a su administración en ayunas (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-máx] de parámetros farmacocinéticos 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 _{max} (ng/ml)	T _{max} ^a (h)	AUC (l) (ng.h/ml)	CL/F (l/h)	T _{1/2} (h)
200 mg en ayunas (n=20) ^c	132 (50) [45 - 267]	3,50 [1,5 - 3 6 ^b]	4179 (31) [2,705 - 7,269]	51 (25) [28 - 74]	23,5 (25) [15,3 - 33,7]
200 mg comida sin grasas (n=20) ^c	378 (43) [131 - 834]	4 [3 - 5]	10,753 (35) [4,579 - 17,092]	21 (39) [12 - 44]	22,2 (18) [17,4 - 28,7]
200 mg comida alta en grasas (54 g grasa) (n=20) ^c	512 (34) [241 - 1,016]	5 [4 - 5]	15,059 (26) [10,341 - 24,476]	14 (24) [8,2 - 19]	23,0 (19) [17,2 - 33,4]
400 mg en ayunas (n=23) ^d	121 (75) [27 - 366]	4 [2 - 12]	5258 (48) [2,834 - 9,567]	91 (40) [42 - 141]	27,3 (26) [16,8 - 38,9]
400 mg con suplemento nutricional líquido (14 g grasa) (n=23) ^d	355 (43) [145 - 720]	5 [4 - 8]	11,295 (40) [3,865 - 20,592]	43 (56) [19 - 103]	26,0 (19) [18,2 - 35,0]

a: Mediana [min-max]
b: Los sujetos con T_{max} de 36 hs tuvieron niveles plasmáticos relativamente constantes por 36 hs (1,7 ng/ml de diferencia entre 4 hs y 36 hs)
c: n=15 para AUC (l), CL/F y t ½
d: n=10 para AUC (l), CL/F y t ½

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 vía de glucuronidación UDP (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 de la CYP3A4. Un estudio clínico realizado en voluntarios sanos también indicó que NOXAFIL es un fuerte inhibidor de la CYP3A4 evidenciado por un aumento >

5 veces del AUC de midazolam. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de las drogas metabolizadas principalmente por la CYP3A4 pueden verse incrementadas por NOXAFIL.

Excreción:

NOXAFIL Solución concentrada para infusión se elimina con una semivida terminal media ($t_{1/2}$) 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 droga inalterada (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 la droga inalterada).

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 a 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 ancianos.

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 ancianos.

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

- **Género:**

La farmacocinética de NOXAFIL es comparable en hombres y mujeres. No es necesario 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 es necesario 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.

- **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 pacientes con disfunción hepática. 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 a 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/1,73m², n=6) y moderada (TFG: 20-49 ml/min/1,73m², n=6); por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En el caso de los sujetos con insuficiencia renal grave (TFG: <20 ml/min/1,73m²), la exposición plasmática media (AUC) fue similar que en aquellos con función renal normal (TFG: >80 ml/min/1,73m²); no obstante, el rango de las estimaciones de AUC fue altamente variable (CV=96%) en estos sujetos con insuficiencia renal grave 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 ante la aparición de infecciones fúngicas (ver Advertencias y precauciones; Posología y forma de administración)

Recomendaciones similares se aplican a NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada; 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 grave (ver Advertencias y Precauciones; Posología y forma de administración).

- 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 fúngicas recurrentes en pacientes que pesan más de 120 kg.

MICROBIOLOGÍA

Posaconazol es un potente inhibidor de la enzima lanosterol 14 α -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 aislamientos 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 aislamientos resistentes a fluconazol, voriconazol, itraconazol y anfotericina B) y organismos que antes no se consideraban susceptibles a los azoles como el zygomycotas (por 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 marneffeii*, 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 o levaduras. No obstante, no hay una correlación consistente entre la concentración mínima inhibitoria (MIC) y la eficacia.

In vitro y en infecciones clínicas posaconazol mostró ser activo contra los siguientes microorganismos (ver Indicaciones): 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, la siguiente información *in vitro* está 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 MIC₉₀ de posaconazol para las cepas de moho ensayadas se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9 - Valores de MIC₉₀ para cepas de mohos ensayadas

Patógeno	MIC ₉₀ ^a (μ g/ml)	Patógeno	MIC ₉₀ ^a (μ g/ml)	Patógeno	MIC ₉₀ ^a (μ g/ml)
<i>Absidia coerulea</i>	(2,0) ^b	<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 4,0)	<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</i> spp	16,0	<i>Rhizopus</i> spp	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</i> spp	(0,25 – 32,0)	<i>Saksenea 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>Microsporum audouinii</i>	(0,25)	<i>Scedosporium prolificans</i>	32,0
<i>Aspergillus sydowii</i>	0,5	<i>Microsporum canis</i>	0,5	<i>Schizophyllum commune</i>	(0,125 – 0,25)
<i>Aspergillus terreus</i>	0,25	<i>Microsporum fulvum</i>	(0,5)	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	8,0
<i>Aspergillus ustus</i>	16,0	<i>Microsporum gypseum</i>	(0,008 – 0,5)	<i>Scytalidium dimidiatum</i>	(0,5)
<i>Aspergillus versicolor</i>	2,0	<i>Microsporum persicolor</i>	(0,25)	<i>Sporothrix schenckii</i>	2,0
<i>Bipolaris hawaiiensis</i>	(0,016)	<i>Mucor circinelloides</i>	16,0	<i>Trichoderma</i> spp	(1,0)
<i>Bipolaris spicifera</i>	(0,016 – 0,125)	<i>Mucor hiemalis</i>	32,0	<i>Trichophyton krajdienii</i>	(0,063)
<i>Bipolaris</i> spp	(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</i> spp	16,0	<i>Trichophyton</i> spp	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</i> spp	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</i> spp	(1,0 – 16,0)
<i>Cunninghamella elegans</i>	(16,0)	<i>Penicillium marneffeii</i>	0,016	<i>Ulocladium</i> spp	(0,25)
<i>Cunninghamella</i> spp	2,0	<i>Penicillium</i> spp	1,0	<i>Wangiella dermatitidis</i>	(0,063 – 0,125)
<i>Curvularia lunata</i>	(0,016 – 0,25)	<i>Phialophora</i> spp	(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 ₉₀ ^a (µg/ml)	Patógeno	MIC ₉₀ ^a (µg/ml)	Patógeno	MIC ₉₀ ^a (µg/ml)
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	(0,016 – 1,0) ^b	<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 beigelii</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 obtenerse previamente a la terapia para aislar e identificar el(los) organismo(s) causante(s). La terapia puede instituirse 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 ajustarse en consecuencia.

