



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-10168-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 24 de Noviembre de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000407-23-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000407-23-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO VARIFARMA S.A. en representación de DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento

a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial POSACONAZOL VARIFARMA y nombre/s genérico/s POSACONAZOL , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. , representante del laboratorio DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED .

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 05/10/2023 09:16:55, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 18/10/2023 15:49:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 18/08/2023 14:43:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 18/08/2023 14:43:31 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000407-23-5

nm

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.11.24 11:35:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase secundario
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

POSACONAZOL VARIFARMA **POSACONAZOL 100 mg** **Comprimidos de liberación retardada** **VIA ORAL**

Venta bajo receta archivada

Industria India

Cada comprimido de liberación retardada contiene: Posaconazol 100,00 mg.
Excipientes: Succinato de acetato de hipromelosa 325,00 mg, Celulosa microcristalina 94,50 mg, Hidroxipropilcelulosa 70,00 mg, Croscarmelosa sódica 12,00 mg, , Dióxido de silicio coloidal 3,00 mg, Estearato de magnesio 1,50 mg, Hipromelosa 2910 24,385 mg, Triacetina 1,273 mg, Talco 2,068 mg, Dióxido de titanio 4,387 mg, Polietilenglicol 400 1,164 mg, Óxido de hierro rojo 0,503 mg.

POSOLÓGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: ver prospecto adjunto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: ver prospecto adjunto.

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

Conserve los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma a temperatura ambiente, entre 20°C y 25°C.

PRESENTACIÓN

Frasco PEAD con tapa de silica gel y cierre seguro para niños, conteniendo 60 comprimidos de liberación retardada.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y
vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica”**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N°:

Lote:

Vencimiento:

Elaborado en:

Dr. Reddy's Laboratories Limited

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<p>MONOGRAFIA DE REGISTRO</p>	<p>Proyecto de rotulo envase secundario</p>
	<p>POSACONAZOL VARIFARMA</p> <p>Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada</p>	

FTO-SEZ- Process Unit - 01, Survey No. 57 to 59, 60, 62 & 72, Sector No. 9 to 14 & 17 to 20, Devunipalavalasa Village, Visakhapatnam, Andhra Prades 532409 INDIA.

Titular:
Dr. Reddy's Laboratories Limited


Representante en Argentina:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

Rev. agosto 2023

Firmado digitalmente por: GOSIAS
Silvina Ariel
Fecha y hora: 18.08.2023 14:17:00



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

INFORMACION PARA EL PACIENTE

POSACONAZOL VARIFARMA

POSACONAZOL 100 mg

Comprimidos de liberación retardada

VIA ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria India

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es POSACONAZOL VARIFARMA y para que se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar POSACONAZOL VARIFARMA?
3. ¿Como tomar POSACONAZOL VARIFARMA?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos que puede tener POSACONAZOL VARIFARMA?
5. Conservación de POSACONAZOL VARIFARMA.
6. Contenido del envase e información adicional de POSACONAZOL VARIFARMA.

1. ¿Qué es POSACONAZOL VARIFARMA y para que se utiliza?

Los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma son medicamentos recetados que se utilizan en adultos y niños mayores de 13 años para ayudar a prevenir las infecciones micóticas que pueden propagarse por todo el cuerpo (infecciones micóticas invasivas). Estas infecciones son causadas por hongos llamados *Aspergillus* o *Candida*. Los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma se utilizan en personas con una mayor probabilidad de contraer estas infecciones debido a un sistema inmunitario débil. Se incluye a las personas que han tenido un trasplante de células madre hematopoyéticas (trasplante de médula ósea) con enfermedad del injerto contra el huésped o aquellos con un recuento bajo de glóbulos blancos debido a la quimioterapia para cánceres de la sangre (neoplasias malignas hematológicas).

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma se usan para:

- prevenir las infecciones micóticas en adultos y niños de 13 años de edad y mayores.
- No se sabe si los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma son seguros y efectivos en niños menores de 2 años.


2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar POSACONAZOL VARIFARMA?

No tome los comprimidos de liberación retardada de POSACONAZOL VARIFARMA si usted:

- es alérgico al posaconazol, a cualquiera de los ingredientes de los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma u otros medicamentos antimicóticos azólicos. Véase el final de este prospecto para obtener una lista completa de los ingredientes de los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma.
- está tomando algunos de los siguientes medicamentos:
sirolimus
pimozida
quinidina
ciertas estatinas que reducen el colesterol (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)
alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina)
- tiene leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico pequeño (SLL) y acaba de empezar a tomar venetoclax o su dosis de venetoclax se está aumentando lentamente.
- Pregúntele a su médico si no está seguro si está tomando alguno de dichos medicamentos.
- No empiece a tomar un medicamento nuevo sin hablar con su médico.

Antes de tomar los comprimidos de liberación retardada de POSACONAZOL VARIFARMA, informe a su médico si:

- está tomando ciertos medicamentos que debilitan su sistema inmunológico como ciclosporina o tacrolimus.
- está tomando ciertos medicamentos para la infección por HIV, como ritonavir, atazanavir, efavirenz o fosamprenavir. Efavirenz y fosamprenavir pueden causar una disminución en los niveles de posaconazol en su cuerpo. Efavirenz y fosamprenavir no se deben tomar con los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma.
- está tomando midazolam, un medicamento hipnótico y sedativo.
- está tomando vincristina, vinblastina y otros «alcaloides de la vinca» (medicamentos utilizados para tratar el cáncer).
- está tomando venetoclax, un medicamento utilizado para tratar el cáncer.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

- tiene o ha tenido problemas hepáticos.
- tiene o ha tenido problemas renales.
- tiene o ha tenido frecuencia o ritmo cardíaco anormal, problemas cardíacos o problemas de circulación sanguínea.
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si Posaconazol Varifarma puede dañar a su bebé nonato.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si Posaconazol Varifarma pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si seguirá tomando los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma o si seguirá amamantando. No debe hacer ambas cosas.


Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, inclusive medicamentos con y sin receta, vitaminas, y suplementos herbarios. Los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma pueden afectar la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúan los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma lo cual puede causar efectos secundarios graves

En especial, informe a su médico si toma:

- rifabutina o fenitoína. Si está tomando dichos medicamentos, no debe tomar los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma.
- Solicite a su médico una lista de dichos medicamentos si no está seguro. Conozca los medicamentos que toma. Tenga un listado de los medicamentos para mostrárselo a su médico y al momento de adquirir un nuevo medicamento.

3. ¿Como tomar POSACONAZOL VARIFARMA?

- **No cambie entre Noxafil® suspensión oral y los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma o Noxafil® mezcla de polvo para suspensión oral de liberación retardada.**
- Tome los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma exactamente como su médico le haya indicado.
- Su médico le dirá cuántos comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma debe tomar y cuándo tomarlos.
- Tome los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma durante el tiempo que su médico le haya indicado.
- Si toma demasiados comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano inmediatamente.
- Tome los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma con o sin alimentos.
- Tome los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	


enteros. No divida, triture ni mastique los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma antes de tragarlos. Si no puede tragar los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma enteros, informe a su médico. Es posible que necesite un medicamento diferente.

- Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde y luego tome la siguiente dosis programada a la hora habitual. Si es dentro de las 12 horas de su próxima dosis, no tome la dosis olvidada. Omita la dosis olvidada y vuelva a su esquema regular. No duplique su próxima dosis ni tome más de la dosis prescrita.
- Siga las instrucciones de su médico sobre la cantidad de comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma que debe tomar y cuándo tomarlos.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos que puede tener POSACONAZOL VARIFARMA?

Los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma pueden causar efectos adversos serios, que incluyen:

- **interacciones farmacológicas con ciclosporina o tacrolimus.** Si toma comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma con ciclosporina o tacrolimus, sus niveles sanguíneos de ciclosporina o tacrolimus pueden aumentar. Se pueden producir efectos secundarios serios en el riñón o el cerebro si presenta niveles altos de ciclosporina o tacrolimus en sangre. Su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre para verificar sus niveles de ciclosporina o tacrolimus si está tomando estos medicamentos mientras toma los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene hinchazón en el brazo o la pierna o si experimenta falta de aire.
- **problemas con el sistema eléctrico de su corazón (arritmias y prolongación del intervalo QTc).** Ciertos medicamentos utilizados para tratar los hongos llamados azoles, incluido el posaconazol, el ingrediente activo de los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma, pueden causar problemas con el ritmo cardíaco. Las personas con ciertos problemas cardíacos o que toman ciertos medicamentos tienen una mayor probabilidad de tener este problema. Informe a su médico de inmediato si los latidos de su corazón se vuelven rápidos o irregulares.
- **cambios en los niveles de sal corporal (electrolitos) en sangre.** Su médico debe controlar sus electrolitos mientras toma los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma.
- **problemas hepáticos.** Algunas personas que también tienen otros problemas médicos serios pueden tener problemas hepáticos graves que pueden causar la muerte, especialmente si toma ciertas dosis de comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma. Su médico debe realizarle análisis de sangre para controlar su hígado mientras toma los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma. Comuníquese con su médico de

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos: picazón en la piel, náuseas o vómitos, coloración amarillenta en ojos o piel, sensación de cansancio, síntomas seudogripales.

- **aumento de las cantidades de midazolam en sangre.** Si toma comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma con midazolam, el posaconazol aumenta la cantidad de midazolam en sangre. Esto puede hacer que su somnolencia dure más tiempo. Su médico debe controlarlo estrechamente para detectar efectos adversos si toma midazolam con comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma.
- **Hipersensibilidad.** Los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma están contraindicados en personas con hipersensibilidad conocida al posaconazol u otros agentes antimicóticos azólicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol o voriconazol.

Los efectos adversos más frecuentes de los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma en adultos incluyen:

- diarrea
- náuseas
- fiebre
- vómitos
- dolor de cabeza
- tos
- niveles bajos de potasio en sangre

Si toma comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma, informe a su médico de inmediato si tiene diarrea o vómitos.

Informe a su médico si tiene algún efecto adverso que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma. Para obtener más información, consulte a su médico.

Notificación de efectos adversos


Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

SOBREDOSIFICACION

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”. Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217.

5. Conservación de POSACONAZOL VARIFARMA

Conserve los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma a temperatura ambiente, entre 20°C y 25°C.

6. Información adicional de POSACONAZOL VARIFARMA

Presentación:

POSACONAZOL VARIFARMA 100 mg: Estuche conteniendo un frasco PEAD con tapa de silica gel y cierre seguro para niños, conteniendo 60 comprimidos de liberación retardada.

Composición:

El principio activo es Posaconazol.

Cada comprimido de liberación retardada de POSACONAZOL VARIFARMA 100 mg contiene:

Posaconazol 100 mg.

Excipientes: Succinato de acetato de hipromelosa, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910, Triacetina, Talco, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 400, Óxido de hierro rojo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<p>MONOGRAFIA DE REGISTRO</p>	<p>Proyecto de información para el paciente</p>
	<p>POSACONAZOL VARIFARMA</p> <p>Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada</p>	

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en

Dr. Reddy's Laboratories Limited

FTO-SEZ- Process Unit - 01, Survey No. 57 to 59, 60, 62 & 72, Sector No. 9 to 14 & 17 to 20, Devunipalavalasa Village, Visakhapatnam, Andhra Prades 532409 INDIA.

Titular:

Dr. Reddy's Laboratories Limited

Representante en Argentina:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.


Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

Última Actualización: octubre 2023

Firmado digitalmente por: GOSAS
Silvina Ariel
Fecha y hora: 05.10.2023 09:08:37



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

PROYECTO DE PROSPECTO

POSACONAZOL VARIFARMA POSACONAZOL Comprimidos de liberación retardada VIA ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria India

COMPOSICIÓN

Posaconazol	100,00 mg
Succinato de acetato de hipromelosa	325,00 mg
Celulosa microcristalina	94,50 mg
Hidroxipropilcelulosa	70,00 mg
Croscarmelosa sódica	12,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg
Hipromelosa 2910	12,741 mg
Triacetina.....	1,273 mg
Talco.....	1,136 mg
Hipromelosa 2910.....	11,644 mg
Dióxido de titanio	4,387 mg
Polietilenglicol 400	1,164 mg
Talco.....	0,932 mg
Óxido de hierro rojo	0,503 mg

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación retardada de Posaconazol 100 mg

INDICACIONES Y USO


Profilaxis de infecciones invasivas por Aspergillus y Cándida

Los comprimidos de liberación retardada de posaconazol están indicados para la profilaxis de las infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Cándida* en pacientes con alto riesgo de desarrollar dichas infecciones debido a su inmunodepresión grave, como los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) con enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD) o aquellos con neoplasias malignas hematológicas con neutropenia prolongada por quimioterapia (véase Estudios clínicos).

Los comprimidos de liberación retardada de posaconazol están indicados para pacientes adultos y pediátricos de 13 años de edad o más.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

El posaconazol es un agente antimicótico azólico.

Grupo farmacoterapéutico: antimicóticos para uso sistémico, derivados de triazol, código ATC: J02AC04.

Farmacodinámica

Profilaxis de la relación exposición-respuesta: En estudios clínicos de pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica para leucemia mielógena aguda (AML) o síndromes mielodisplásicos (MDS) o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) con enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD), una amplia gama de exposiciones plasmáticas a posaconazol se observó después de la administración de Noxafil® (posaconazol) suspensión oral. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico de los datos de los pacientes reveló una asociación aparente entre las concentraciones promedio de posaconazol (Cavg) y la eficacia profiláctica (**Tabla 1**). Una Cavg más baja puede estar asociada con un mayor riesgo de fracaso del tratamiento, definido como la discontinuación del tratamiento, el uso de tratamiento antimicótico sistémico empírico (SAF) o la aparición de infecciones micóticas invasivas intercurrentes.

