



NOXAFIL[®]

(posaconazol)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Suspensão Oral

105 mL



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NOXAFIL[®]
posaconazol

APRESENTAÇÕES

NOXAFIL[®]

Suspensão oral de

- 40 mg/mL em embalagem com 1 frasco com 105 mL.

Cada frasco vem acompanhado de uma colher dosadora que permite fazer dosagens de 2,5 e 5 mL da suspensão oral. Agite antes de usar.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 13 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

NOXAFIL[®] 40 mg/mL:

Cada mL da suspensão oral contém 40 mg de posaconazol.

Excipientes: polissorbato 80, simeticona, benzoato de sódio, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico monohidratado, glicerol, xantina, glicose líquida, dióxido de titânio, água purificada e flavorizante artificial sabor cereja.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NOXAFIL[®] é indicado para uso no tratamento das seguintes infecções fúngicas, em pacientes com 13 anos de idade ou mais:

- Candidíase orofaríngea, incluindo pacientes com doença refratária a itraconazol e fluconazol. Define-se refratariedade como a progressão da infecção ou falha na melhora após um mínimo de 7 dias do recebimento de terapia antifúngica eficaz.
- Aspergilose invasiva em pacientes com doença refratária a anfotericina B, itraconazol ou voriconazol, ou intolerantes a esses medicamentos. Define-se refratariedade como a progressão da infecção ou falha na melhora após um mínimo de 7 dias de terapia antifúngica eficaz.
- Candidíase esofágica ou candidemia em pacientes com doença refratária a anfotericina B, fluconazol ou itraconazol, ou intolerantes a esses medicamentos. Define-se refratariedade como progressão da infecção ou falha na melhora após um período de tratamento mínimo (fungemia persistente: 3 dias; infecções não fúngicas: 7 dias; candidíase esofágica: 14 dias) de terapia antifúngica eficaz.
- Fusariose, zigomicose, criptococose, cromoblastomicose e micetoma em pacientes com doença refratária a outras terapias ou intolerantes a outras terapias.
- Coccidioidomicose.

NOXAFIL[®] também é indicado para a profilaxia de infecções fúngicas invasivas, incluindo leveduras e fungos filamentosos, em pacientes com 13 anos de idade ou mais com alto risco de desenvolvimento dessas infecções, como pacientes com neutropenia prolongada ou receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS CLÍNICOS

Aspergilose invasiva¹

Eficácia em pacientes com doença refratária ou intolerância à terapia prévia: a eficácia e o benefício de sobrevida do posaconazol oral para o tratamento de aspergilose invasiva em pacientes com doença refratária à anfotericina B (incluindo formulações lipossômicas) ou ao itraconazol, ou em pacientes que eram intolerantes a esses medicamentos foram demonstrados em 107 pacientes incluídos em um ensaio com terapia de resgate. Os pacientes receberam 800 mg/dia de posaconazol em doses divididas. A maioria

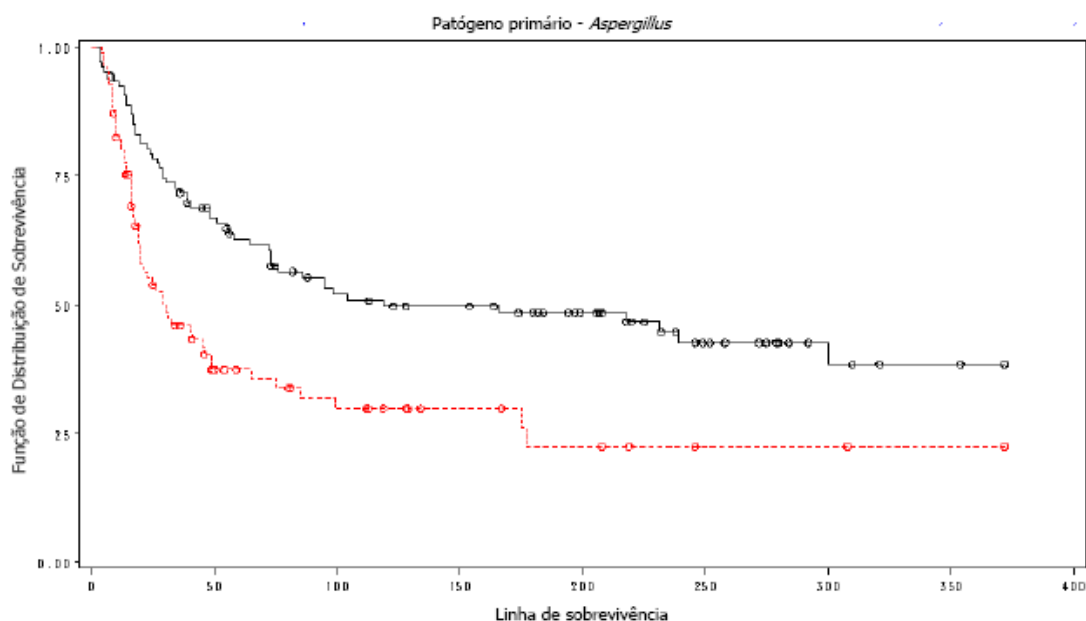
dos pacientes estava gravemente imunocomprometida com condições subjacentes, como doenças malignas hematológicas, incluindo transplante de medula óssea; transplante de órgão sólido; tumores sólidos e/ou AIDS. Um painel independente de especialistas revisou todos os dados dos pacientes, incluindo diagnóstico de aspergilose invasiva, refratariedade e intolerância à terapia prévia e desfechos clínicos de modo cego e em paralelo, comparados a um grupo controle externo de 86 pacientes tratados com terapia padrão, em sua maioria, ao mesmo tempo e nos mesmos locais dos pacientes admitidos no estudo com posaconazol. O sucesso foi definido como a resolução completa (resposta completa) ou a melhora clinicamente significativa (resposta parcial) de todos os sinais, sintomas e achados radiográficos atribuíveis à infecção fúngica. Doença estável não progressiva e falha foram consideradas como um insucesso. A maioria dos casos de aspergilose foi considerada refratária tanto no grupo tratado com posaconazol (88%) quanto no grupo de controle externo (79%). Conforme mostrado na Tabela 1, observou-se uma resposta global de sucesso ao final do tratamento em 42% dos pacientes tratados com posaconazol em comparação a 26% do grupo externo ($P = 0,006$).

Tabela 1. Eficácia global de posaconazol ao final do tratamento de Aspergilose Invasiva em comparação com um grupo de controle externo

	POSACONAZOL	GRUPO DE CONTROLE EXTERNO
Resposta geral	45/107 (42%)	22/86 (26%)
	RAZÃO DE PROBABILIDADES 4,06 (IC de 95%, 11,04) $P = 0,006$	
Sobrevida no dia 365	(38%)	(22%)
Sucesso por espécie Todos micologicamente confirmados		
<i>Aspergillus spp.*</i>	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%)

* Inclui outras espécies menos comuns ou espécies desconhecidas.

Um benefício de sobrevivência de posaconazol em comparação ao tratamento padrão foi observado conforme mostrado na Figura 1 ($P < 0,001$).



(Linha cheia = curva de sobrevivência com posaconazol; linha pontilhada = curva de sobrevivência com outra terapia de resgate). Todos os eventos de não mortalidade são considerados censurados.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier do tempo de sobrevivência para indivíduos com patógeno primário de *Aspergillus*

Outros patógenos fúngicos graves¹

O posaconazol tem se mostrado eficaz contra os seguintes patógenos adicionais (quando outra terapia foi ineficaz ou quando o paciente desenvolveu intolerância à terapia prévia):

Candida: 11 dentre 23 pacientes responderam à terapia com posaconazol. Dos responsivos, 5 eram pacientes infectados por HIV com doença esofágica e 4 eram pacientes com candidemia. Além disso, em espécies não *albicans* resistentes ao fluconazol, foi observado sucesso terapêutico em 4/5 casos de infecção por *C. krusei*.