Resistencia

No pudieron generarse en el laboratorio cepas de *C. albicans* resistentes a posaconazol; mutantes espontáneos de laboratorio de *Aspergillus fumigatus* exhibiendo un decrecimiento en la susceptibilidad a posaconazol surgieron con una frecuencia de 1×10^{-8} a 1×10^{-9} . Son raros los aislamientos 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 se han establecido para ningún hongo.

Combinación con otros agentes antifúngicos

Cuando se analizaron combinaciones de posaconazol con anfotericina B o caspofungina *in vitro* e *in vivo* se observó poco antagonismo o no lo hubo y en algunos casos hubo un efecto aditivo. Se desconoce el significado clínico de estos resultados.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones de posología

- El prescriptor debe seguir las instrucciones de dosificación específicas para cada formulación.
- NOXAFIL Solución concentrada para infusión debe administrarse a través de una vía venosa central, incluyendo un catéter venoso central o PICC, mediante una infusión IV lenta durante aproximadamente 90 minutos. Si no se dispone de un catéter venoso central, puede administrarse una única infusión a través de un catéter venoso periférico mediante infusión intravenosa lenta durante 30 minutos (ver Advertencias y precauciones, General). NOXAFIL Solución concentrada para infusión no debe administrarse en forma de bolo IV.
- El comprimido y la suspensión oral no deben usarse indistintamente, debido a las diferencias existentes en cuanto a la dosificación de cada formulación.
- NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada puede administrarse con o sin comida.
- Cada dosis de NOXAFIL Suspensión oral debe administrarse 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, debe considerarse una terapia antifúngica alternativa o debe monitorearse estrechamente a los pacientes ante la aparición de infecciones fúngicas recurrentes.
- Los pacientes que presentan diarrea o vómitos severos deben monitorearse estrechamente ante la aparición de infecciones fúngicas recurrentes.
- Debe evitarse la coadministración de drogas que puedan disminuir las concentraciones plasmáticas de NOXAFIL a menos que los beneficios superen los riesgos. Si estas drogas son necesarias, los pacientes deben monitorearse estrechamente ante la aparición de infecciones fúngicas recurrentes.
- 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 estrechamente ante la aparición de infecciones fúngicas recurrentes.

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
------------	----------------------------------

<p>Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas (IFIs)</p>	<p>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.</p> <p>En pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) o síndromes mielodisplásicos (MDS), la profilaxis con NOXAFIL 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 mm³.</p>
<p>Tratamiento de IFIs refractarias/pacientes intolerantes con IFIs</p>	<p>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.</p> <p>La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión, y la respuesta clínica.</p>

Tabla 12: Dosis de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
<p>Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas (IFIs)</p>	<p>Dosis de carga de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) dos veces al día el primer día, posteriormente 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) una vez al día. Cada dosis puede tomarse con independencia de la ingesta de alimentos.</p> <p>La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión.</p> <p>En pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) o síndromes mielodisplásicos (MDS), la profilaxis con NOXAFIL 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 mm³.</p>
<p>Tratamiento de IFIs refractarias/pacientes intolerantes con IFIs</p>	<p>Dosis de carga de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) dos veces al día el primer día, posteriormente 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) una vez al día.</p> <p>La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión, y la respuesta clínica.</p>

Tabla 13 - Dosis de NOXAFIL Suspensión oral

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
<p>Profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas (IFIs)</p>	<p>200 mg (5 ml) tres veces al día.</p> <p>La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión.</p>

	En pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) o síndromes mielodisplásicos (MDS), la profilaxis con NOXAFIL 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 ³ .
Tratamiento de IFIs refractarias/pacientes intolerantes con IFIs	400 mg (10 ml) dos veces por día ^a En los pacientes que no toleran una comida o un suplemento nutricional, NOXAFIL debe administrarse 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 (OPC)	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 por encima de 800 mg no mejora aun más la exposición a NOXAFIL.

Ajuste de la dosis

Uso en pacientes con insuficiencia renal

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (TFGe < 50 ml/min), que reciben NOXAFIL Solución concentrada para infusión, se prevé que se produzca la acumulación del vehículo IV, sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódico (SBECD). Debe evitarse la utilización de NOXAFIL Solución concentrada para infusión en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (TFGe < 50 ml/min), a menos que un análisis riesgo/beneficio justifique el uso de NOXAFIL Solución concentrada para infusión. En estos pacientes deben monitorearse estrechamente los niveles de creatinina sérica y, si ocurre un incremento, debe considerarse el cambio a 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 vida media con el deterioro de la función hepática (ver Propiedades farmacológicas). Use con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (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 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).