Tabla 1: Análisis de exposición a Noxafil® (posaconazol) suspensión oral (Cavg) en ensayos de profilaxis

	Profilaxis en AML/MDS *		Profilaxis en GVHD**	
	Rango Cavg (ng/ml)	Fracaso del tratamiento *** (%)	Rango Cavg (ng/ml)	Fracaso del tratamiento *** (%)
Cuartil 1	90 a 322	54,7	22 a 557	44,4
Cuartil 2	322 a 490	37,0	557 a 915	20,6
Cuartil 3	490 a 734	46,8	915 a 1563	17,5
Cuartil 4	734 a 2200	27,8	1563 a 3650	17,5

Cavg = la concentración promedio de posaconazol cuando se mide en estado estacionario

* Pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica para AML o MDS


** Receptores de HSCT con GVHD

*** Definido como discontinuación del tratamiento, uso de tratamiento antimicótico sistémico empírico (SAF) o aparición de infecciones fúngicas invasivas intercurrentes.

Farmacocinética

Características farmacocinéticas generales

Los comprimidos de liberación retardada de posaconazol muestran una farmacocinética proporcional a la dosis después de dosis únicas y múltiples de hasta 300 mg. La media de

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

los parámetros farmacocinéticos de posaconazol en estado estacionario después de la administración de comprimidos de liberación retardada de posaconazol 300 mg dos veces al día el Día 1, luego 300 mg una vez al día a partir de entonces en voluntarios sanos y en pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia citotóxica, para pacientes con AML, MDS o HSCT con GVHD se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Media aritmética (%CV) de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario en voluntarios sanos y pacientes después de la administración de comprimidos de liberación retardada de posaconazol (300 mg)*


	N	AUC _{0-24 hr} (ng·hr/ml)	C _{av} ** (ng/ml)	C _{máx} (ng/ml)	C _{mín} (ng/ml)	T _{máx} *** x (hr)	T _{1/2} (hr)	CL/F (1/hr)
Voluntarios sanos	12	51.618 (25)	2151 (25)	2764 (21)	1785 (29)	4 (3 a 6)	31 (40)	7,5 (26)
Pacientes	50	37900 (42)	1580 (42)	2090 (38)	1310 (50)	4 (1,3 a 8,3)	-	9,39 (45)

CV = coeficiente de variación expresado en porcentaje (%CV); AUC_{0-T} = Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta las 24 horas; C_{máx}= concentración máxima observada; C_{mín} = concentración plasmática mínima observada; T_{máx} = tiempo de máxima concentración observada; T_{1/2}, = vida media de la fase terminal; CL/F = depuración corporal total aparente

* 300 mg dos veces al día el Día 1, luego 300 mg una vez al día a partir de entonces

** C_{av} = concentraciones promediadas en el tiempo (es decir, AUC 0-24 hr /24hr)

*** Mediana (mínima-máxima)

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Absorción

Cuando se administran por vía oral en voluntarios sanos, los comprimidos de liberación retardada de posaconazol se absorben con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 4-5 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan el Día 6 con la dosis de 300 mg (una vez al día después de la dosis de carga de dos veces al día en el Día 1). La biodisponibilidad absoluta del comprimido oral de liberación retardada es de aproximadamente el 54% en condiciones de ayuno. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol después de la administración de comprimidos de liberación retardada de posaconazol aumentan un 16% y un 51%, respectivamente, cuando los comprimidos se administran con una comida rica en grasas en comparación con el estado de ayuno (véase la **Tabla 3**)

Tabla 3: Comparación estadística de la farmacocinética plasmática de posaconazol después de la administración de una dosis oral única de 300 mg de comprimidos de liberación retardada de posaconazol a sujetos sanos tras la ingesta de alimentos y en condiciones de ayuno

	Condiciones de ayuno		Tras la ingesta de alimentos (comida rica en grasas) *		Tras la ingesta de alimentos / Ayuno
Parámetro farmacocinético	N	Valor medio (%CV)	N	Valor medio (%CV)	GMR (CI del 90%)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	14	935 (34)	16	1060 (25)	1,16 (0,96; 1,41)
AUC _{0-72 hr} (hr·ng/ml)	14	26200 (28)	16	38400 (18)	1,51 (1,33; 1,72)
$T_{m\acute{a}x}$ ** (hr)	14	5,00 (3,00; 8,00)	16	6,00 (5,00; 24,00)	N/A

GMR = cociente de la media geométrica de mínimos cuadrados; CI = intervalo de confianza

* 48,5 gramos de grasa

** Mediana (mín, máx) informada para $T_{m\acute{a}x}$

La administración concomitante de comprimidos de liberación retardada de posaconazol con fármacos que afectan el pH gástrico o la motilidad gástrica no demostró ningún efecto significativo sobre la exposición farmacocinética de posaconazol (véase la **Tabla 4**).


 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	<p>POSACONAZOL VARIFARMA</p> <p>Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada</p>	

Tabla 4: Efecto de los medicamentos concomitantes que afectan el pH gástrico y la motilidad gástrica sobre la farmacocinética de los comprimidos de liberación retardada de posaconazol en voluntarios sanos

Fármaco coadministrado	Ramas de administración	Cambio en C_{máx} (estimación del cociente*; CI del 90% de la estimación del cociente)	Cambio en AUC_{0-última} (estimación del cociente*; CI del 90% de la estimación del cociente)
Mylanta® líquido de máxima resistencia (aumento del pH gástrico)	25,4 meq/5 ml, 20 ml	↑6% 1,06; 0,90 a 1,26) ↑	↑4% (1,04; 0,90 a 1,20)
Ranitidina (Zantac®) (alteración del pH gástrico)	150 mg (dosis matutina de 150 mg de ranitidina dos veces al día)	↑4% (1,04; 0,88 a 1,23) ↑	↓3% (0,97; 0,84 a 1,12)
Esomeprazol (Nexium®) (aumento del pH gástrico)	40 mg todas las mañanas durante 5 días (Día -4 a Día 1)	↑2% (1,02; 0,88 a 1,17) ↑	↑5% (1,05; 0,89 a 1,24)
Metoclopramida (Reglan®) (aumento de la motilidad gástrica)	15 mg cuatro veces al día durante 2 días (Día -1 y Día 1)	↓4% (0,86; 0,73; 1,02)	↓7% (0,93; 0,803; 1,07)

* La estimación del cociente es la relación entre el fármaco coadministrado + posaconazol y el posaconazol solo para C_{máx} o AUC_{0-última}.

Distribución:

El volumen medio de distribución de posaconazol después de la administración de la solución intravenosa fue de 261 l y osciló entre 226 y 295 l entre estudios y niveles de dosis.

Posaconazol se une en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas (>98%), predominantemente a la albúmina.

Metabolismo:

El posaconazol circula principalmente como compuesto original en el plasma. De los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados de glucurónido formados a través de la glucuronidación con UDP (enzimas de fase 2). Posaconazol no tiene ningún metabolito oxidativo circulante importante (mediado por CYP450). Los metabolitos excretados en orina y heces representan el ~ 17% de la dosis radiomarcada administrada.