Zigomicose: foi observado sucesso terapêutico em 7/13 dos pacientes com infecções por zigomicetos. Os locais de infecção incluíram os seios paranasais, o pulmão e a pele. A maioria dos pacientes apresentou doenças malignas hematológicas de base, metade dos quais requereu transplante de medula óssea. Metade dos pacientes foi admitida com intolerância à terapia prévia, sendo a outra metade como resultado de uma doença refratária à terapia anterior. Foram observados três pacientes com doença disseminada, um dos quais apresentou sucesso terapêutico após falha terapêutica com anfotericina B.

Fusarium spp.: 11 dentre 24 pacientes tratados com posaconazol apresentaram sucesso terapêutico. Quatro dos responsivos apresentavam doença disseminada e um paciente tinha doença localizada (no olho); o restante apresentava uma variedade de locais com infecção. Sete de 24 pacientes apresentaram neutropenia profunda no período inicial. Além disso, 3/5 dos pacientes com infecção decorrente de *F. solani*, que é tipicamente resistente à maioria dos agentes antifúngicos, foram tratados com sucesso.

Criptococo: 15 dentre 31 pacientes tratados com posaconazol apresentaram sucesso. A maioria dos pacientes estava infectada por HIV e com meningite criptocócica refratária.

Cromoblastomicose/micetoma: 9 dentre 11 pacientes foram tratados com sucesso com posaconazol. Cinco desses pacientes tinham cromoblastomicose decorrente de *Fonsecaea pedrosoi* e 4 tinham micetoma causado por *Madurella mycetomatis* (1) e *M. grisea* (3). O posaconazol não foi avaliado em outros agentes de cromoblastomicose e micetoma.

Coccidioidomicose²

A eficácia do posaconazol no tratamento primário de coccidioidomicose não meníngea foi demonstrada em 15 pacientes clinicamente avaliáveis incluídos em um estudo aberto não comparativo para receber 400 mg diários de posaconazol por 6 meses. A maioria dos pacientes que, a despeito disso, eram saudáveis, apresentava infecções em uma variedade de locais. Uma resposta satisfatória (definida como uma melhora de pelo menos 50% no escore de cocos segundo definido pelo grupo de ensaio de coccidioidomicose do BAMSG – *Bacteriology and Micology Study Group*) foi observada em 12 dentre 15 pacientes (80%) após uma média de 4 meses de tratamento com posaconazol. Em um estudo aberto, distinto e não comparativo, a segurança e a eficácia de 400 mg de posaconazol duas vezes ao dia foram avaliadas em 16 pacientes com infecção coccidioidomicose refratária ao tratamento padrão. A maioria havia sido tratada com anfotericina B (incluindo formulações lipídicas) e/ou itraconazol ou fluconazol durante meses a anos antes do tratamento com posaconazol. Ao final do tratamento com posaconazol, uma resposta satisfatória (resolução completa ou parcial de sinais e sintomas presentes no período inicial), conforme determinada por um painel independente, foi alcançada em 11/16 (69%) dos pacientes. Um paciente com doença no SNC que havia apresentado falha terapêutica com fluconazol apresentou um resultado bem-sucedido após 12 meses de terapia com posaconazol.

Tratamento de candidíase orofaríngea (COF) suscetível a azóis³

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado que incluiu pacientes infectados por HIV com candidíase orofaríngea suscetível aos azóis foi concluído. A variável de eficácia primária foi o índice de sucesso clínico (definido como cura ou melhora) após 14 dias de tratamento. Os pacientes foram tratados com suspensão oral de posaconazol ou fluconazol (ambos – posaconazol e fluconazol – foram administrados como segue: 100 mg duas vezes ao dia por 1 dia seguidos por 100 mg uma vez ao dia por 13 dias).

Os índices de resposta clínica e micológica do estudo acima são mostrados na Tabela 2 abaixo.

Demonstrou-se que o posaconazol e o fluconazol apresentaram índices de sucesso clínico equivalentes no Dia 14, bem como 4 semanas após o final do tratamento. Entretanto, foi demonstrado que o posaconazol apresentou uma resposta micológica sustentada significativamente melhor do que o fluconazol.

Tabela 2. Índices de sucesso clínico e de resposta micológica em candidíase orofaríngea

Resultado	Posaconazol	Fluconazol
Índice de sucesso clínico no Dia 14	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Índice de sucesso clínico 4 semanas após o final do tratamento	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)
Índice de resposta micológica 4 semanas após o final do tratamento*	40,6% (41/101)	26,4% (24/91)

* Estatisticamente significante ($P = 0,0376$).

O índice de sucesso clínico foi definido como o número de casos avaliados como tendo resposta clínica (cura ou melhora) dividido pelo número total de casos elegíveis para análise.

O índice de resposta micológica foi definido como o sucesso micológico (≤ 20 UFC/mL) dividido pelo número total de casos elegíveis para análise.

Tratamento de candidíase orofaríngea refratária aos azóis (COFr) (Estudos 330⁴ e 298⁵)

O parâmetro primário de eficácia no Estudo 330 foi o índice de sucesso clínico (cura ou melhora) após 4 semanas de tratamento. Os pacientes infectados por HIV foram tratados com 400 mg de posaconazol duas vezes ao dia com uma opção de tratamento adicional durante um período de manutenção de 3 meses. Foram alcançados índices de sucesso clínico de 75% (132/176) e de resposta micológica (≤ 20 UFC/mL) de 36,5% (46/126) após 4 semanas de tratamento com posaconazol. Os índices de sucesso clínico variaram de 71% a 100%, inclusive, para todas as espécies de *Candida* resistentes a azóis identificadas no período inicial, incluindo *C. glabrata* e *C. krusei*.

Do total de pacientes tratados nesse estudo, 43 apresentavam candidíase esofágica refratária a azóis, isoladamente ou em combinação com COF. Todos os pacientes com candidíase esofágica (EC) refratária a azóis tiveram confirmação por endoscopia no período inicial. O índice de sucesso clínico após 4 semanas foi de 74,4%.

No Estudo 298, o resultado de eficácia primária foi o índice de sucesso clínico (cura ou melhora) após 3 meses de tratamento. Um total de 100 pacientes infectados por HIV com COF e/ou EC foi tratado com 400 mg de posaconazol duas vezes ao dia por até 15 meses. Sessenta desses pacientes haviam sido previamente tratados no Estudo 330. Após 3 meses de tratamento com posaconazol foi obtido um índice de sucesso clínico global de 85,6% (77/90) (cura ou melhora) e de 80,6% (25/31) para indivíduos não tratados previamente.

A exposição média ao posaconazol baseada nos dias reais de tratamento foi de 102 dias (variação: 1–544 dias). Sessenta e sete por cento (10/15) dos pacientes tratados com posaconazol por pelo menos 12 meses permaneceram com uma resposta clínica bem-sucedida até a última avaliação.

Dos pacientes tratados no Estudo 298, 15 com EC refratária a azóis haviam sido previamente tratados no Estudo 330. Sessenta e sete por cento (10/15) foram considerados curados ao final do tratamento e 33% (5/15) foram considerados compatíveis com uma melhora. Para esses pacientes, as durações de tratamento variaram de 81 a 651 dias.

Profilaxia de infecções fúngicas invasivas (IFIs) (Estudos 316⁶ e 1899⁷)

Dois estudos grandes, randomizados e controlados foram conduzidos usando posaconazol como profilaxia para a prevenção de IFIs entre pacientes com alto risco.