Administración

NOXAFIL Solución concentrada para infusión

Reconstitución:

- Equilibre el vial refrigerado de NOXAFIL Solución concentrada para infusión hasta que alcance la temperatura ambiente.
- Transfiera asépticamente 16,7 ml (300 mg) de NOXAFIL Solución concentrada para infusión a una bolsa IV (o frasco) conteniendo un diluyente de mezcla compatible en cantidad necesaria para alcanzar una concentración final no inferior a 1 mg/ml y no superior a 2 mg/ml. No se recomienda el uso de otros diluyentes porque pueden dar lugar a la formación de partículas.
- NOXAFIL Solución concentrada para infusión debe diluirse con uno de los siguientes diluyentes: dextrosa 5% en agua, cloruro de sodio 0,9%, cloruro de sodio 0,45%, dextrosa 5% y cloruro de sodio 0,45%, dextrosa 5% y cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% y 20 mEq KCl. NOXAFIL Solución concentrada para infusión no debe diluirse con: Solución Ringer Lactato, dextrosa 5% con Solución Ringer Lactato o bicarbonato de sodio 4,2%. (Ver abajo).

Diluyentes compatibles	Diluyentes no compatibles
Dextrosa 5% en agua	Solución Ringer Lactato
Cloruro de sodio 0,9%	Dextrosa 5% con Solución Ringer Lactato
Cloruro de sodio 0,45%	Bicarbonato de sodio 4,2%
Dextrosa 5% y cloruro de sodio 0,45%	
Dextrosa 5% y cloruro de sodio 0,9%	
Dextrosa 5% y 20 mEq KCl	

- Administre a través de una vía venosa central, incluyendo un catéter venoso central o PICC, mediante una infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 90 minutos. NOXAFIL Solución concentrada para infusión no debe administrarse en forma de bolo.
- Si no se dispone de un catéter venoso central, una infusión única puede administrarse a través de un catéter venoso periférico. Cuando se administre a través de un catéter venoso periférico, la infusión debe administrarse 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 estéril sin conservantes de dosis única. 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. Equilibre a temperatura ambiente. Este medicamento es para uso único y toda la solución que no se utilice debe descartarse.

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 IV durante la infusión simulada en 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 puede infundirse al mismo tiempo a través de la misma línea IV (o cánula) con las siguientes drogas:

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 droga no listada en la tabla anterior no debe coadministrarse a través de la misma línea IV (o cánula).

Antes de su administración los medicamentos parenterales deben inspeccionarse 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 deben usarse 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 su liberación en el intestino delgado.

Los comprimidos deben tragarse enteros y no deben triturarse, masticarse o romperse.

NOXAFIL suspensión oral debe agitarse bien antes de su uso.

Dosis omitida

En caso de omisión de una dosis, ésta debe administrarse lo antes posible. Esto ayudará a mantener una cantidad constante de la medicación 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 regular estipulado.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación o componentes del envase. 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 de estos sustratos de la 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 torsade 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 rhabdomiólisis.
- Administración concomitante de NOXAFIL y sirolimus. La administración concomitante de NOXAFIL con sirolimus incrementa las concentraciones sanguíneas 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 Contraindicaciones, Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas)**
- **Efectos cardiovasculares – prolongación intervalo QT (ver Advertencias y precauciones, Efectos cardiovasculares)**
- **Toxicidad hepática (ver Advertencias y precauciones, Efectos hepáticos)**

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 obtenidas con posaconazol suspensión oral. Las concentraciones plasmáticas de posaconazol tras la administración de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada 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 este medicamento.

No se dispone de datos acerca de los efectos de NOXAFIL sobre la capacidad de conducir u operar maquinarias.

Carcinogénesis y mutagénesis

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 administrarse con precaución en pacientes con condiciones proarrítmicas potenciales como prolongación del intervalo QT, 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 monitorearse y corregirse en caso de ser necesario antes y durante la terapia con NOXAFIL.

Debe tenerse precaución cuando NOXAFIL se utiliza en pacientes que están tomando otras drogas 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). Las drogas metabolizadas a través del citocromo P450 isoenzima CYP3A4 pueden verse afectados por los niveles de NOXAFIL, dando como resultado posibles efectos en el intervalo QT. Estas drogas incluyen tacrolimus, inhibidores de la proteasa del HIV y antibióticos macrólidos (ver Contraindicaciones, Interacciones medicamentosas; 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 (ver Reacciones adversas, Reacciones adversas menos comunes reportadas en los estudios clínicos (< 2%).

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 (GVHD).

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 monitorearse 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.

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

Efectos inmunológicos

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).

Efectos neurológicos

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. Deben 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).

Otros

Toxicidad de venetoclax: La administración concomitante de posaconazol con venetoclax (un sustrato de la CYP3A4) puede aumentar la toxicidad de venetoclax, incluyendo el riesgo de síndrome de lisis tumoral (TLS) y neutropenia (ver Interacciones medicamentosas). Consulte la información para el prescriptor de venetoclax para obtener una guía detallada.

Efectos renales

Insuficiencia renal: Debido a la variabilidad en la exposición con NOXAFIL terapia oral, los pacientes con insuficiencia renal grave deben monitorearse estrechamente ante la aparición de infecciones fúngicas recurrentes (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 grave (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 grave (TFGe < 50 ml/min), a menos que un análisis riesgo/beneficio justifique el uso de NOXAFIL Solución concentrada para infusión. En estos pacientes deben monitorizarse 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. Debe administrarse NOXAFIL durante el embarazo solo si el beneficio esperado para la madre supera 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 utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave. 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. Deben 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).