El posaconazol se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación con UDP (enzimas de fase 2) y es un sustrato de la bomba de eflujo glicoproteína p (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de eliminación pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol. En la **Tabla 5**, se proporciona un resumen de los fármacos estudiados clínicamente con la suspensión oral o una formulación inicial de los comprimidos, que afectan las concentraciones de posaconazol.



 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Tabla 5: Resumen del efecto de los fármacos coadministrados sobre posaconazol en voluntarios sanos.

			Efecto sobre la biodisponibilidad de posaconazol	
Fármaco coadministrado (mecanismo de interacción postulado)	Dosis/esquema del fármaco coadministrado	Dosis/esquema de posaconazol	Cambio en los valores medios de C_{máx} (estimación del cociente*; CI del 90% de la estimación del cociente)	Cambio en los valores medios de AUC (estimación del cociente*; CI del 90% de la estimación del cociente)
Efavirenz (Inducción de UDP-G)	400 mg una vez al día x 10 y 20 días	400mg (suspensión oral) dos veces al día x 10 y 20 días	↓45% (0,55; 0,47 a 0,66)	↓50% (0,50; 0,43 a 0,60)
Fosamprenavir (mecanismo desconocido)	700 mg dos veces al día x 10 días	200 mg una vez al día el primer día, 200 mg dos veces al día el segundo día, luego 400 mg dos veces al día x 8 días	↓21% 0,79 (0,71 a 0,89)	↓23% 0,77 (0,68 a 0,87)
Rifabutina (Inducción de UDP-G)	300 mg una vez al día x 17 días	200mg (comprimidos) una vez al día x 10 días **	↓43% (0,57; 0,43 a 0,75)	↓49% (0,51; 0,37 a 0,71)
Fenitoína (Inducción de UDP-G)	200 mg una vez al día x 10 días	200mg (comprimidos) una vez al día x 10 días **	↓41% (0,59; 0,44 a 0,79)	↓50% (0,50; 0,36 a 0,71)

* La estimación del cociente es la relación entre el fármaco coadministrado + posaconazol y el posaconazol solo para C_{máx} o AUC.

** El comprimido se refiere a una formulación de comprimido no comercial sin polímero.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y estudios clínicos indican que posaconazol es un inhibidor principalmente de CYP3A4. Un estudio clínico en voluntarios sanos también indica que posaconazol es un potente inhibidor de CYP3A4, como lo demuestra un aumento de > 5 veces en el AUC de midazolam. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados predominantemente por CYP3A4 pueden aumentar con posaconazol. En la **tabla 6**, se proporciona un resumen de los fármacos estudiados clínicamente, cuyas concentraciones plasmáticas se vieron afectadas por posaconazol (véase Contraindicaciones e Interacciones farmacológicas, incluidas las recomendaciones)

Tabla 6: Resumen del efecto de posaconazol sobre los fármacos coadministrados en pacientes y voluntarios adultos sanos

			Efecto sobre la biodisponibilidad de los fármacos coadministrados	
Fármaco coadministrado (El mecanismo de interacción postulada es la inhibición de CYP3A4 por posaconazol)	Dosis/esquema del fármaco coadministrado	Dosis/esquema de posaconazol	Cambio en los valores medios de $C_{máx}$ (estimación del cociente*; CI del 90% de la estimación del cociente)	Cambio en los valores medios de AUC (estimación del cociente*; CI del 90% de la estimación del cociente)
Sirolimus	Dosis oral única de 2mg	400mg (suspensión oral) dos veces al día x 16 días	↑572% (6,72; 5,62 a 8,03)	↑788% (8,88; 7,26 a 10,9)
Ciclosporina	Dosis de mantenimiento estable en receptores de trasplante de corazón	200mg (comprimidos) una vez al día x 10 días**	↑concentraciones mínimas de ciclosporina en sangre Se requirieron reducciones de dosis de ciclosporina de hasta un 29%	
Tacrolimus	Dosis oral única de 0,05 mg/kg	400mg (suspensión oral) dos veces al día x 7 días	↑121% (2,21; 2,01 a 2,42)	↑358% (4,58; 4,03 a 5,19)
		100mg (suspensión oral)	Simvastatina ↑841% (9,41; 7,13 a 12,44)	Simvastatina ↑931% (10,31; 8,40 a 12,67)




MONOGRAFIA DE REGISTRO

POSACONAZOL VARIFARMA

**Posaconazol 100 mg,
comprimidos de liberación
retardada**

**Proyecto de
prospecto**

Simvastatina	Dosis oral única de 40mg	una vez al día x 13 días	Ácido de simvastatina ↑817% (9,17; 7,36 a 11,43)	Ácido de simvastatina ↑634% (7,34; 5,82 a 9,25)
		200mg (suspensión oral)	Simvastatina ↑1041% (11,41; 7,99 a 16,29)	Simvastatina ↑960% (10,60; 8,63 a 13,02)
		una vez al día x 13 días	Ácido de simvastatina ↑851% (9,51; 8,15 a 11,10)	Ácido de simvastatina ↑748% (8,48; 7,04 a 10,23)
Midazolam	Dosis intravenosa única de 0,4 mg***	200mg (suspensión oral) dos veces al día x 7 días	↑30% (1,3; 1,13 a 1,48)	↑362% (4,62; 4,02 a 5,3)
	Dosis intravenosa única de 0,4 mg***	400mg (suspensión oral) dos veces al día x 7 días	↑62% (1,62; 1,41 a 1,86)	↑524% (6,24; 5,43 a 7,16)
	Dosis oral única de 2 mg***	200mg (suspensión oral) una vez al día x 7 días	↑169% (2,69; 2,46 a 2,93)	↑470% (5,70; 4,82 a 6,74)
	Dosis oral única de 2 mg***	400mg (suspensión oral) dos veces al día x 7 días	↑138% (2,38; 2,13 a 2,66)	↑397% (4,97; 4,46 a 5,54)
Rifabutin	300 mg una vez al día x 17	200mg (comprimidos) una vez al día x 10 días	↑31% (1,31; 1,10 a 1,57)	↑72% (1,72; 1,51 a 1,95)

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

	días			
Fenitoína	200mg una vez al día por vía oral x 10 días	200mg (comprimidos) una vez al día x 10 días	↑16% (1,16; 0,85 a 1,57)	↑16% (1,16; 0,84 a 1,59)
Ritonavir	100 mg una vez al día x 14 días	400mg (suspensión oral) dos veces al día x 7 días	↑49% (1,49; 1,04 a 2,15)	↑80% (1,8; 1,39 a 2,31)
Atazanavir	300mg una vez al día x 14 días	400mg (suspensión oral) dos veces al día x 7 días	↑155 (2,55; 1,89 a 3,45)	↑268 (3,68; 2,89 a 4,70)
Régimen potenciado con atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg una vez al día x 14 días	400mg (suspensión oral) dos veces al día x 7 días	↑53% (1,53; 1,13 a 2,07)	↑146 (2,46; 1,93 a 3,13)

* La estimación del cociente es la relación entre el fármaco coadministrado + posaconazol y el fármaco coadministrado solo para C_{\max} o AUC

** El comprimido se refiere a una formulación de comprimido no comercial sin polímero.

*** La semivida terminal media de midazolam aumentó de 3 horas a 7-11 horas durante la administración concomitante con posaconazol.