O estudo 316 foi um ensaio randomizado e duplo-cego que comparou a suspensão oral de posaconazol (200 mg três vezes ao dia) com cápsulas de fluconazol (400 mg uma vez ao dia) como profilaxia contra infecções fúngicas invasivas em receptores de TCTH (transplante de células-tronco hematopoiéticas) alogênico com doença do enxerto *versus* o hospedeiro (DEVH). O desfecho primário de eficácia foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis à décima sexta semana pós-randomização, conforme determinado por um painel de especialistas independente, externo e cego. Um desfecho secundário chave foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis durante o período do tratamento (primeira dose até a última dose da medicação em estudo + 7 dias). A duração média da terapia foi comparável entre os dois grupos de tratamento (80 dias com posaconazol; 77 dias com fluconazol).

O estudo 1899 foi um ensaio randomizado, cego para o avaliador, que comparou a suspensão oral de posaconazol (200 mg três vezes ao dia) com a suspensão de fluconazol (400 mg uma vez ao dia) ou solução oral de itraconazol (200 mg duas vezes ao dia) como profilaxia contra IFIs em pacientes neutropênicos que estavam recebendo quimioterapia citotóxica para leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas. O desfecho primário de eficácia foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis, conforme determinado por um painel independente, cego e externo de especialistas durante o período de tratamento. Um resultado secundário principal foi a incidência de IFIs

comprovadas/prováveis com 100 dias após a randomização. A duração média de terapia foi comparável entre os dois grupos de tratamento (29 dias com posaconazol; 25 dias com fluconazol/itraconazol). Em ambos os estudos de profilaxia, a aspergilose foi a infecção subjacente mais comum. Houve um número significativamente menor de infecções subjacentes por *Aspergillus* em pacientes que receberam profilaxia com posaconazol em comparação com pacientes do controle que receberam fluconazol ou itraconazol. Veja a Tabela 3.

Tabela 3. Resultados de estudos clínicos da profilaxia de infecções fúngicas invasivas

Estudo	Posaconazol	Controle ^a	Valor de <i>P</i>
Proporção (%) de pacientes com IFIs comprovadas/prováveis			
Período no tratamento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Período de tempo fixo^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740
Proporção (%) de pacientes com aspergilose comprovada/provável			
Período no tratamento^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	0,0001
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	0,0013
Período de tempo fixo^c			
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)	< 0,0001
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)	0,0059

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

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

b: No 1899, esse foi o período de randomização até a última dose da medicação em estudo mais 7 dias; no 316, foi o período da primeira dose até a última dose da medicação em estudo mais 7 dias.

c: No 1899, esse foi o período da randomização até 100 dias após a randomização; no 316, foi o período do dia inicial até 111 dias após o período inicial.

d: Todos randomizados.

e: Todos tratados.

No Estudo 1899 foi observada uma diminuição significativa na mortalidade por todas as causas em favor de posaconazol [POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%); $P = 0,048$]. Baseando-se nas estimativas de Kaplan-Meier, a probabilidade de sobrevivência até o dia 100 pós-randomização foi significativamente maior para os pacientes que receberam posaconazol; esse benefício foi demonstrado quando a análise considerou morte por todas as causas ($P = 0,0354$) (Figura 2) assim como mortes relacionadas com IFI ($P = 0,0209$).

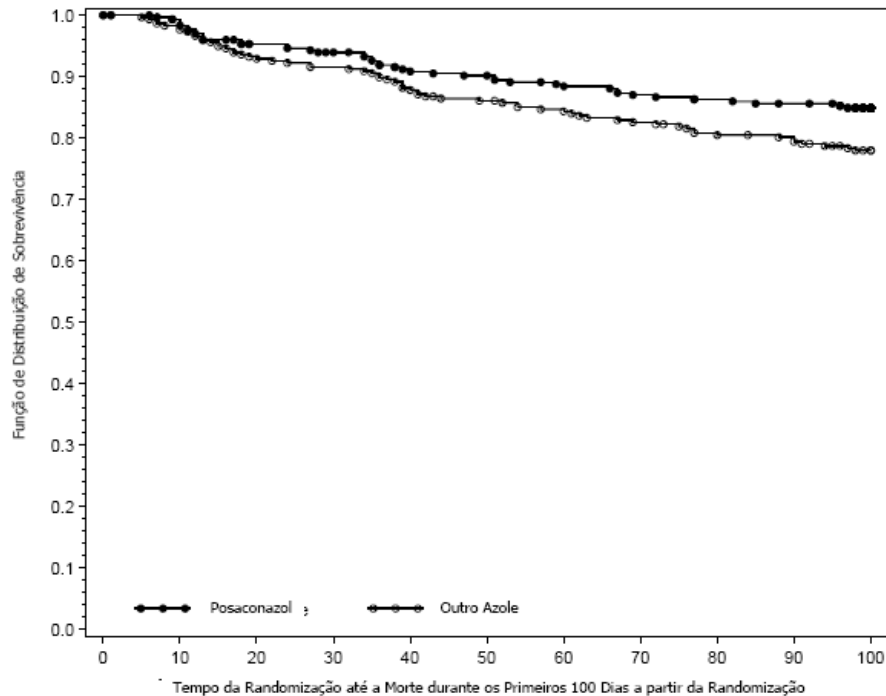


Figura 2. Mortalidade por todas as causas no Estudo 1899 (POS vs. FLU/ITZ; $P = 0,0354$)

No Estudo 316, a mortalidade global foi semelhante (POS, 25%; FLU, 28%); entretanto, a proporção de mortes relacionadas com IFI foi significativamente menor no grupo POS (4/301) em comparação com o grupo FLU (12/299; $P = 0,0413$).

Referências bibliográficas:

- 1 - P00041 Open-label, treatment protocol for the safety and effectiveness of posaconazole (SCH 56592) in the treatment of invasive fungal infections. Doc ID 1733562. Kenilworth (NJ, USA): SPRI; March 2004.
- 2 - C/I97-280 Phase II trial of the safety, tolerance, and efficacy of long-term therapy with SCH 56592 (400 mg once daily) in the treatment of chronic active pulmonary or non-meningeal disseminated coccidioidomycosis. Doc ID 2638971. Kenilworth (NJ, USA): SPRI; October 2003.
- 3 - C/I97-331 Randomized, controlled trial of SCH 56592 oral suspension versus fluconazole suspension in the treatment of oropharyngeal candidiasis (OPC) in HIV positive patients. Doc ID 2638970. Kenilworth (NJ, USA): SPRI; December 2003.
- 4 - C/I97-330 Open label, non-comparative trial of SCH 56592 in the treatment of azole refractory candidiasis in HIV infected subjects. Doc ID 99320351. Kenilworth (NJ, USA): SPRI; December 2003.
- 5 - P00298 Open-label re-treatment protocol for HIV-infected patients with azole-refractory candidiasis. Doc ID 99320352. Kenilworth (NJ, USA): SPRI; February 2004.
- 6 - C/I98-316 Phase III randomized, double-blind (double dummy) study of the safety, tolerance and efficacy of SCH 56592 vs fluconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk recipients of allogenic progenitor cell transplantation with graft-versus-host disease.
- 7 - P01899 A randomized controlled trial of posaconazole (SCH 56592) vs standard azole therapy for the prevention of invasive fungal infections among high-risk neutropenic patients.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: anti-infeccioso para uso sistêmico, J02AC04.