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NOXAFIL en pacientes pediátricos menores de 13 años de edad.

Pacientes ancianos

La evidencia de los estudios clínicos y la experiencia sugiere que la seguridad y la eficacia de NOXAFIL son similares en sujetos ancianos y adultos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones medicamentosas graves

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 fenitoína (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 y venetoclax (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 de las interacciones medicamentosas

Efecto de otras drogas sobre la farmacocinética de NOXAFIL

NOXAFIL se metaboliza principalmente a través de la vía de glucuronidación UDP (enzimas de fase 2) y es un sustrato de la glicoproteína-p de flujo. 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 por lo tanto 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 de la CYP3A4 y por lo tanto los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan a través de esta vía enzimática pueden aumentar cuando se administran con NOXAFIL.

Interacciones farmacológicas-conductuales

No aplicable.

Interacciones droga-droga

Las drogas enumeradas en las tablas a continuación se basan en informes o estudios de casos de interacción con drogas, 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)	Ref	Dosis/Posología de la droga coadministrada	NOXAFIL Dosis/Posología	Efecto de la biodisponibilidad de NOXAFIL		Recomendaciones
				Cambio en la C _{max} media (estimación)	Cambio en el AUC ^b medio (estimación)	

propuesto de interacción)				de la relación ^a ; IC de 90% de la estimación de la relación)	de la relación; IC de 90% de la estimación de la relación)	
Rifabutina (inducción UDP-G)	estudio clínico	300 mg QD ^c 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 el beneficio para el paciente supere el riesgo.
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 el beneficio para el paciente supere el riesgo.
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 el beneficio para el paciente supere el riesgo.
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 monitoreo estrecho ante la aparición de infecciones fúngicas recurrentes.
Glipizida	estudio clínico	10 mg única dosis	400 mg BID susp. oral x 10 días	Glipizida no posee un efecto clínicamente significativo sobre la C _{max} y el AUC de posaconazol		No se requiere un ajuste de dosis. Las concentraciones de glucosa disminuyeron en algunos voluntarios sanos cuando glipizida se coadministró con NOXAFIL. Deben monitorearse las concentraciones de glucosa de acuerdo con el estándar de cuidado para pacientes diabéticos cuando NOXAFIL se coadministra con glipizida.

Antagonistas de los receptores H ₂ , inhibidores de la bomba de protones (PPIs) y antiácidos						
Antiácidos/antagonistas de los receptores H ₂ (H ₂ RA)/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 coadministrados con antiácidos, antagonistas de los receptores H ₂ 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 H ₂ e inhibidores de la bomba de protones.
Cimetidina (alteración del pH gástrico)	estudio clínico	400 mg BID ^d x 10 días	200 mg (comp) QD x 10 días ^e	↓ 39% (0,61; 0,53-0,70)	↓ 39% (0,61; 0,54-0,69)	El uso concomitante de NOXAFIL Suspensión oral con antagonistas del receptor H ₂ 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) dosis única	↓ 46% (0,54; 0,43-0,69)	↓ 32% (0,68; 0,57-0,81)	El uso concomitante de NOXAFIL Suspensión oral con inhibidores de la bomba de protones debe evitarse en lo posible.
Agentes de la motilidad gastrointestinal						
Metoclopramida	estudio clínico	15 mg QID ^f durante 2 días (Día -1 y 1)	400 mg dosis única (4 x 100 mg) comprimidos de liberación modificada	No se observó un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de posaconazol cuando los comprimidos de posaconazol se coadministraron con metoclopramida.		No se requiere un ajuste de dosis de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada cuando se lo coadministra con metoclopramida
		10 mg TID ^g x 2 días	400 mg (susp oral) dosis única	Metoclopramida, cuando se coadministra con posaconazol suspensión oral, disminuye las concentraciones plasmáticas de posaconazol.		Se recomienda un monitoreo estrecho ante la aparición de infecciones fúngicas recurrentes, cuando metoclopramida se coadministra con NOXAFIL Suspensión oral.
Loperamida	estudio clínico	4 mg dosis única (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 coadministra con loperamida

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 la C _{max} media (estimación de la relación ^a ; 90% IC de la estimación de la relación)	Cambio en el AUC ^b medio (estimación de la relación; 90% IC de la estimación de la relación)	
Ciclosporina (inhibición de la CYP3A4 por NOXAFIL)	estudio clínico	Dosis de mantenimiento estable en pacientes con trasplante cardíaco	200 mg (comp) QD ^c 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. a aproximadamente ¾ de la dosis actual). Por lo tanto los niveles sanguíneos de ciclosporina deben ser monitorearse estrechamente durante la coadministración, y al suspender el tratamiento con NOXAFIL, la dosis de ciclosporina debe ajustarse según sea necesario</p>
Tacrolimus (inhibición de la CYP3A4 por NOXAFIL)	estudio clínico	0,05 mg/kg dosis única vía oral	400 mg (susp oral) BID ^d x 7 días	<p>↑ 121% (2,21; 2,01-2,42)</p>	<p>↑ 358% (4,58; 4,03-5,19)</p>	<p>Cuando se inicia el tratamiento con NOXAFIL en pacientes que ya están recibiendo tacrolimus, debe considerarse la reducción de la dosis de tacrolimus (por ej. a aproximadamente 1/3 de la dosis actual). Por lo tanto los niveles sanguíneos de tacrolimus deben ser monitorearse estrechamente durante la coadministración, y al suspender el tratamiento</p>

