

## **NOXAFIL®**

Suspensión  
Para administración por vía oral  
(Posaconazol)

**DESCRIPCIÓN:** Cada ml de suspensión oral contiene 40mg de Posaconazol.

**ACCIONES:** El posaconazol es un inhibidor potente de la enzima lanosterol 14 $\alpha$ -demetilasa, que cataliza un paso esencial en la biosíntesis del ergosterol. Por lo tanto, posaconazol posee una actividad antimicótica de amplio espectro contra una variedad de levaduras y mohos incluyendo especies de *Candida* (como cultivos de *C. albicans* resistentes a fluconazol, voriconazol e itraconazol, *C. krusei* y *C. glabrata* que son menos susceptibles a la anfotericina B), *Aspergillus* (incluyendo cultivos resistentes a fluconazol, itraconazol y anfotericina B) y organismos que anteriormente no se consideraban susceptibles a los azoles como los zygomycetos (v.g., especies de *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* y *Rhizomucor*). In vitro, posaconazol demostró 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 infecciones animales posaconazol demostró actividad contra una amplia variedad de infecciones micóticas causadas por mohos o levaduras. Sin embargo, no hubo una correlación consistente entre la concentración inhibitoria mínima y la eficacia.

**Microbiología:** Posaconazol ha demostrado, tanto in vitro como en infecciones clínicas, ser activo contra los siguientes microorganismos: Especies de *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. Níger*, *A. ustus*, *A. ochraceus*), especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*), *Cryptococo neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Histoplasma capsulatum*, *Pseudallescheria boydii* y especies de *Alternaria*, *exophiala*, *Fusarium*, *Ramichloridium*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Rhizopus*.

Posaconazol también ha demostrado actividad in vitro contra las siguientes levaduras y mohos: *Candida dubliniensis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. tropicales*, *C. zeylanoides*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*, *Cryptococcus laurentii*, *Kluyveromyces marxianus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Yarrowia lipolytica*, especies de *Pichia* y *Trichosporon*, *Aspergillus Sydowii*, *Bjerkandera adusta*, *Blastomyces dermatitidis*, *Epidermophyton floccosum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Scedosporium apiospermum*, *Psorothrix schenckii*, *Wangiella dermatitidis* y especies de *Absidia*, *apophysomyces*, *Bipolares*, *Curvularia*, *Microsporum*, *Paecilomyces*, *Penicillium* y *Trichophyton*. Sin embargo, la seguridad y efectividad de posaconazol para el tratamiento de infecciones clínicas debido a estos microorganismos no ha sido establecida en estudios clínicos. Las muestras para cultivos y otros estudios de laboratorio (incluyendo histopatología) deben ser obtenidas antes del tratamiento para aislar e identificar los organismos causales. El tratamiento debe instaurarse antes de conocer los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez se disponga de los resultados, el tratamiento antimicótico debe ajustarse dependiendo de la etiología. **Resistencia a medicamentos:** Las cepas de *C. albicans* resistentes al posaconazol no pudieron ser generadas en el laboratorio; los mutantes espontáneos de laboratorio de *Aspergillus fumigatus* que demostraron una disminución de la susceptibilidad al posaconazol aparecieron con una frecuencia de  $1 \times 10^{-8}$  hasta  $1 \times 10^{-9}$ . Las muestras clínicas de *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* que muestran disminución significativa de la susceptibilidad al posaconazol son raras. En estos raros casos en donde se observó baja susceptibilidad al posaconazol, no hubo una correlación clara entre la disminución de la susceptibilidad y la falla clínica. El éxito clínico se ha observado en pacientes infectados con organismos resistentes a otros azoles; de tal forma que posaconazol fue activo in vitro contra muchas cepas de *Aspergillus* y de *Candida* que desarrollaron resistencia a otros azoles y/o a la anfotericina B. No se han establecido los puntos de ruptura del posaconazol para ningún hongo.

**INDICACIONES Y USO:** NOXAFIL® (posaconazol) está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes mayores de 13 años:

**Candidiasis orofaríngea**, incluyendo a pacientes con enfermedad refractaria a itraconazol y a fluconazol. La refractariedad se define como progresión de la infección o falla en la mejoría después de al menos 7 días de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

**Aspergilosis invasiva** en pacientes con enfermedad que sea refractaria a la anfotericina B, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos. La refractariedad se define como progresión de la infección o falla en la mejoría después de al menos 7 días de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

**Candidiasis esofágica o candidemia** en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina B, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos. La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

**Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma** en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.

### **Coccidioidomicosis**

**NOXAFIL®** también está indicado para la profilaxis de infecciones micóticas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes mayores de 13 años, que tengan riesgo de desarrollar estas infecciones, como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas.

### **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

**NOXAFIL®** debe ser administrado con una comida, o con 240ml de un suplemento nutricional. La suspensión oral debe mezclarse bien antes de utilizarse.

**Tabla 1. Dosis recomendada de acuerdo a la indicación**

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

Aumentar la dosis diaria total por encima de 800mg no mejora la exposición al **NOXAFIL®**.