O posaconazol é designado quimicamente como 4-[4-[4-[4-[(3*R*,5*R*)-5-(2,4-difluorofenil) tetrahydro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-3-furanil]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2-[(1*S*,2*S*)-1-etil-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona com uma fórmula empírica de $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$ e um peso molecular de 700,8. A fórmula estrutural é:

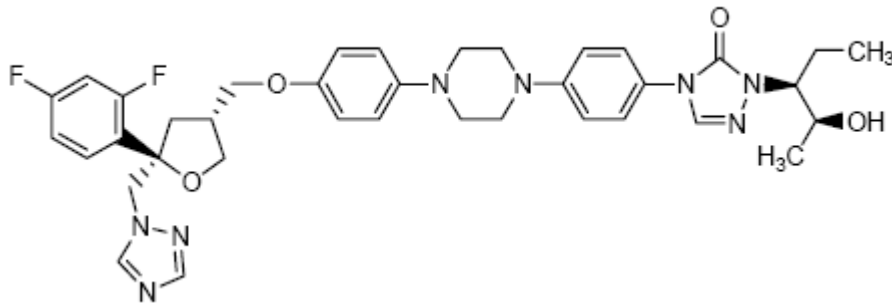


Figura 3: Estrutura química do posaconazol.

Informações pré-clínicas

Assim como observado com outros antifúngicos azólicos, foram observados efeitos relacionados com a inibição da síntese de hormônios esteroides em estudos de toxicidade com doses repetidas de posaconazol. Foram observados efeitos supressivos adrenais em estudos de toxicidade em ratos e cães em exposições iguais a ou maiores do que aquelas obtidas nas doses terapêuticas em humanos.

Estudos de reprodução e de desenvolvimento peri e pós-natal foram conduzidos em ratos. Em exposições menores do que aquelas obtidas com as doses terapêuticas em humanos, o posaconazol provocou variações e deformações esqueléticas, distocia, aumento da duração da gestação, redução do tamanho médio da prole e da viabilidade pós-natal. Em coelhos, o posaconazol foi embriotóxico em exposições maiores do que aquelas obtidas nas doses terapêuticas. Assim como os observados com outros agentes antifúngicos azólicos, esses efeitos sobre a reprodução foram considerados decorrentes de um efeito do tratamento sobre a esteroidogênese.

O posaconazol não foi genotóxico em estudos *in vitro* e *in vivo*. Estudos de carcinogenicidade não revelaram perigos especiais para humanos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Os achados farmacocinéticos gerais em ensaios clínicos tanto em voluntários saudáveis quanto em pacientes foram consistentes. Nestes, o posaconazol foi lentamente absorvido e lentamente eliminado, com um extenso volume de distribuição.

A exposição ao posaconazol após a administração de 400 mg duas vezes ao dia foi aproximadamente 3 vezes superior em voluntários saudáveis do que em pacientes, sem achados adicionais relativos à segurança com as concentrações maiores.

Absorção

O posaconazol é absorvido com um $t_{\text{máx}}$ mediano de 3 horas (pacientes) e 5 horas (voluntários saudáveis). A farmacocinética do posaconazol é linear após a administração de doses únicas e múltiplas de até 800 mg. Não foram observados aumentos adicionais na exposição quando doses acima de 800 mg diárias foram administradas em pacientes e em voluntários saudáveis. Alterações do pH não afetam a absorção do posaconazol.

Uma divisão da dose diária total de posaconazol (800 mg) em 400 mg duas vezes ao dia resulta em uma exposição 184% maior em relação à administração em uma vez ao dia.

Efeito dos alimentos sobre a absorção oral em voluntários saudáveis

A AUC do posaconazol é cerca de 2,6 vezes maior quando ele é administrado com uma refeição sem gordura ou um suplemento nutricional (14 gramas de gordura) e 4 vezes maior quando administrado com uma refeição rica em gordura (aproximadamente 50 gramas de gordura) em relação ao estado em jejum. O posaconazol deve ser administrado com alimento ou com um suplemento nutricional.

Distribuição

O posaconazol apresenta um grande volume aparente de distribuição (1,774 L), o que sugere extensa penetração nos tecidos periféricos. É altamente ligado a proteínas (> 98,0%), predominantemente à albumina sérica.

Metabolismo

O posaconazol não apresenta nenhum metabólito circulante principal e é improvável que suas concentrações sejam alteradas pelos inibidores das enzimas CYP450. Dos metabólitos circulantes, a maioria é de conjugados de glicuronídeo do posaconazol, sendo que somente quantidades mínimas de

metabólitos oxidativos (mediados pelo CYP450) foram observadas. Os metabólitos excretados na urina e nas fezes respondem por aproximadamente 17% da dose radiomarcada administrada.

Excreção

O posaconazol é predominantemente excretado nas fezes (77% da dose radiomarcada), sendo o principal componente eliminado na forma da droga original (66% da dose radiomarcada). A depuração renal é uma via de eliminação menor, com 14% da dose radiomarcada sendo excretada na urina (< 0,2% da dose radiomarcada é droga original).

O posaconazol é lentamente eliminado, com uma meia-vida média ($t_{1/2}$) de 35 horas (variação de 20 a 66 horas) e uma depuração corporal total (CI/F) de 32 L/h. O estado de equilíbrio é atingido após 7 a 10 dias da administração de doses múltiplas.

Farmacocinética em populações especiais

Pediátrica

Após a administração de 800 mg por dia de posaconazol na forma de uma dose dividida para o tratamento de infecções fúngicas invasivas, as concentrações plasmáticas mínimas médias de 12 pacientes com 8 a 17 anos de idade (776 ng/mL) foram semelhantes às de 194 pacientes com 18 a 64 anos de idade (817 ng/mL). Não há dados de farmacocinética disponíveis referentes a pacientes pediátricos com menos de 8 anos de idade. De modo similar ao que foi relatado anteriormente, nos estudos de profilaxia, a concentração média ($C_{méd}$) de posaconazol no estado de equilíbrio foi comparável entre dez adolescentes (13–17 anos de idade) à $C_{méd}$ alcançada em adultos (≥ 18 anos de idade).

Em um estudo com 136 pacientes pediátricos com neutropênia de idade entre 11 meses – 17 anos tratados com suspensão oral de posaconazol, com doses acima de 18 mg/kg/dia dividido em 3 vezes ao dia, aproximadamente 50% cumpriram a meta pré-especificada (Dia 7 C_{med} entre 500 ng/mL-2500 ng/mL).

Em geral, a exposição tende a ser maior nos pacientes mais velhos (7 a <18 anos) do que em pacientes mais jovens (2 a <7 anos).

Sexo

A farmacocinética do posaconazol é comparável em homens e mulheres. Nenhum ajuste na dosagem de NOXAFIL® é necessário com base nesse parâmetro.

Geriátrica

Observou-se um aumento na $C_{máx}$ (26%) e na AUC (29%) em idosos (24 indivíduos ≥ 65 anos de idade) em relação a jovens (24 indivíduos com 18–45 anos de idade). Entretanto, em uma análise farmacocinética da população (Estudo 1899), a idade não influenciou a farmacocinética do posaconazol. Além disso, em estudos de eficácia clínica, o perfil de segurança do posaconazol entre pacientes jovens e idosos foi semelhante. Portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose em decorrência da idade.

Etnias

Os resultados de um estudo de doses múltiplas em voluntários saudáveis ($n = 56$) indicaram que houve somente um leve decréscimo (16%) na AUC e na $C_{máx}$ de posaconazol em indivíduos negros em relação aos brancos; portanto, nenhum ajuste de dose para diferentes etnias se faz necessário.

Peso

A modelagem farmacocinética para posaconazol sugere que pacientes com peso superior a 120 kg podem ter menor exposição ao posaconazol. Portanto, sugere-se monitorar de perto a ocorrência de infecções fúngicas em pacientes com peso superior a 120 kg.