						con NOXAFIL, y la dosis de tacrolimus debe ajustarse según sea necesario
Rifabutina (inhibición de la 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 el riesgo. 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 (por ej., uveítis)
Midazolam (inhibición de la CYP3A4 por NOXAFIL)	estudio clínico	0,4 mg dosis única IV ^e 0,4 mg dosis única IV ^e 2 mg dosis única oral 2 mg dosis única oral	200 mg (susp. oral) BID x 7 días 400 mg (susp. oral) BID x 7 días 200 mg (susp. oral) QD x 7 días 400 mg (susp. oral) BID x 7 días	↑ 30% (1,3; 1,13-1,48) ↑ 62% (1,62; 1,41-1,86) ↑ 169% (2,69; 2,46-2,93) ↑ 138% (2,38; 2,13-2,66)	↑ 362% (4,62; 4,02-5,3) ↑ 524% (6,24; 5,43-7,16) ↑ 470% (5,70; 4,82-6,74) ↑ 397% (4,97; 4,46-5,54)	Se recomienda considerar ajustes de dosis de benzodiazepinas, metabolizadas por CYP3A4, durante la coadministración con NOXAFIL.
Fenitoína (inhibición de la CYP3A4 por NOXAFIL)	estudio clínico	200 mg QD PO ^f 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 coadministrarse, debe realizarse un monitoreo frecuente de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y considerarse una reducción de la dosis de fenitoína.
Alcaloides del ergot	teórico	NA, teórico		El posaconazol puede ↑ 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,	teórico	NA, teórico		La coadministración de posaconazol suspensión oral y ciertas drogas como cisaprida, pimozida y		La coadministración de estas drogas con NOXAFIL

pimozida, quinidina				quinidina, metabolizadas a través del sistema CYP3A4 puede resultar en un ↑ 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 torsade de pointes)	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 (por ej., vincristina y vinblastina) son sustratos de la CYP3A4. La coadministración de antifúngicos azoles, incluyendo el posaconazol, con vincristina está asociada con eventos adversos graves (ver Advertencias y precauciones). El posaconazol puede ↑ las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca (por ej., vincristina y vinblastina), lo que puede conducir a neurotoxicidad y otros eventos adversos graves.	Reserve el uso de antifúngicos azoles, incluyendo posaconazol, para pacientes que se encuentran recibiendo alcaloides de la vinca, incluyendo vincristina, y que no poseen opciones de tratamiento alternativas.	
Simvastatina (inhibidor de la HMG-CoA reductasa metabolizado a través de la CYP3A4)	estudio clínico	40 mg dosis única	50, 100 y 200 mg (susp. oral) QD x 13 días	↑ C _{max} 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 HIV, 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 ^c x 10 días	Posaconazol no tiene un efecto clínicamente significativo en la C _{max} y el AUC de estos productos medicinales		No se requiere ajuste de dosis.
Atazanavir	estudio	300 QD x 14 días	400 mg (susp.)	↑ 155%	↑ 268%	Durante la coadministración

Atazanavir/ritonavir régimen potenciado	clínico	300 mg/100 mg QD x 14 días	oral) BID x 7 días 400 mg (susp oral) BID x 7 días	(2,55; 1,89-3,45) ↑ 53% (1,53; 1,13-2,07)	(3,68; 2,89-4,70) ↑ 146% (2,46; 1,93-3,13)	con NOXAFIL, se recomienda un monitoreo frecuente de los eventos adversos y toxicidad relacionada con los agentes antivirales que son sustratos de CYP3A4.
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 monitoreo frecuente de los eventos adversos y toxicidad relacionada con los bloqueadores de canales de calcio. Puede requerirse un ajuste de dosis de los bloqueadores de canales de calcio
Digoxina	teórico	NA, teórico		Posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de digoxina.		La coadministración de otros azoles con digoxina se ha asociado con incrementos en los niveles de digoxina. Por lo tanto, NOXAFIL puede incrementar las concentraciones plasmáticas de digoxina y los niveles de digoxina deben monitorearse cuando se inicie o discontinúe el tratamiento con posaconazol.
Venetoclax	estudio clínico	Consulte la información para el prescriptor de venetoclax		El uso concomitante de venetoclax (un sustrato de CYP3A4) con posaconazol aumenta la C_{max} y el AUC_{0-12h} de venetoclax, lo que puede aumentar la toxicidad de venetoclax (ver Advertencias y precauciones)		Consulte la información para el prescriptor de venetoclax

a: Estimación de la relación = relación del fármaco coadministrado más posaconazol frente a 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 (~ 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 administra con una comida alta en grasas (~ 50 g grasa) y aproximadamente 2,6 veces mayor que cuando se 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 puede tomarse 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 administrarse con un alimento 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

Toxicología general:

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 hasta por tres meses, en ratas hasta por seis meses, y en perros y monos hasta por 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.

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 inmune (disminución de la respuesta celular para formar anticuerpos y aumento de la actividad de células natural killer) 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.

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, basada 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, los ratones 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.

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

Toxicidad reproductiva y del desarrollo: 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 hembra 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.

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 a través de un catéter venoso periférico se asociaron con tromboflebitis (60% de incidencia).

Se evaluó la seguridad de NOXAFIL Solución concentrada para infusión en 268 pacientes en un estudio clínico. Los pacientes se enrolaron 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 proceso hematológico maligno, neutropenia después de la quimioterapia, GVHD, y afecciones posteriores a HSCT. 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 ≥ 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 de NOXAFIL IV 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 leucemia mieloide aguda (AML) (1%).

NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada

La seguridad de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada se evaluó en 230 pacientes enrolados en el estudio clínico pivotal. Los pacientes se enrolaron en un ensayo farmacocinético y de seguridad no comparativo de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada administrado como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes, entre las que se encontraban proceso hematológico maligno, neutropenia después de la quimioterapia, GVHD, y afecciones posteriores a HSCT. El tratamiento con NOXAFIL 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 HSCT alcanzaron niveles de C_{min} plasmáticos promedio de posaconazol más altos, con un 8% de sujetos con HSCT (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 (QD) fueron diarrea y náuseas.

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

NOXAFIL Suspensión oral

La seguridad de la terapia con NOXAFIL Suspensión oral se evaluó 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 ≥ 6 meses, con 58 pacientes que recibieron terapia con NOXAFIL durante ≥ 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

Los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas. Por lo tanto, 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 otra droga. La información sobre las reacciones adversas de los ensayos clínicos puede ser útil para identificar y aproximar las tasas de las reacciones adversas relacionadas con la droga en el uso real.

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 con solución concentrada para infusión se efectuó en una población de pacientes similar a la estudiada previamente en el programa clínico pivotal de posaconazol suspensión oral.

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

Reacciones adversas	NOXAFIL Solución concentrada para infusión Fase de tratamiento n=237 (%)^a	Posaconazol solución concentrada para infusión Fase de tratamiento o Fase subsecuente al tratamiento con suspensión oral n=237(%)^b
Sujetos que reportaron cualquier reacción adversa	220 (93)	235 (99)
Sistema sanguíneo y linfático		
Anemia	16 (7)	23 (10)
Neutropenia febril	44 (19)	54 (23)
Trombocitopenia	17 (7)	25 (11)
Gastrointestinal		

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)
Condiciones generales y del sitio de administración		
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)
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	23 (10)	29 (12)
Hipocalcemia	51 (22)	67 (28)
Hipomagnesemia	25 (11)	30 (13)
Sistema nervioso		
Cefalea	33 (14)	49 (21)
Sistema respiratorio, torácico y del mediastino		
Tos	21 (9)	31 (13)
Disnea	16 (7)	24 (10)
Epistaxis	34 (14)	40 (17)
Tejido cutáneo y subcutáneo		
Petequias	20 (8)	24 (10)
Rash	35 (15)	56 (24)
Vasculares		
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: 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 se efectuó 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 una dosis diaria de 300 mg de NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada con una incidencia \geq 1% para el estudio P05615

Reacciones adversas	NOXAFIL Comprimidos de liberación modificada (300 mg) n=210 (%)
Cardiovascular	
Bradicardia sinusal	2 (1)
Gastrointestinal	
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)
Condiciones generales y del sitio de administración	
Interacciones medicamentosas	2 (1)
Pirexia	2 (1)
Metabolismo y nutrición	
Disminución del apetito	2 (1)
Hipocalcemia	3 (1)
Hipocalcemia	6 (3)
Hipomagnesemia	3 (1)
Hipofosfatemia	5 (2)
Tejido conectivo y musculoesquelético	
Dolor en las extremidades	2 (1)
Sistema nervioso	
Cefalea	2 (1)
Tejido cutáneo y subcutáneo	
Prurito	2 (1)
Rash	5 (2)
Rash macular	2 (1)
Rash maculopapular	2 (1)
Rash prurítico	2 (1)
Investigaciones	

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 leucemia mieloide aguda (AML) o síndromes mielodisplásicos (MDS). La duración media de la terapia fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (29 días, NOXAFIL; 25 días, fluconazol/itraconazol). En este estudio, 304 pacientes fueron asignados de manera aleatoria a la terapia con NOXAFIL y 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 HSCT alogénicos con GVHD. La duración media de la terapia fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (80 días, NOXAFIL; 77 días, 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/198-316 y P01899

Reacciones adversas	NOXAFIL n=605 (%)	fluconazol n=539 (%)	itraconazol n=58 (%)
Sistema sanguíneo y linfático			
Anemia	5 (1)	2 (<1)	0
Trombocitopenia	4 (1)	3 (1)	0
Cardiovascular			
Prolongación del intervalo QT/QT _c	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)
Visión			
Visión borrosa	3 (<1)	6 (1)	0

Gastrointestinal			
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)
Condiciones generales y del sitio de administración			
Fatiga	7 (1)	7 (1)	0
Debilidad	3 (<1)	5 (1)	0
Astenia	2 (<1)	3 (1)	0
Fiebre	2 (<1)	3 (1)	0
Hepatobiliares			
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
Inmunes			
Reacción alérgica	3 (<1)	3 (1)	0
Metabolismo y nutrición			
Hipocalcemia	11 (2)	6 (1)	1 (2)
Anorexia	6 (1)	8 (1)	1 (2)
Hipomagnesemia	2 (<1)	6 (1)	0
Hipercalemia	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)
Tejido conectivo y musculoesquelético			
Mialgia	2 (<1)	3 (1)	0
Sistema nervioso			
Cefalea	8 (1)	8 (1)	1 (2)
Mareos	4 (1)	7 (1)	0
Alteración del gusto	3 (<1)	7 (1)	1 (2)
Temblores	4 (1)	6 (1)	0
Parestesia	5 (1)	3 (1)	0
Somnolencia	2 (<1)	3 (1)	0
Síncope	2 (<1)	0	1 (2)
Sistema urinario y renal			
Aumento de la creatinina sanguínea	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
Sistema respiratorio, torácico y del mediastino			
Tos	2 (<1)	2 (<1)	1 (2)
Piel y tejido subcutáneo			
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)
Investigaciones			
Aumento de la fosfatasa alcalina	6 (1)	6 (1)	1 (2)
Alteración del nivel de la droga	5 (1)	2 (<1)	0
Aumento de LDH	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/mm³. 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 procesos hematológicos malignos, incluyendo trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos; tumores sólidos y/o SIDA.