**Uso en pacientes con enfermedad renal:** No se requiere ajustar la dosis en este tipo de pacientes, pues posaconazol no tiene eliminación renal significativa y no se espera que la insuficiencia renal severa cause algún efecto sobre la farmacocinética de este.

**Uso en pacientes con enfermedad hepática:** Existen datos limitados acerca de la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis. En el escaso número de pacientes estudiados que tenían insuficiencia hepática, hubo un

incremento de la vida media en relación con la disminución de la función hepática.

**Uso en pediatría:** La seguridad y la eficacia en adolescentes y niños por debajo de los 13 años de edad no han sido establecidas.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS (VER TAMBIÉN PRECAUCIONES):**

**Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol:** posaconazol es metabolizado por la vía de la glucuronidación del UDP (enzimas fase 2) y es un sustrato del flujo de la glicoproteína-p. Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de depuración pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

La rifabutina (300mg al día) disminuyó la C<sub>max</sub> (concentración plasmática máxima) y el AUC (área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo) del posaconazol en 43% y 49%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

La fenitoína (200mg al día) disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUC de posaconazol en 41% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

La cimetidina (400mg dos veces al día) disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUC de posaconazol (200mg al día) cada una en 39%. El uso concomitante de posaconazol y cimetidina debe ser evitado a menos que el beneficio sobrepase el riesgo.

Los antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, los inhibidores de la bomba de protones y los antiácidos: No se observó ningún efecto clínicamente relevante sobre la biodisponibilidad de posaconazol cuando se administró con un antiácido, con antagonistas del receptor H<sub>2</sub> diferentes de la cimetidina, o con inhibidores de la bomba de protones; por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis cuando se utilice concomitantemente con estos productos.

Glipizida: (dosis única de 10mg) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la Cmax o el AUC del posaconazol.

**Efectos de posaconazol sobre otros medicamentos:** posaconazol no es metabolizado en niveles clínicamente significativos a través del sistema del citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor de la CYP3A4 y por lo tanto los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados a través de esta vía, pueden aumentar cuando se administran con posaconazol.

Alcaloides del ergot: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina) lo que puede producir ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada.

Alcaloides de la vinca: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, el posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides de la vinca (v.g., vincristina y vinblastina), lo que puede producir neurotoxicidad. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis de los alcaloides de la vinca.

Ciclosporina: En los pacientes con trasplante cardíaco que reciben dosis estables de ciclosporina, una dosis diaria de 200mg de posaconazol aumentó las concentraciones de ciclosporina requiriéndose reducción de dosis. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, la dosis de ciclosporina debe ser reducida (v.g., a tres cuartas partes de la dosis actual). Por lo tanto los niveles sanguíneos de la ciclosporina deben ser monitorizados cuidadosamente durante la administración concomitante y hasta la interrupción del tratamiento con posaconazol, la dosis de ciclosporina debe ser ajustada según necesidad.

Tacrolimo: El posaconazol aumentó la Cmax y el AUC de tacrolimo (dosis única de 0,05mg/kg) en 121% y 358%, respectivamente, Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo tacrolimo, la

dosis de este debe ser reducida (v.g., aproximadamente hasta un tercio de la dosis actual). Por lo tanto los niveles sanguíneos del tacrolimo deben ser monitorizados cuidadosamente durante la administración concomitante, y hasta la interrupción del posaconazol, y se debe realizar ajuste de dosis según necesidad.

Sirolimus: posaconazol puede aumentar la concentración plasmática del sirolimus. Se deben monitorizar los niveles sanguíneos de sirolimus al iniciar, durante y hasta la interrupción del tratamiento con posaconazol, ajustando la dosis de acuerdo a necesidad.

Rifabutina: El posaconazol aumentó la Cmax y el AUC del rifabutina en 31% y 72%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo. Si los medicamentos son administrados concomitantemente, se deben monitorizar cuidadosamente el cuadro hemático y los efectos adversos relacionados con niveles altos de rifabutina (v.g., uveitis).

Midazolam: posaconazol aumentó el AUC del midazolam en 83%. Se debe pensar en ajustar la dosis de las benzodiazepinas, metabolizadas por la CYP3A4, durante la administración concomitante de posaconazol.

Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), ritonavir, indinavir: Los estudios clínicos no demostraron ningún efecto clínicamente significativo sobre la zidovudina, lamivudina, ritonavir o indinavir cuando se administraron con posaconazol; por lo tanto no se requieren ajustes de la dosis durante la administración concomitante.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través de la CYP3A4: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, las concentraciones elevadas de inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el plasma pueden asociarse con rabdomiólisis. Se recomienda ajustar la dosis de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa durante la coadministración con posaconazol.

Los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través de la CYP3A4: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, se recomienda una monitorización frecuente de efectos adversos y toxicidad relacionada con bloqueadores de canales de calcio durante la coadministración con posaconazol. Puede ser necesario ajustar la dosis de los bloqueadores de canales de calcio.

**EVENTOS ADVERSOS:** Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento, observadas en 2.400 pacientes tratados con posaconazol se muestran en la Tabla 2. Ciento setenta y dos pacientes recibieron tratamiento con posaconazol durante  $\geq 6$  meses; 58 de éstos recibieron tratamiento con posaconazol durante  $\geq 12$  meses.