Insuficiência renal

Após a administração de dose única, não houve nenhum efeito da insuficiência renal leve e moderada ($n = 18$, $IC_{cr} \geq 20$ mL/min/1,73 m²) sobre a farmacocinética de posaconazol; portanto, nenhum ajuste de dose é necessário nesses casos. Em indivíduos com insuficiência renal grave ($n = 6$, $IC_{cr} < 20$ mL/min/1,73 m²), a exposição de posaconazol foi altamente variável (CV de 96%) em comparação aos outros grupos renais (CV < 40%). Entretanto, como o posaconazol não é significativamente eliminado pela via renal, não se espera um efeito da insuficiência renal grave sobre a sua farmacocinética, não sendo recomendado nenhum ajuste de dose nesses casos. O posaconazol não é removido por hemodiálise. Devido à variabilidade na exposição, os pacientes com insuficiência renal grave devem ser monitorados de perto para a ocorrência de infecções fúngicas.

Insuficiência hepática

Em um número pequeno de indivíduos ($n = 12$) com insuficiência hepática (Child-Pugh classe A, B ou C) estudados, os valores de $C_{máx}$ geralmente diminuíram com a gravidade da disfunção hepática (545, 414 e 347 ng/mL para os grupos leve, moderado e grave, respectivamente), embora os valores de $C_{máx}$ (média 508 ng/mL) para os indivíduos normais tenham sido consistentes com os ensaios anteriores em voluntários saudáveis. Além disso, um aumento na meia-vida também foi associado com uma diminuição na função hepática (26,6, 35,3 e 46,1 horas para os grupos leve, moderado e grave, respectivamente), já

que todos os grupos apresentaram valores de meia-vida mais longos do que os indivíduos com função hepática normal (22,1 horas). Em decorrência dos dados farmacocinéticos limitados em pacientes com insuficiência hepática, nenhuma recomendação para o ajuste de dose pode ser feita.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Mecanismo de ação

O posaconazol é um inibidor potente da enzima lanosterol 14 alfa-demetilase, que catalisa uma etapa essencial na biossíntese do ergosterol.

Microbiologia

In vitro e em infecções clínicas, o posaconazol mostrou ser ativo contra os seguintes micro-organismos: espécies de *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*, *A. ochraceus*), espécies de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Histoplasma capsulatum*, *Pseudallescheria boydii* e espécies de *Alternaria*, *Exophiala*, *Fusarium*, *Ramichloridium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*.

O posaconazol também apresenta atividade *in vitro* contra as seguintes leveduras e fungos: *Candida dubliniensis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. kefir*, *C. rugosa*, *C. tropicalis*, *C. zeylanoides*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*, *Cryptococcus laurentii*, *Kluyveromyces marxianus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Yarrowia lipolytica*, espécies de *Pichia* e *Trichosporon*, *Aspergillus sydowii*, *Bjerkandera adusta*, *Blastomyces dermatitidis*, *Epidermophyton floccosum*, *Paracoccidioises brasiliensis*, *Scedosporium apiospermum*, *Sporothrix schenckii*, *Wangiella dermatitidis* e espécies de *Absidia*, *Apophysomyces*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Microsporum*, *Paecilomyces*, *Penicillium* e *Trichophyton*. Entretanto, a segurança e a eficácia de posaconazol no tratamento de infecções clínicas decorrentes desses micro-organismos não foram estabelecidas em estudos clínicos.

Os seguintes dados *in vitro* estão disponíveis, mas seu significado clínico é desconhecido. Em um estudo de vigilância de > 3.000 fungos clínicos isolados de 2010-2018, 90% dos fungos não *Aspergillus* exibiram a seguinte concentração inibitória mínima (CIM) *in vitro*: *Mucorales spp* (n=81) de 2 mg/L; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) de 2 mg/L; *Exophiala dermatitidis* (n=15) de 0,5 mg/L e *Purpureocillium lilacinum* (n=21) de 1 mg/L.

NOXAFIL® apresenta atividade antifúngica de amplo espectro contra algumas leveduras e fungos que geralmente não respondem aos azóis ou são resistentes a outros azóis:

- espécies de *Candida* (incluindo isolados de *C. albicans* resistentes a fluconazol, voriconazol e itraconazol, *C. krusei* e *C. glabrata* que são inerentemente menos susceptíveis ao fluconazol, *C. lusitaniae* que é inerentemente menos susceptível à anfotericina B);
- *Aspergillus* (incluindo isolados resistentes a fluconazol, voriconazol, itraconazol e anfotericina B);
- organismos previamente não considerados como sendo susceptíveis aos azóis, como zigomicetos (por exemplo, espécies de *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* e *Rhizomucor*).

In vitro, o posaconazol apresentou atividade fungicida contra espécies de:

- *Aspergillus*;
- fungos dimórficos (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffei*, *Coccidioides immitis*);
- algumas espécies de *Candida*.

Em modelos de infecção em animais, NOXAFIL® foi ativo contra uma ampla variedade de infecções fúngicas causadas por fungos e leveduras. Entretanto, não houve nenhuma correlação consistente entre concentração inibitória mínima e eficácia.

Devem ser obtidos espécimes para cultura de fungos e outros estudos laboratoriais relevantes (incluindo histopatologia) antes da terapia, para isolar e identificar o(s) organismo(s) causador(es). Pode ser instituída terapia antes que os resultados das culturas e de outros estudos laboratoriais sejam conhecidos. Entretanto, uma vez que esses resultados se tornem disponíveis, a terapia antifúngica deve ser ajustada apropriadamente.

Resistência ao medicamento

As cepas de *C. albicans* resistentes ao posaconazol não puderam ser geradas no laboratório; mutantes laboratoriais espontâneos de *Aspergillus fumigatus* que apresentaram uma diminuição na suscetibilidade ao posaconazol surgiram em uma frequência de 1×10^{-8} a 1×10^{-9} . Isolados clínicos de *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus* que apresentem diminuições significantes na suscetibilidade ao posaconazol são raros. Nos raros casos em que se observou uma diminuição na suscetibilidade, não houve nenhuma correlação clara entre diminuição de suscetibilidade e falha clínica. Foi observado sucesso clínico em pacientes infectados com organismos resistentes a outros azóis; de forma consistente com essas observações, o posaconazol foi ativo *in vitro* contra muitas cepas de *Aspergillus* e *Candida* que

desenvolveram resistência a outros azóis e/ou à anfotericina B. Pontos de corte para posaconazol não foram estabelecidos para nenhum fungo.

Combinações de medicamentos antifúngicos

Quando combinações de posaconazol com anfotericina B ou caspofungina foram testadas *in vitro* e *in vivo*, houve pouco ou nenhum antagonismo e, em alguns casos, houve efeito aditivo. A significância clínica desses resultados é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao posaconazol ou a qualquer componente do produto.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes tratados concomitantemente com substratos do CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida ou quinidinas, mesmo que essa coadministração não tenha sido estudada *in vitro* ou *in vivo*, porque concentrações plasmáticas maiores desses medicamentos podem levar a prolongamento do segmento QT e ocorrências raras de torsade de pointes.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes tratados concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase, os quais são metabolizados principalmente pelo CYP3A4, pois o aumento da concentração plasmática desses medicamentos pode levar à rabdomiólise.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes tratados concomitantemente com alcaloides do ergot, mesmo que essa coadministração não tenha sido estudada *in vitro* ou *in vivo*, porque o posaconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de alcaloides do ergot, o que pode levar a ergotismo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções

Hipersensibilidade: não há informações a respeito de sensibilidade cruzada entre posaconazol e outros agentes antifúngicos azólicos. Recomenda-se cautela ao prescrever posaconazol a pacientes com hipersensibilidade a outros azóis.