Estudios clínicos adicionales demostraron que no se observaron efectos clínicamente significativos sobre zidovudina, lamivudina, indinavir o cafeína cuando se administraron con posaconazol 200 mg una vez al día; por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis para estos fármacos coadministrados cuando se coadministran con posaconazol 200 mg una vez al día.

Excreción:

Después de la administración de Noxafil® (posaconazol) suspensión oral, el posaconazol se elimina predominantemente en las heces (71% de la dosis radiomarcada hasta 120 horas) y el componente principal se elimina como fármaco original (66% de la dosis radiomarcada). La depuración renal es una vía de eliminación menor, con un 13% de la dosis radiomarcada excretada en la orina hasta 120 horas (<0,2% de la dosis radiomarcada es el fármaco original).

El comprimido de liberación retardada de posaconazol se elimina con una media de vida media ($t_{1/2}$) que oscila entre 26 y 31 horas.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de posaconazol según la edad, el sexo, la insuficiencia renal y la indicación.

Raza/Origen étnico:

En un análisis farmacocinético poblacional de posaconazol, se encontró que el AUC era un 25% mayor en los pacientes chinos en relación con los pacientes de otras razas/etnias. No se espera que esta mayor exposición sea clínicamente relevante dada la variabilidad esperada en la exposición a posaconazol.

Pacientes con peso superior a 120 kg:

El peso tiene un efecto clínicamente significativo sobre la depuración de posaconazol. En relación con los pacientes de 70 kg, la C_{avg} se reduce en un 25% en los pacientes de más de 120 kg. Los pacientes que recibieron posaconazol con un peso superior a 120 kg pueden tener un mayor riesgo de concentraciones plasmáticas más bajas de posaconazol en comparación con los pacientes de menor peso.

(veáse Uso en poblaciones específicas)

Pacientes pediátricos:

Un total de 12 pacientes de 13– 17 años de edad recibieron 600 mg/día (200 mg tres veces al día) de Noxafil® (posaconazol) suspensión oral para la profilaxis de infecciones micóticas invasivas. Según los datos farmacocinéticos de 10 de estos pacientes pediátricos, la media de C_{avg} en estado estacionario fue similar entre estos pacientes y los adultos (≥ 18 años de edad). En un estudio de 136 pacientes pediátricos neutropénicos de 11 meses a menos de 18 años tratados con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral, la C_{avg} objetivo de exposición de posaconazol en estado estacionario entre 500 ng/ml y menos de 2500 ng/ml se alcanzó en aproximadamente el 50% de los pacientes en lugar del 90% preespecificado de pacientes.

Microbiología

Mecanismo de acción:

Posaconazol bloquea la síntesis de ergosterol, un componente clave de la membrana celular micótica, mediante la inhibición de la enzima lanosterol 14a-desmetilasa dependiente del citocromo P-450 responsable de la conversión de lanosterol en ergosterol en la membrana celular micótica. Esto da como resultado una acumulación de precursores de esteroides metilados y una disminución del ergosterol en la membrana celular, lo que debilita la estructura y función de la membrana celular micótica. Esto puede ser responsable de la actividad antimicótica de posaconazol.

Resistencia:

Se observaron aislados clínicos de *Candida albicans* y *Candida glabrata* con susceptibilidad reducida a posaconazol en muestras de buches orales tomadas durante la profilaxis con posaconazol y fluconazol, lo que sugiere un potencial desarrollo de resistencia.

Estos aislados también mostraron una susceptibilidad reducida a otros azoles, lo que sugiere una resistencia cruzada entre los azoles. La significación clínica de este hallazgo no es conocida.

Actividad antimicrobiana:

Se ha demostrado que posaconazol es activo contra la mayoría de los aislados de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas (véase indicaciones y uso)

Microorganismos:

Especies de *Aspergillus(spp.)* y especies de *Candida(spp.)*

Pruebas de susceptibilidad:

Para obtener información específica sobre los criterios de interpretación de las pruebas de susceptibilidad y los métodos de prueba asociados y las normas de control de calidad reconocidos por la FDA para este fármaco, consulte: <http://fda.gov/STIC>.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

No se registraron neoplasias relacionadas con el fármaco en ratas o ratones tratados con posaconazol durante 2 años a dosis superiores a la dosis clínica. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, se administró posaconazol por vía oral a ratas 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 un régimen de suspensión oral de 400 mg dos veces al día, respectivamente, según el AUC en estado estacionario en voluntarios sanos que recibieron una comida rica en grasas (régimen de suspensión oral de 400 mg dos veces al día). 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 suspensión oral de 400 mg dos veces al día.

Mutagénesis

Posaconazol no fue genotóxico ni clastogénico cuando se evaluó en mutagenicidad bacteriana (Ames), un estudio de anomalía cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana, un estudio de mutagenicidad en células de ovario de hámster chino y un estudio de micronúcleos en médula ósea de ratón.

Deterioro de la fertilidad

Posaconazol no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho a una dosis de hasta 180 mg/kg (1,7 veces el régimen de suspensión oral de 400 mg dos veces al día en base a las concentraciones plasmáticas en estado estacionario en voluntarios sanos) o ratas hembra a una dosis de hasta 45 mg /kg (2,2 veces el régimen de suspensión oral de 400 mg dos veces al día).

Farmacología y/o toxicología en animales

En un estudio no clínico en el que se administró posaconazol por vía intravenosa a perros muy jóvenes (de 2 a 8 semanas de edad), se observó un aumento en la incidencia de la dilatación de los ventrículos cerebrales en los animales tratados en comparación con los animales de control utilizados en paralelo. No se observaron diferencias en la incidencia de la dilatación de los ventrículos cerebrales entre los animales de control y los tratados después del período posterior de 5 meses sin tratamiento. No se produjeron anomalías neurológicas, de comportamiento o de desarrollo en los perros que presentaban este hallazgo, y no se observó un hallazgo cerebral similar con la administración oral de posaconazol a perros jóvenes (de 4 días a 9 meses de edad). No hubo aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de la dilatación de los ventrículos cerebrales cuando se compararon los animales tratados y los animales de control en un estudio separado de perros de 10 semanas que recibieron dosis de posaconazol intravenoso durante 13 semanas con un período de recuperación de 9 semanas o un estudio de seguimiento de perros de 31 semanas dosificados durante 3 meses.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Profilaxis de infecciones por *Aspergillus* y *Candida* con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral

Se realizaron dos estudios aleatorizados y controlados utilizando posaconazol como profilaxis para la prevención de infecciones micóticas invasivas (IFI) entre pacientes con alto riesgo debido a sistemas inmunitarios gravemente comprometidos.