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

**Tabla 2. Eventos adversos relacionados con el tratamiento**

Eventos adversos relacionados con el tratamiento, reportadas en pacientes tratados con posaconazol por órganos n = 2.400 Incluye todas las reacciones adversas con incidencia de igual o mayor al 1% Común (>1/100, <1/10)	
<b>Alteraciones sanguíneas y del sistema linfático</b> Común:	Neutropenia
<b>Alteraciones del metabolismo y la nutrición</b> Común:	Anorexia
<b>Alteraciones del sistema nervioso</b> Común:	Mareo, cefalea, parestesias, somnolencia
<b>Alteraciones gastrointestinales</b> Común:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómito
<b>Alteraciones hepatobiliares</b> Común:	Elevación de pruebas de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
<b>Alteraciones de la piel y el tejido celular</b>	Rash

<b>subcutáneo</b> Común:	
<b>Alteraciones generales y relacionadas con el sitio de administración</b> Común:	Astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

Los eventos adversos severos relacionados con el tratamiento, reportados en 428 pacientes con infecciones micóticas invasivas (1% cada uno) incluyeron alteración de la concentración de otros medicamentos, aumento de las enzimas hepáticas, náuseas, rash y vómito. Los eventos adversos severos relacionados con el tratamiento, reportados en 605 pacientes tratados con posaconazol para profilaxis (1% cada uno) incluyeron bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas, daño hepatocelular, náuseas y vómito.

Otros eventos adversos poco comunes y raros, médicamente significativos, y reportados durante estudios clínicos con posaconazol han incluido la insuficiencia suprarrenal (causalidad no confirmada), reacciones alérgicas y/o hipersensibilidad.

Durante el desarrollo clínico hubo un solo caso de "torsade de pointes" en un paciente que estaba recibiendo posaconazol. Este reporte es de un paciente muy enfermo con múltiples factores de riesgo potenciales y generadores de confusión, como historia de palpitaciones, quimioterapia cardiopélica reciente, hipocalcemia e hipomagnesemia.

Adicionalmente, casos raros de síndrome urémico hemolítico y de púrpura trombocitopénica trombótica han sido reportados, principalmente en pacientes que han recibido ciclosporina o tacrolimo concomitantes para el manejo de rechazo de trasplantes o para enfermedad de injerto contra huésped.

**CONTRAINDICACIONES:** Posaconazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o a cualquier componente del producto.

Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de los sustratos CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina con posaconazol está contraindicada, ya que las concentraciones plasmáticas altas de estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones "torsade de pointes".

Aunque no se ha estudiado in vitro ni in vivo, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot que pueden causar ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides ergot está contraindicada.

**PRECAUCIONES: Hipersensibilidad:** No existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles. **Toxicidad hepática:** En estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (v.g., elevación leve a moderada de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). La elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la interrupción del medicamento. En casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más severas incluyendo colestasis o falla hepática en pacientes con enfermedades subyacentes (v.g., neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol. **Prolongación del intervalo QT:** Algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo QT. Los resultados de un análisis múltiple con tiempo pareado de ECG en voluntarios sanos no demostraron ningún aumento en el promedio del intervalo QT. De todas formas, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT y que sean metabolizados a través de la CYP3A4. Las alteraciones electrolíticas, especialmente las que involucren los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser monitorizadas y corregidas si es necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

**USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No existe suficiente información acerca del uso de posaconazol en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Posaconazol ha demostrado causar malformaciones esqueléticas en ratas expuestas a dosis menores que las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos. En conejos, posaconazol fue embriotóxico con exposiciones mayores que las obtenidas con dosis terapéuticas. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Posaconazol debe ser utilizado durante el embarazo solamente si el potencial de beneficio justifica los posibles riesgos para el feto.

Posaconazol es excretado en la leche de las ratas lactantes. La excreción del posaconazol en leche humana no ha sido investigada. Posaconazol no debe ser utilizado por madres lactantes a menos que el beneficio claramente sobrepase el riesgo para el hijo.

**SOBREDOSIS:** Durante los estudios clínicos algunos pacientes recibieron posaconazol hasta 1600mg/día sin ningún evento adverso diferente a los reportados con dosis bajas. Adicionalmente, se presentó una sobredosis accidental en un paciente que tomó 1200mg dos veces al día por 3 días. No se reportó ningún evento adverso relacionado por el investigador. Posaconazol no es removido mediante hemodiálisis.

**ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura inferior a 30°C.

**PRESENTACIÓN:** Suspensión Oral 40 mg / mL. Frasco ámbar x 105 mL.

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico:  
En Bogotá, Tel. 2617730. Fuera de Bogotá al 01-8000-110207.

#### **DIVISIÓN DE BIOTECNOLOGÍA**

División: SCHERING-PLOUGH S. A.

Avenida (Carrera) 68 No. 19-20 / E-mail: [division.medica@spcorp.com](mailto:division.medica@spcorp.com)  
Bogotá, Colombia