Este produto contém benzoato de sódio que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

Toxicidade hepática: em ensaios clínicos, houve casos infrequentes de reações hepáticas (elevações de leves a moderadas da ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina total e/ou hepatite clínica). As alterações nas provas de função hepática foram geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento e, em alguns casos, houve normalização sem interrupção do medicamento e raramente foi exigida a sua descontinuação. Raramente, reações hepáticas mais graves (incluindo casos que resultaram em morte) foram relatadas em pacientes com condições médicas subjacentes graves (por exemplo, doença maligna hematológica) durante o tratamento com posaconazol.

Prolongamento do intervalo QT: alguns azóis foram associados ao prolongamento do intervalo QT. Os resultados de uma análise múltipla de ECG ajustada pelo tempo em voluntários saudáveis não mostrou nenhum aumento na média do intervalo QTc. No entanto, o posaconazol não deve ser administrado com medicamentos que conhecidamente prolonguem o intervalo QTc e sejam metabolizados pelo CYP3A4.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Distúrbios de eletrólitos: Especialmente aqueles que envolvem níveis de potássio, magnésio ou cálcio, devem ser monitorados e corrigidos conforme a necessidade, antes e durante o tratamento com posaconazol.

Toxicidade com a vincristina: a administração concomitante de antifúngicos azólicos, incluindo o posaconazol, com a vincristina tem sido associada a neurotoxicidade e outras reações adversas graves, incluindo convulsões, neuropatia periférica, síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético e íleo paralítico. Limitar o uso de antifúngicos azólicos, incluindo posaconazol, para pacientes que recebem um alcalóide vinca, incluindo a vincristina, que não têm opções alternativas de tratamento antifúngico (ver 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Toxicidade com venetoclax: a administração concomitante de posaconazol com venetoclax (substrato da CYP3A4) pode aumentar a toxicidade do venetoclax, incluindo o risco de síndrome de lise tumoral (SLT) e neutropenia (ver 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Consulte a bula de venetoclax para informações detalhadas.

Rivaroxabana: a administração concomitante de posaconazol (um forte inibidor do CYP3A4) com rivaroxabana (um substrato do CYP3A4) pode aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabana, o

que pode levar ao aumento dos efeitos anticoagulantes da rivaroxabana e a um risco aumentado de sangramento. Consulte a bula de rivaroxabana para informações detalhadas.

Abuso e dependência do fármaco: não há potencial de abuso conhecido com posaconazol.

Reação de fotossensibilidade: o posaconazol pode causar um risco aumentado de reação de fotossensibilidade. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição solar durante o tratamento com posaconazol sem proteção adequada, como roupas de proteção e protetor solar com alto fator de proteção solar (FPS).

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Veja “Farmacocinética em populações especiais”.

Uso durante a gravidez e a lactação:

Categoria C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Não existem informações suficientes sobre o uso do posaconazol em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. Verificou-se que o posaconazol causa má-formação esquelética em ratos com exposições menores do que as doses terapêuticas em humanos. Em coelhos, o posaconazol foi embriotóxico em exposições maiores do que as doses terapêuticas. O risco potencial para humanos é desconhecido. O posaconazol deve ser usado na gravidez somente se o benefício justificar o risco em potencial ao feto.

O posaconazol é excretado no leite de ratas lactantes. A excreção de posaconazol no leite materno humano não foi investigada. O posaconazol não deve ser usado por mães lactantes a não ser que o benefício claramente supere o risco ao bebê.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Atenção: contém 1,75 g de glicose (tipo de açúcar) por colher de 5 mL. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre NOXAFIL®:

O posaconazol é metabolizado por meio da glicuronidação por UDP (enzimas fase 2) e é um substrato para efluxo de p-glicoproteína (P-gp). Portanto, inibidores ou indutores dessas vias de depuração podem afetar as concentrações plasmáticas do posaconazol.

Rifabutina (300 mg uma vez ao dia): diminuiu a $C_{máx}$ (concentração plasmática máxima) e a AUC (área sob a curva – concentração plasmática/tempo) do posaconazol em 43% e 49%, respectivamente. O uso concomitante de posaconazol e rifabutina deve ser evitado a não ser que o benefício ao paciente supere o risco.

Fenitoína (200 mg uma vez ao dia): diminuiu a $C_{máx}$ e a AUC de posaconazol em 41% e 50%, respectivamente. O uso concomitante de posaconazol e fenitoína deve ser evitado, a não ser que o benefício para o paciente supere o risco.

Antagonistas dos Receptores H_2 , Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) e Antiácidos: As concentrações plasmáticas de posaconazol ($C_{máx}$ e AUC) foram reduzidas em 39% quando a suspensão oral de posaconazol foi administrada com cimetidina (400 mg duas vezes ao dia) devido à absorção reduzida possivelmente secundária a uma diminuição na produção de ácido gástrico. A coadministração de posaconazol suspensão oral com antagonistas do receptor H_2 deve ser evitada, se possível.

Da mesma forma, a administração de 400 mg de posaconazol suspensão oral com esomeprazol (40 mg por dia) diminuiu a $C_{máx}$ e a AUC médias em 46% e 32%, respectivamente, em comparação com a dosagem com 400 mg de posaconazol sozinho. A coadministração de posaconazol suspensão oral com inibidores da bomba de prótons deve ser evitada, se possível.

Agentes de motilidade gastrointestinal: A metoclopramida, quando administrada com posaconazol suspensão oral, diminui as concentrações plasmáticas de posaconazol. Se metoclopramida for administrada concomitantemente com posaconazol suspensão oral, recomenda-se monitorar de perto a ocorrência de infecções fúngicas.

A loperamida não afeta as concentrações plasmáticas de posaconazol. Não é necessário ajuste de dose de posaconazol quando loperamida e posaconazol são usados concomitantemente.

Glipizida (10 mg em dose única): não teve nenhum efeito clinicamente significativo sobre a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC do posaconazol.

Efavirenz (400 mg uma vez ao dia): diminuiu a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC do posaconazol em 45% e 50%, respectivamente. O uso concomitante de posaconazol e efavirenz deve ser evitado, a não ser que o benefício ao paciente supere o risco.

Fosamprenavir: a combinação de fosamprenavir e posaconazol pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de posaconazol. Se a administração concomitante for necessária, recomenda-se um monitoramento cauteloso no que diz respeito ao surgimento de infecções fúngicas. A administração em doses repetidas de fosamprenavir (700 mg 2x/dia, x 10 dias) diminuiu a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC de posaconazol (200 mg 1x/dia no 1º dia, 200 mg 2x/dia no 2º dia, e então 400 mg 2x/dia x 8 dias) em 21% e 23%, respectivamente.

Rifampicina, flucloxacilina, determinados anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, primidona): as concentrações de posaconazol podem registrar uma redução significativa se houver a administração concomitante desses medicamentos. Por essa razão, o uso concomitante desses medicamentos com posaconazol deve ser evitado, a não ser que o benefício para o paciente supere o risco.

Efeitos do posaconazol sobre outros medicamentos:

O posaconazol não é metabolizado em uma extensão clinicamente significativa através do sistema do citocromo P450. Entretanto, é um inibidor do CYP3A4 e, assim, os níveis plasmáticos de medicamentos que são metabolizados por meio dessa via enzimática podem aumentar quando estes forem administrados com posaconazol.

Alcaloides do ergot: embora isso não tenha sido estudado *in vitro* ou *in vivo*, o posaconazol pode aumentar a concentração plasmática dos alcaloides do ergot (ergotamina e di-hidroergotamina), o que pode levar a ergotismo. A coadministração de posaconazol e alcaloides do ergot é contraindicada.