El primer estudio (Estudio 1 con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral) fue un ensayo aleatorizado y doble ciego que comparó Noxafil® (posaconazol) suspensión oral (200 mg tres veces al día) con cápsulas de fluconazol (400 mg una vez al día) como profilaxis contra las infecciones micóticas invasivas en pacientes alogénicos receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) con enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD). La eficacia de la profilaxis se evaluó mediante un criterio de valoración compuesto de IFI comprobadas/probables, muerte o tratamiento antimicótico sistémico (los pacientes pueden haber cumplido más de uno de estos criterios). Esto evaluó a todos los pacientes mientras estaban en el tratamiento del estudio más 7 días y 16 semanas después de la aleatorización. La media de duración del tratamiento fue comparable entre los 2 grupos de tratamiento (80 días, Noxafil® (posaconazol) suspensión oral; 77 días, fluconazol). La **Tabla 7** presenta los resultados del Estudio 1 con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral.

Tabla 7: Resultados del estudio clínico ciego en la profilaxis de IFI en todos los pacientes aleatorizados con trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) y enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD): Estudio 1 con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral

	Posaconazol n=301	Fluconazol n=299
En tratamiento más 7 días		
Fracaso clínico*	50 (17%)	55 (18%)
Fracaso debido a:		
IFI comprobadas/probables	7 (2%)	22 (7%)
(<i>Aspergillus</i>)	3 (1%)	17 (6%)
(<i>Candida</i>)	1 (<1%)	3 (1%)
(Otros)	3 (1%)	2 (1%)
Todas las muertes	22 (7%)	24(8%)
Infección micótica comprobada/probable antes de la muerte	2 (<1%)	6 (2%)
SAF**	27(9%)	25(8%)
Hasta 16 semanas		
Fracaso clínico * &	99 (33%)	110 (37%)
Fracaso debido a:		
IFI comprobadas/probables	16 (5%)	27(9%)
(<i>Aspergillus</i>)	7 (2%)	21 (7%)
(<i>Candida</i>)	4(1%)	4 (1%)
(Otros)	5 (2%)	2 (1%)
Todas las muertes	58 (19%)	59 (20%)
Infección micótica comprobada/probable antes de la	10 (3%)	16(5%)
SAF**	26 (9%)	30(10%)
Evento sin perdidos durante el seguimiento+	24(8%)	30(10%)

*Los pacientes pueden haber cumplido más de un criterio que define el fracaso.

** El criterio de uso del tratamiento antimicótico sistémico (SAF) se basa en las definiciones del protocolo (uso empírico/IFI >4 días consecutivos).

& Intervalo de confianza del 95% (posaconazol-fluconazol) = (-11,5%, +3,7%).

+ Pacientes que se pierden durante el seguimiento (no observados durante 112 días) y que no cumplieron con otro criterio de valoración de fracaso clínico. Estos pacientes fueron considerados como fracasos.

El segundo estudio (Estudio 2 con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral) fue un estudio aleatorizado y abierto que comparó Noxafil® (posaconazol) suspensión oral (200 mg 3 veces al día) con la suspensión de fluconazol (400 mg una vez al día) o la solución oral de itraconazol (200 mg dos veces al día) como profilaxis contra IFI en pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica para AML o MDS. Al igual que en el Estudio 1 con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral, la eficacia de la profilaxis se evaluó mediante un criterio de valoración compuesto de IFI comprobadas/probables, muerte o tratamiento antimicótico sistémico (los pacientes pueden haber cumplido más de uno de estos criterios). Este estudio evaluó a los pacientes durante el tratamiento+ 7 días y 100 días después de la aleatorización. La media de duración del tratamiento fue comparable entre los 2 grupos de tratamiento (29 días, posaconazol; 25 días, fluconazol o itraconazol). La **Tabla 8** presenta los resultados del Estudio 2 con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral.

 <small>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</small>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Tabla 8: Resultados del estudio clínico abierto 2 sobre la profilaxis de IFI en todos los pacientes aleatorizados con neoplasia maligna hematológica y neutropenia prolongada: Estudio 2 con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral

	Posaconazol n=304	Fluconazol/Itraconazol n=298
En tratamiento más 7 días		
Fracaso clínico * (**)	82 (27%)	126(42%)
Fracaso debido a:		
IFI comprobadas /probables	7 (2%)	25 (8%)
(<i>Aspergillus</i>)	2 (1%)	20 (7%)
<i>Candida</i>)	3 (1%)	2 (1%)
(Otros)	2 (1%)	3 (1%)
Todas las muertes	17(6%)	25 (8%)
Infección micótica comprobada/probable antes de la muerte	1 (<1%)	2 (1%)
SAF&	67 (22%)	98 (33%)
Hasta 100 días después de la aleatorización		
Fracaso clínico **	158 (52%)	191 (64%)
Fracaso debido a:		
IFI comprobadas /probables	14(5%)	33(11%)
(<i>Aspergillus</i>)	2 (1%)	26 (9%)
<i>Candida</i>)	10 (3%)	4 (1%)
(Otros)	2 (1%)	3 (1%)
Todas las muertes	44 (14%)	64 (21%)
Infección micótica comprobada /probable antes de la muerte	2 (1%)	16 (5%)
SAF&	98 (32%)	125 (42%)
Evento sin perdidos durante el seguimiento +	34(11%)	24(8%)

* Intervalo de confianza del 95% (posaconazol-fluconazol/itraconazol) = (-22,9%, -7,8%)

** Los pacientes pueden haber cumplido más de un criterio que define el fracaso.

& El criterio de uso del tratamiento antimicótico sistémico (SAF) se basa en las definiciones del protocolo (uso empírico/IFI > 3 días consecutivos).

+ Pacientes que se pierden durante el seguimiento (no observados durante 100 días) y que no cumplieron con otro criterio de valoración de fracaso clínico. Estos pacientes fueron considerados como fracasos.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

En resumen, se realizaron 2 estudios clínicos de profilaxis con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral. Como se observa en las tablas adjuntas (**Tabla 7** y **Tabla 8**), el fracaso clínico representó un criterio de valoración compuesto de IFI intercurrente, mortalidad y uso de tratamiento antimicótico sistémico. En el Estudio 1 con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral (**Tabla 7**), la tasa de fracaso clínico de posaconazol (33%) fue similar a la de fluconazol (37%) (CI del 95% para la diferencia posaconazol-comparador de -11,5% a 3,7%), mientras que en el fracaso clínico del Estudio 2 con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral (**Tabla 8**) fue menor para los pacientes tratados con posaconazol (27%) en comparación con los pacientes tratados con fluconazol o itraconazol (42%), (CI del 95% para la diferencia posaconazol-comparador -22,9% a -7,8%).