Estudios C/I96-209, C/I97-331, C/I97-330 y P00298

El estudio C/I96-209 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 HIV con OPC susceptible a azoles. Los pacientes fueron tratados con NOXAFIL cápsulas 400 mg dos veces al día 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 durante 13 días. En este estudio, 379 pacientes recibieron tratamiento con NOXAFIL y 90 pacientes recibieron terapia con fluconazol.

El estudio C/I97-331 fue un estudio controlado, aleatorizado, ciego para el evaluador, realizado con pacientes infectados por HIV 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/I97-330 fue un estudio abierto y no comparativo realizado con 199 pacientes infectados por HIV con OPC refractario 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 HIV con OPC refractario 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/I97-330 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 [BMT], no BMT, OPC no refractario y OPC refractario) organizadas por sistemas corporales reportadas con una incidencia ≥ 2% para estudios de rIFI (P01893 y P00041) y estudios de OPC (C/I96-209, C/I97-331, C/I97-330 y P00298))

Reacciones adversas	Estudios rIFI (P01893 y P00041)	Estudios OPC (C/I96-209, C/I97-331, C/I97-330 y P00298)
---------------------	---------------------------------	--

	NOXAFIL		OPC no refractario		OPC refractario
	BMT n=124 (%)	No BMT n=304 (%)	NOXAFIL n=557 (%)	Fluconazol n=262 (%)	NOXAFIL n=239 (%)
Sangre y sistema linfático					
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)
Cardiovascular					
Prolongación de QT/QTc	0	6 (2)	0	0	0
Gastrointestinal					
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)
Generales y del sitio de administración					
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)
Hepatobiliares					
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
Nutrición y metabolismo					
Anorexia	2 (2)	6 (2)	6 (1)	1 (< 1)	7 (3)
Sistema musculoesquelético					
Mialgia	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	4 (2)
Sistema nervioso					
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)
Psiquiátrico					
Insomnio	0	0	3 (1)	0	6 (3)
Sistema urinario y renal					

Aumento de la creatinina sanguínea	0	5 (2)	2 (< 1)	0	2 (1)
Sistema reproductivo y mamas					
Desorden menstrual	0	2 (2)	0	0	0
Piel y tejido subcutáneo					
Rash	2 (2)	8 (3)	8 (1)	4 (2)	10 (4)
Prurito	1 (1)	3 (1)	6 (1)	2 (1)	5 (2)
Investigaciones					
Aumento de la fosfatasa alcalina	1 (1)	5 (2)	3 (1)	3 (1)	5 (2)
Nivel de la droga alterado	2 (2)	5 (2)	0	0	0

Se notificaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en 428 pacientes con IFIs (1% cada uno) incluyendo 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 refractario. Entre estos pacientes altamente inmunocomprometidos con enfermedad avanzada por HIV, se informaron eventos adversos graves (SAEs) en el 55% (132/239). Los eventos adversos graves más comúnmente notificados fueron fiebre (13%) y neutropenia (10%).

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

Reacciones adversas menos comunes reportadas en los estudios clínicos

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

Neoplasias benignas y malignas: lipoma, sarcoma de Kaposi.

Sangre y sistema linfático: gases en sangre anormales no especificados (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 GVHD.

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 cardiotoxica reciente, hipocalcemia, e hipomagnesemia.

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

Endócrino: insuficiencia adrenal, disminución de los glucocorticoides, disminución de las gonadotrofinas.

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, queilitis, diverticulitis agravada, disfagia, eructos, esofagitis, ulceración esofágica, heces fétidas, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, hemorragia del tracto gastrointestinal, hipo, gingivitis, glositis, diarrea hemorrágica, gastritis hemorrágica, íleo, 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, GVHD agravada, reacción de hipersensibilidad, inflamación no específica, sarcoidosis agravada, síndrome Stevens Johnson.

Infecciones e infestaciones: infección asociada al catéter, llaga labial no herpética, candidiasis esofágica, infección fúngica, moniliasis, 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 (SNC), 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 folicular, furunculosis, rash macular, rash maculopapular, sudores nocturnos, rash prurítico, rash agravado, seborrea, trastorno de la piel, nódulo de la piel, urticaria, rash vesicular.

Hallazgos anormales de laboratorio: hematológicos, químicos clínicos y otros datos cuantitativos

Hallazgos de ensayos clínicos

Hallazgos químicos clínicos

En estudios (no controlados) de pacientes con IFIs tratados con NOXAFIL Suspensión oral a dosis ≥ 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 HIV 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 AML 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 post-comercialización

Los siguientes eventos adversos fueron reportados posterior a la aprobación 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, que incluyeron:

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Farmacocinética y seguridad de posaconazol 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 posaconazol 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 AML o MDS que habían recibido quimioterapia en forma reciente y habían desarrollado o se esperaba desarrollaran 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) pacientes con AML o MDS que habían recibido recientemente quimioterapia y habían desarrollado o se esperaba desarrollaran neutropenia significativa, o 2) pacientes que se habían sometidos a HSCT y estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor para la prevención o el tratamiento de GVHD. 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 a partir de entonces.