Alcaloides da vinca: a maioria dos alcaloides da vinca (por exemplo, vincristina e vimblastina) são substratos da CYP3A4. A administração concomitante de antifúngicos azólicos, incluindo posaconazol, com vincristina tem sido associada a reações adversas graves (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O posaconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de alcaloides da vinca, o que pode levar a neurotoxicidade e outras reações adversas graves. Portanto, limitar o uso de antifúngicos azólicos, incluindo posaconazol, para pacientes que recebem alcaloide da vinca, incluindo vincristina, que não tenham opções alternativas de tratamento antifúngico.

Ciclosporina: em pacientes com transplante cardíaco que recebiam doses estáveis de ciclosporina, 200 mg de posaconazol uma vez ao dia acarretou aumento da concentração de ciclosporina, o que requereu a redução de sua dose. Ao iniciar o tratamento com posaconazol em pacientes que já estejam recebendo ciclosporina, a dose de ciclosporina deve ser reduzida (por exemplo, até cerca de três quartos da dose atual). Depois disso, os níveis sanguíneos de ciclosporina devem ser monitorados cuidadosamente durante todo o período de coadministração. Na descontinuação do tratamento com posaconazol a dose de ciclosporina deve ser ajustada conforme a necessidade.

Tacrolimo: o posaconazol aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC do tacrolimo (0,05 mg/kg em dose única) em 121% e 358%, respectivamente. Ao iniciar o tratamento com posaconazol, a dose de tacrolimo deve ser reduzida (cerca de um terço da dose anterior). Depois disso, os níveis séricos de tacrolimo devem ser cuidadosamente monitorados durante a coadministração. Na descontinuação do posaconazol a dose de tacrolimo deve ser ajustada conforme a necessidade.

Sirolimo: a administração de dose repetida de posaconazol oral (400 mg duas vezes ao dia por 16 dias) aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC de sirolimo (2 mg em dose única) em uma média de 6,7 e 8,9 vezes, respectivamente, em indivíduos saudáveis. Ao iniciar a terapia, a dose de sirolimo deve ser reduzida (por exemplo, até cerca de 1/10 da dose anterior) com monitoramento frequente das concentrações mínimas de sirolimo no sangue total. As concentrações de sirolimo devem ser mensuradas ao início, durante a coadministração e ao término do tratamento com posaconazol, devendo ocorrer ajuste de dose apropriadamente.

Rifabutina: o posaconazol aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC de rifabutina em 31% e 72%, respectivamente. O uso concomitante de posaconazol e rifabutina deve ser evitado, a não ser que o benefício para o paciente supere o risco. Caso esses medicamentos sejam administrados concomitantemente, recomenda-se o monitoramento cuidadoso do hemograma e dos efeitos adversos relacionados ao aumento dos níveis de rifabutina (uveíte).

Midazolam: a administração da dose repetida de posaconazol oral (200 mg duas vezes ao dia por 7 dias) aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC de midazolam IV (0,4 mg em dose única) em uma média de 1,3 a 4,6 vezes, respectivamente; 400 mg de posaconazol duas vezes ao dia por 7 dias aumentaram a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC de midazolam IV em 1,6 a 6,2 vezes, respectivamente. Ambas as doses de posaconazol aumentaram a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC de midazolam oral (2 mg em dose oral única) em 2,2 e 4,5 vezes, respectivamente. Além disso, o

posaconazol oral (200 mg ou 400 mg) prolongou a meia-vida terminal média de midazolam de 3–4 horas para 8–10 horas, aproximadamente, durante a coadministração.

Recomendam-se ajustes na dose de benzodiazepinas, metabolizadas pelo CYP3A4, durante a coadministração com posaconazol.

Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir: estudos clínicos demonstraram que nenhum efeito clinicamente significativo sobre zidovudina, lamivudina e indinavir foi observado quando esses medicamentos foram administrados com o posaconazol; portanto, nenhum ajuste de dose é requerido para esses medicamentos.

Inibidores de protease do HIV: como os inibidores da protease do HIV são substratos do CYP3A4, espera-se que o posaconazol aumente os níveis plasmáticos desses agentes antirretrovirais. A administração de dose repetida de posaconazol oral (400 mg duas vezes ao dia por 7 dias) aumentou a $C_{\text{máx}}$ e a AUC de atazanavir (300 mg uma vez ao dia por 7 dias), em uma média de 2,6 a 3,7 vezes, respectivamente, em indivíduos saudáveis. A administração de doses repetidas de posaconazol oral (400 mg duas vezes ao dia por 7 dias) aumentou a $C_{\text{máx}}$ e a AUC de atazanavir de maneira menos pronunciada quando administrado como um regime de reforço com ritonavir (300 mg de atazanavir mais 100 mg de ritonavir uma vez ao dia por 7 dias), com a média de 1,5 a 2,5 vezes, respectivamente, em indivíduos saudáveis. O monitoramento frequente para eventos adversos e toxicidade relacionada com agentes antirretrovirais que são substratos do CYP3A4 é recomendado durante a sua coadministração com posaconazol.

Inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados principalmente pelo CYP3A4: a administração de doses repetidas de posaconazol oral (50, 100 e 200 mg uma vez ao dia por 13 dias) aumentou a $C_{\text{máx}}$ e a AUC da sinvastatina (40 mg em dose única) em uma média de 7,4 a 11,4 vezes e 5,7 a 10,6 vezes, respectivamente. As concentrações maiores de inibidores de HMG-CoA redutase no plasma podem ser associadas com rabdomiólise. A coadministração de posaconazol e inibidores de HMG-CoA redutase metabolizados principalmente pelo CYP3A4 é contraindicada.

Bloqueadores do canal de cálcio metabolizados pelo CYP3A4: embora isso não tenha sido estudado *in vitro* ou *in vivo*, recomenda-se monitoramento frequente dos efeitos adversos e da toxicidade relacionados com bloqueadores do canal de cálcio durante a sua coadministração com posaconazol. O ajuste de dose desses medicamentos pode ser necessário.

Digoxina: a administração de outros azóis é associada ao aumento dos níveis de digoxina. Portanto, o posaconazol pode aumentar a concentração plasmática de digoxina, sendo assim os níveis de digoxina devem ser monitorados ao iniciar ou descontinuar o tratamento com posaconazol.

Venetoclax: uso concomitante de venetoclax (substrato da CYP3A4) com o posaconazol aumenta a $C_{\text{máx}}$ e $AUC_{0-\text{INF}}$, o que pode aumentar a toxicidade de venetoclax (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Interferência nos exames laboratoriais: desconhecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Não congelar.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, NOXAFIL® é válido por quatro semanas.

NOXAFIL® é uma suspensão oral de cor branca, com sabor de cereja, apresentada em frascos de vidro âmbar.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NOXAFIL® deve ser administrado com uma refeição ou com 240 mL de um suplemento nutricional. A suspensão oral deve ser agitada antes de cada uso.

Tabela 4. Dose recomendada de acordo com a indicação

Indicação	Dose e duração da terapia
Infecções fúngicas invasivas refratárias	400 mg (10 mL) duas vezes ao dia*. Em pacientes que não

(IFI)/pacientes intolerantes com IFI	podem tolerar uma refeição ou um suplemento nutricional, NOXAFIL® deve ser administrado em uma dose de 200 mg (5 mL) quatro vezes por dia. A duração da terapia deve ser baseada na gravidade da doença subjacente, recuperação da imunossupressão e resposta clínica.
Coccidioomicose	400 mg (10 mL) duas vezes ao dia*. Em pacientes que não podem tolerar uma refeição ou um suplemento nutricional, NOXAFIL® deve ser administrado em uma dose de 200 mg (5 mL) quatro vezes por dia. A duração da terapia deve ser baseada na gravidade da doença subjacente, recuperação da imunossupressão e resposta clínica.
Candidíase orofaríngea	Dose de ataque de 200 mg (5 mL) uma vez por dia no primeiro dia, seguida de 100 mg (2,5 mL) uma vez ao dia por 13 dias.
Candidíase orofaríngea ou esofágica refratária	400 mg (10 mL) duas vezes ao dia*. A duração da terapia deve ser baseada na gravidade da doença subjacente e na resposta clínica do paciente.
Profilaxia de infecções fúngicas invasivas	200 mg (5 mL) três vezes ao dia. A duração da terapia se baseia na recuperação da neutropenia ou da imunossupressão.