La mortalidad por todas las causas fue similar a las 16 semanas para ambas ramas de tratamiento en el Estudio 1 con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral [POS 58/301 (19%) frente a FLU 59/299 (20%)]; la mortalidad por todas las causas fue menor a los 100 días para los pacientes tratados con posaconazol en el Estudio 2 con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral [POS 44/304 (14%) frente a FLU/ITZ 64/298 (21%)]. Ambos estudios demostraron menos infecciones intercurrentes causadas por especies de *Aspergillus* en los pacientes que recibieron profilaxis con posaconazol en comparación con los pacientes que recibieron fluconazol o itraconazol.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

Instrucciones de administración importantes:

No sustituible.

Noxafil®(posaconazol) suspensión oral no se puede sustituir por comprimidos de liberación retardada de Posaconazol o Noxafil® (posaconazol) mezcla de polvo para suspensión oral de liberación retardada debido a las diferencias en la dosificación de cada formulación.

- Tragar los comprimidos enteros. No dividir, triturar ni masticar.
- Administrar con o sin alimentos (véase Posología y Administración y Farmacología clínica)
- Para los pacientes que no pueden ingerir una comida completa, se deben usar los comprimidos de liberación retardada de posaconazol en lugar de Noxafil® (posaconazol) suspensión oral para la indicación de profilaxis. Los comprimidos de liberación retardada de posaconazol generalmente brindan exposiciones plasmáticas al fármaco más altas que Noxafil® (posaconazol) suspensión oral, tanto tras la ingesta de alimentos como en condiciones de ayuno.

Régimen de dosificación en pacientes adultos:

Tabla 9: Regímenes de dosificación en pacientes adultos

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Indicación	Dosis y frecuencia	Duración del tratamiento
Profilaxis de infecciones invasivas por <i>Aspergillus</i> y <i>Candida</i>	Comprimidos de liberación retardada de posaconazol: <u>Dosis de carga:</u> 300 mg (tres comprimidos de liberación retardada de 100 mg) dos veces al día el primer día. <u>Dosis de mantenimiento:</u> 300 mg (tres comprimidos de liberación retardada de 100 mg) una vez al día desde el segundo día.	<u>Dosis de carga:</u> 1 día <u>Dosis de mantenimiento:</u> La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o la inmunosupresión

Régimen de dosificación en pacientes pediátricos (de 13 a <18 años)

El régimen de dosificación recomendado de los comprimidos de liberación retardada de posaconazol para pacientes pediátricos de 13 a <18 años de edad se muestra en la **Tabla 10** (consulte Posología y administración y Farmacología clínica)

Tabla 10: Regímenes de dosificación del comprimido de liberación retardada de posaconazol para pacientes pediátricos (de 13 a <18 años)

Dosis pediátrica recomendada y formulación		
Indicación	Comprimido de liberación retardada	Duración del tratamiento
Profilaxis de infecciones invasivas por <i>Aspergillus</i> y <i>Candida</i>	<u>Dosis de carga:</u> 300 mg dos veces al día el primer día <u>Dosis de mantenimiento:</u> 300 mg una vez al día	La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o la inmunosupresión

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Instrucciones de administración para los comprimidos de liberación retardada de posaconazol:

- Tragar los comprimidos enteros. No dividir, triturar ni masticar.
- Administrar los comprimidos de liberación retardada de posaconazol con o sin alimentos (véase Farmacología clínica)

No sustituibilidad entre Noxafil® (posaconazol) suspensión oral y otras formulaciones:

Noxafil® (posaconazol) suspensión oral no se puede sustituir por comprimidos de liberación retardada de posaconazol o Noxafil® (posaconazol) mezcla de polvo para suspensión oral de liberación retardada debido a las diferencias en la dosificación de cada formulación.

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal:

La farmacocinética de los comprimidos de liberación retardada de posaconazol no se ve afectada significativamente por la insuficiencia renal. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis oral en los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

Los comprimidos de liberación retardada de posaconazol están contraindicados en personas con hipersensibilidad conocida al posaconazol u otros agentes antimicóticos azólicos.

Uso con Sirolimus

Los comprimidos de liberación retardada de posaconazol están contraindicados con sirolimus. La administración concomitante de posaconazol con sirolimus aumenta las concentraciones sanguíneas de sirolimus aproximadamente 9 veces y puede provocar toxicidad por sirolimus (véase Interacciones farmacológicas y Farmacología clínica).

Prolongación del QT con uso concomitante con sustratos de CYP3A4

Los comprimidos de liberación retardada de posaconazol están contraindicados con sustratos de CYP3A4 que prolongan el intervalo QT. La administración concomitante de posaconazol con sustratos de CYP3A4, pimozida y quinidina, puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo que provoca una prolongación del QTc y casos de torsades de pointes (véase Advertencias y Precauciones e Interacciones farmacológicas).

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través de CYP3A4

La coadministración con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan principalmente a través de CYP3A4 (p.ej., atorvastatina, lovastatina y simvastatina) está contraindicada, ya que el aumento de la concentración plasmática de estos fármacos puede provocar rabdomiólisis (véase Interacciones farmacológicas y Farmacología clínica).

Uso con alcaloides ergotamínicos

Los comprimidos de liberación retardada de posaconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergotamínicos (ergotamina y dihidroergotamina), lo que puede provocar ergotismo (véase Interacciones farmacológicas).

Uso con Venetoclax

La coadministración de posaconazol con venetoclax al inicio y durante la fase de aumento gradual está contraindicada en los pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico pequeño (SLL) debido al riesgo potencial de aumento del síndrome de lisis tumoral (véase Advertencias y Precauciones e Interacciones farmacológicas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad del inhibidor de calcineurina

La administración concomitante de posaconazol con ciclosporina o tacrolimus aumenta las concentraciones mínimas en sangre total de estos inhibidores de la calcineurina [véase *Interacciones farmacológicas y Farmacología clínica*]. Se han informado casos de nefrotoxicidad y leucoencefalopatía (incluso muertes) en estudios de eficacia clínica en pacientes con concentraciones elevadas de ciclosporina o tacrolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones mínimas de tacrolimus o ciclosporina en sangre total durante y al suspender el tratamiento con posaconazol y ajustar la dosis de tacrolimus o ciclosporina en consecuencia.

Arritmias y prolongación del QT

Algunos azoles, incluido el posaconazol, se han asociado con la prolongación del intervalo QT en electrocardiogramas. Además, se han informado casos de torsades de pointes en pacientes que reciben posaconazol. Los resultados de un análisis de ECG de múltiples coincidencias de tiempo en voluntarios sanos no mostraron ningún aumento en la media del intervalo QTc. Se recopiló ECG de múltiples coincidencias de tiempo durante un período de 12 horas al inicio y en estado estacionario de 173 voluntarios sanos, hombres y mujeres (de 18 a 85 años de edad) que recibieron Noxafil® (posaconazol) suspensión oral 400 mg dos veces al día con una comida rica en grasas. En este análisis agrupado, la media del cambio del intervalo QTc (Fridericia) desde el inicio fue de -5 mseg después de la administración de la dosis

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

clínica recomendada. También se observó una disminución en el intervalo QTc(F) (-3 mseg) en una pequeña cantidad de sujetos (n=16) a quienes se les administró placebo. La media del cambio del intervalo QTc(F) máximo ajustada con placebo desde el inicio fue <0 mseg (-8 mseg). Ningún sujeto sano que haya recibido posaconazol presentó un intervalo QTc(F) de ≥ 500 mseg o un aumento de ≥ 60 mseg en su intervalo QTc(F) desde el inicio. Posaconazol se debe administrar con precaución a pacientes con afecciones potencialmente proarrítmicas. No administrar posaconazol con fármacos que se sabe prolongan el intervalo QTc y se metabolizan a través de CYP3A4 [véase *Contraindicaciones e Interacciones farmacológicas*].