Posaconazol solución concentrada para infusión se administró 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 no era hispánica o latina (92%), y el 55% eran varones. El estudio trató 155 sujetos (65%) con AML o MDS, y 82 sujetos (35%) con HSCT, 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 una 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 AML/MDS con neutropenia después de la quimioterapia o sujetos con HSCT que recibieron terapia inmunosupresora para prevenir o tratar la GVHD que recibieron 300 mg QD lograron una C_{avg} media 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 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 enroló 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 fúngica. 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 AML o MDS que habían recibido quimioterapia en forma reciente y habían desarrollado o se esperaba desarrollaran 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 AML o MDS que habían recibido quimioterapia en forma reciente y habían desarrollado o se esperaba desarrollaran neutropenia significativa, o 2) pacientes que se habían sometidos a un HSCT y estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor para la prevención o el tratamiento de GVHD. 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 a partir de entonces.

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

Se recolectaron muestras PK en serie el Día 1 y en estado estacionario el Día 8 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. [C_{avg} fue la concentración promedio de posaconazol en estado estacionario, calculada como AUC/intervalo de dosis (24 horas)]. Los sujetos con AML/MDS con neutropenia luego de la quimioterapia o sujetos con HSCT que recibieron tratamiento inmunosupresor para prevenir o tratar la GVHD 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 ≥ 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 pivotal 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; con control activo	<u>Dosis:</u> posaconazol: 200 mg TID ^a , fluconazol: 400 mg QD ^b o itraconazol: 200 mg BID ^c <u>Vía de administración:</u> oral <u>Duración:</u> hasta 84 días	n= 602 [589] <u>posaconazol:</u> 304 [297] FLU/ITZ: 298 [292]	<u>posaconazol:</u> 49 (13-82) FLU/ITZ 50 (13-81)	<u>posaconazol:</u> 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 recibieron quimioterapia citotóxica para AML oMDS. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de las IFIs probadas/probables determinadas por un panel de expertos externos independientes, ciego 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, posaconazol; 25 días, 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;	<u>Dosis:</u>	n= 600 [579]	<u>posaconazol:</u>	<u>posaconazol:</u>

	control activo	posaconazol: 200 mg TID ^a ; fluconazol: 400 mg QD ^b <u>Vía de administración:</u> oral <u>Duración:</u> hasta 16 semanas	<u>posaconazol:</u> 301 [291] <u>fluconazol:</u> 299 [288]	42,2 años (13-72 años) <u>fluconazol:</u> 40,4 años (13-70 años)	Hombres: 203 Mujeres: 98 <u>fluconazol:</u> Hombres: 187 Mujeres: 112
--	----------------	---	---	--	---

a: TID = tres veces al día

b: QD = una vez al día

El Estudio C/I98-316 fue un estudio randomizado, doble ciego que comparó posaconazol suspensión oral (200 TID) con fluconazol cápsulas (400 mg QD) en la profilaxis contra IFIs en receptores HSCT alogénicos con GVHD. 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, ciego. 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, posaconazol; 77 días, fluconazol).

Resultados del estudio

Profilaxis de IFIs

En ambos estudios de profilaxis, la aspergilosis fue la infección recurrente más común. Hubo significativamente menos infecciones recurrentes por *Aspergillus* en pacientes que recibieron profilaxis con posaconazol en comparación con los pacientes de control que recibieron fluconazol o itraconazol. Ver las Tablas 23 y 24 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	Valor-p
Proporción (%) de pacientes con IFIs probadas/probables			
Durante el tratamiento			
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)	
Periodo de tiempo establecido			
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	Valor-p
Proporción (%) de pacientes con IFIs probadas/probables					
Período de tratamiento					
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)	
Periodo de tiempo establecido					
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>	n=330	43,6 años (8 - 84 años)	Hombres: 217; Mujeres: 113

		máximo 12 meses			
--	--	-----------------	--	--	--

Los pacientes se enrolaron para recibir tratamiento con posaconazol si el investigador confirmó un diagnóstico de aspergilosis invasiva, de acuerdo con los criterios de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento - Grupo de Estudio de 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 fueron refractarios al voriconazol y cinco fueron 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 procesos hematológicos malignos, 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

Aspergillosis 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, incluyendo el diagnóstico de aspergilosis invasiva, la refractariedad y la intolerancia a la terapia anterior y el resultado clínico de forma paralela y ciega 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 clínicamente significativa (respuesta parcial) de todos los signos, síntomas y hallazgos radiográficos atribuibles a la infección fúngica. 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 infecciones fúngicas diseminadas (con o sin afectación pulmonar) y el resto tenían infecciones extrapulmonares. Entre las infecciones extrapulmonares, el CNS 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 Tabla 26, 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 verse 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%)
	Ratio de probabilidades 4,06 [†] (IC 95%: 1,50; 11,04) <i>P</i> = 0,006	
Sobrevida al día 365	(38%)	(22%)
Éxito por especies		
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 ratio de probabilidades 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 enrolamiento y base de enrolamiento (enfermedad refractaria o intolerancia), y otras 5 variables que mostraron desequilibrio entre los grupos de tratamiento (raza, tiempo de enrolamiento, 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 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.
- *Cromoblastomicosis/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	Edad promedio	Genero
-----------	--------------------	---	---------------------	---------------	--------

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

a: BID = dos veces al día

b: QD = una vez al día

Se completó un estudio controlado, aleatorizado, ciego para el evaluador en pacientes infectados por el HIV 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 28. 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, posaconazol suspensión oral demostró una tasa de respuesta micológica sostenida significativamente mejor 4 semanas después del final del tratamiento comparado con 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 (≤ 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 HIV fueron tratados con posaconazol suspensión oral 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) (≤ 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 al inicio, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei*.

SOBREDOSIS:

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

Durante 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 Suspensión oral durante 3 días. El investigador no detectó reacciones adversas.

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



El carbón activado puede usarse para eliminar la droga no absorbida.

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

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: May/2022 – Disposición N° 3409/2022

MK5592-ARG-2019-019694

254862 – Ene/2022