* O aumento da dose total diária para dose acima de 800 mg não proporciona aumento adicional na exposição a NOXAFIL®.

Dose Omitida

Instrua os pacientes que, se eles esquecerem uma dose, devem tomá-la assim que se lembrarem. No entanto, se estiver quase na hora da próxima dose, eles devem ser instruídos a pular a dose perdida e voltar à programação regular. Os pacientes não devem duplicar a próxima dose ou tomar mais do que a dose prescrita.

Uso em comprometimento renal: nenhum ajuste de dose é requerido para disfunção renal e o posaconazol não é significativamente eliminado pela via renal. Não se espera nenhum efeito na farmacocinética do posaconazol mesmo em insuficiência renal grave, portanto, nenhum ajuste de dose é recomendado.

Uso em comprometimento hepático: existem dados farmacocinéticos limitados em pacientes com insuficiência hepática; portanto, nenhuma recomendação para ajuste de dose pode ser feita. No número restrito de indivíduos estudados que tinham insuficiência hepática, houve um aumento na meia-vida.

Uso em pediatria: a segurança e a eficácia de posaconazol em crianças abaixo da idade de 13 anos não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de posaconazol suspensão oral foi avaliada em > 2.400 pacientes e voluntários saudáveis inscritos em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização. As reações adversas graves relacionadas mais frequentemente relatadas incluíram náusea, vômito, diarreia, pirexia e bilirrubina aumentada.

Lista tabulada de reações adversas

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas por classe de frequência, usando as seguintes categorias: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 5: Reações adversas por sistema de órgãos e frequência relatadas em estudos clínicos e/ou uso pós-comercialização*

Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Comum:	neutropenia
Incomum:	trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, infarto esplênico

Rara:	síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, pancitopenia, coagulopatia, hemorragia
Distúrbios do sistema imunológico Incomum:	reação alérgica
Rara:	reação de hipersensibilidade
Distúrbios endócrinos Rara:	insuficiência adrenal, diminuição da gonadotropina sanguínea, pseudoaldosteronismo
Distúrbios do metabolismo e da nutrição Comum:	desbalanço eletrolítico, anorexia, diminuição do apetite, hipocalemia, hipomagnesemia
Incomum:	hiperglicemia, hipoglicemia
Distúrbios psiquiátricos Incomum:	sonhos anormais, estado de confusão, distúrbio do sono
Rara:	distúrbio psicótico, depressão
Distúrbios do sistema nervoso Comum:	parestesia, tontura, sonolência, cefaleia, disgeusia
Incomum:	convulsões, neuropatia, hipoestesia, tremor, afasia, insônia
Rara:	acidente vascular cerebral, encefalopatia, neuropatia periférica, síncope
Distúrbios oculares Incomum:	visão turva, fotofobia, acuidade visual reduzida
Rara:	diplopia, escotoma
Distúrbios do ouvido e labirinto Rara:	deficiência auditiva
Distúrbios cardíacos Incomum:	síndrome do QT longo, anormalidades no eletrocardiograma, palpitações, bradicardia, extrassístoles supraventriculares, taquicardia
Rara:	torsades de pointes, morte súbita, taquicardia ventricular, parada cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio
Distúrbios vasculares Comum:	hipertensão
Incomum:	hipotensão, vasculite
Rara:	embolia pulmonar, trombose venosa profunda
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino Incomum:	tosse, epistaxe, soluços, congestão nasal, dor pleurítica, taquipneia
Rara:	hipertensão pulmonar, pneumonia

	intersticial, pneumonite
Distúrbios gastrintestinais Muito comum: Comum: Incomum: Rara:	náusea vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca, flatulência, constipação, desconforto anorretal pancreatite, distensão abdominal, enterite, desconforto epigástrico, eructação, doença do refluxo gastroesofágico, edema na boca hemorragia gastrointestinal, íleo
Distúrbios hepatobiliares Comum: Incomum: Rara:	provas de função hepática aumentada, ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, GGT aumentada) lesão hepatocelular, hepatite, icterícia, hepatomegalia, colestase, toxicidade hepática, função hepática anormal insuficiência hepática, hepatite colestática, hepatoesplenomegalia, sensibilidade hepática, asterixis
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo Comum: Incomum: Rara: Desconhecida	exantema, prurido ulceração bucal, alopecia, dermatite, eritema, petéquias síndrome de Stevens-Johnson, erupção vesicular reação de fotossensibilidade
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo Incomum:	dor nas costas, dor no pescoço, dor musculoesquelética, dor nas extremidades
Distúrbios renais e do sistema urinário Incomum: Rara:	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, aumento de creatinina no sangue acidose tubular renal, nefrite intersticial
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama Incomum: Rara:	distúrbio menstrual dor nos seios
Distúrbios gerais e condições no local de administração Comum: Incomum: Rara:	pirexia (febre), astenia, fadiga edema, dor, calafrios, mal-estar, desconforto no peito, intolerância a medicamentos, sensação de nervosismo, inflamação das mucosas edema na língua, edema no rosto
Investigação Incomum:	níveis alterados de medicamentos, diminuição do fósforo no sangue, raio-x do

*Com base nas reações adversas observadas com a suspensão oral, comprimidos gastro-resistentes, solução concentrada para infusão e pó gastro-resistente e solvente para suspensão oral.

§ Consulte item 5.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Durante os ensaios clínicos, alguns pacientes receberam posaconazol na dose de até 1.600 mg/dia sem observação de eventos adversos que fossem diferentes dos observados com doses inferiores. A superdose acidental foi observada em um paciente que tomou 1.200 mg duas vezes ao dia por 3 dias. Nenhum evento adverso relacionado foi observado pelo pesquisador.

NOXAFIL[®] não é removido por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0171.0196

Importado e Registrado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 – São Paulo/SP
CNPJ 03.560.974/0001-18 – Brasil

SAC 0800-0122232

aquimsd.brasil@msd.com
msd.com.br

Produzido por:
Patheon Inc.
Whitby, Ontário, Canadá

Venda sob prescrição.

NOXAFIL_BU27_052022_VPS



Copyright © 2023-2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco com 105 mL
18/03/2025	0360694/25-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	Frasco com 105 mL
17/02/2025	0220599/25-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2023	0344042/23-5	11315 – Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	20/01/2025	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco com 105 mL
08/11/2024	1539993/24-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco com 105 mL
08/11/2023	1228912/23-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2023	0725941/23-7	Exclusão de local de embalagem secundária do medicamento	10/10/2023	DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco com 105 mL
03/03/2023	0215390/23-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2023	0151913/23-1	Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	14/02/2023	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco com 105 mL
11/06/2021	2255583/21-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco com 105 mL
01/03/2021	0807888/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Frasco com 105 mL
23/05/2019	0461189/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco com 105 mL
08/11/2017	2186694/17-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	Frasco com 105 mL
12/07/2017	1434160/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco com 105 mL
27/04/2017	0731450/17-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2017	0592613/17-1	Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	11/04/2017	DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco com 105 mL

19/01/2017	0100140/17-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	Frasco com 105 mL
15/09/2015	0818701/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2015	0559059/15-1	Alteração de Texto de Bula	19/08/2015	4.CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	Frasco com 105 mL
07/05/2015	0401889/15-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2015	0401889/15-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2015	Adequação a RDC 47	VPS	Frasco com 105 mL