Alteraciones de electrolitos

Trastornos electrolíticos, especialmente aquellos que afectan a los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser controlados y corregidos según sea necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Toxicidad Hepática

Se han informado reacciones hepáticas (p. ej., elevaciones leves a moderadas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, bilirrubina total y/o hepatitis clínica) en ensayos clínicos. Las elevaciones en las pruebas hepáticas fueron generalmente reversibles al suspender el tratamiento y, en algunos casos, estas pruebas se normalizaron sin interrupción del fármaco. Se han informado casos de reacciones hepáticas más graves, incluso colestasis o insuficiencia hepática y muertes, en pacientes con afecciones médicas subyacentes serias (p. ej., neoplasia maligna hematológica) durante el tratamiento con posaconazol.

Estas reacciones hepáticas graves se observaron principalmente en los sujetos que recibieron Noxafil® (posaconazol) suspensión oral 800 mg al día (400 mg dos veces al día o 200 mg cuatro veces al día) en ensayos clínicos. Las pruebas hepáticas se deben evaluar al inicio y durante el tratamiento con posaconazol. Los pacientes que desarrollen pruebas hepáticas anormales durante el tratamiento con posaconazol deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de daño hepático más grave. La gestión de los pacientes debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (en particular, pruebas hepáticas y bilirrubina). Se debe considerar la suspensión de posaconazol si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con una enfermedad hepática que puedan ser atribuibles a posaconazol.

Insuficiencia renal

Debido a la variabilidad en la exposición con los comprimidos de liberación retardada de posaconazol, Noxafil® (posaconazol) suspensión oral y Noxafil® (posaconazol) mezcla de polvo para suspensión oral de liberación retardada, los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser monitoreados estrechamente para detectar infecciones micóticas intercurrentes [véase *Posología y administración y Uso en poblaciones específicas*].

Toxicidad por midazolam

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

La administración concomitante de posaconazol con midazolam aumenta las concentraciones plasmáticas de midazolam en aproximadamente 5 veces. El aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam podría potenciar y prolongar los efectos hipnóticos y sedativos. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por efectos adversos asociados con las altas concentraciones plasmáticas de midazolam y los antagonistas de los receptores de benzodiazepinas deben estar disponibles para revertir dichos efectos [véase *Interacciones farmacológicas y Farmacología clínica*].

Toxicidad por vincristina

La administración concomitante de antimicóticos azólicos, incluido el posaconazol, con vincristina se ha asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias, como convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética e íleo paralítico. Reservar los antimicóticos azólicos, incluido el posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluida la vincristina, que no tienen opciones alternativas de tratamiento antimicótico [véase *Interacciones farmacológicas*].

Infecciones micóticas intercurrentes

Los pacientes con diarrea grave o vómitos deben ser monitoreados estrechamente para detectar infecciones micóticas intercurrentes cuando reciben los comprimidos de liberación retardada de posaconazol.

Toxicidad por venetoclax

La administración concomitante de posaconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, con venetoclax puede aumentar la toxicidad de venetoclax, incluido el riesgo de síndrome de lisis tumoral (TLS), neutropenia e infecciones serias. En pacientes con CLL/SLL, está contraindicada la administración de posaconazol durante el inicio y la fase de aumento gradual de venetoclax [véase *Contraindicaciones*].

Consultar el prospecto de venetoclax para monitorear la seguridad y la reducción de la dosis en la fase de dosificación diaria constante en pacientes con CLL/SLL. Para los pacientes con leucemia mieloide aguda (AML), se recomienda la reducción de la dosis y el monitoreo de la seguridad en todas las fases de dosificación cuando se coadministra posaconazol con venetoclax [véase *Interacciones farmacológicas*]. Consultar la información de prescripción de venetoclax para conocer las instrucciones de dosificación.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El posaconazol se metaboliza principalmente a través de la UDP glucuronosiltransferasa y es un sustrato de la bomba de eflujo glicoproteína p (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de eliminación pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol. En general, se debe evitar la coadministración de fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de posaconazol, a menos que el beneficio supere el riesgo. Si tales fármacos son

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

necesarios, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para detectar infecciones micóticas intercurrentes.

Posaconazol también es un potente inhibidor de CYP3A4. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados predominantemente por CYP3A4 pueden aumentar con posaconazol [véase *Farmacología clínica*].

La siguiente información se derivó de los datos con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral o la formulación inicial de los comprimidos, a menos que se haya indicado lo contrario. Todas las interacciones farmacológicas con Noxafil® (posaconazol) suspensión oral, excepto aquellas que afectan la absorción de posaconazol (a través del pH gástrico y la motilidad), también se consideran relevantes para los comprimidos de liberación retardada de posaconazol.

Inmunosupresores metabolizados por CYP3A4

Sirolimus: La administración concomitante de posaconazol con sirolimus aumenta las concentraciones sanguíneas de sirolimus aproximadamente 9 veces y puede provocar toxicidad por sirolimus. Por lo tanto, posaconazol está contraindicado con sirolimus [véase *Contraindicaciones y Farmacología clínica*].

Tacrolimus: Se ha demostrado que posaconazol aumenta significativamente la $C_{máx}$ y el AUC de tacrolimus. Al inicio del tratamiento con posaconazol, reducir la dosis de tacrolimus a aproximadamente un tercio de la dosis original. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre total durante y al discontinuar el tratamiento con posaconazol y se debe ajustar la dosis de tacrolimus en consecuencia [véase *Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*].

Ciclosporina: Se ha demostrado que posaconazol aumenta las concentraciones de ciclosporina en sangre total en pacientes con trasplante de corazón al iniciar el tratamiento con posaconazol. Se recomienda reducir la dosis de ciclosporina a aproximadamente tres cuartas partes de la dosis original al iniciar el tratamiento con posaconazol. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones mínimas de ciclosporina en sangre total durante y al discontinuar el tratamiento con posaconazol y se debe ajustar la dosis de ciclosporina en consecuencia [véase *Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*].

Sustratos de CYP3A4

La administración concomitante de posaconazol con los sustratos de CYP3A4, pimozida y quinidina, puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo que provoca una prolongación del QTc y casos de torsades de pointes. Por lo tanto, posaconazol está contraindicado con dichos fármacos [véase *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones*].

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) metabolizados principalmente a través de CYP3A4

La administración concomitante de posaconazol con simvastatina aumenta las concentraciones plasmáticas de simvastatina en aproximadamente 10 veces. Por lo tanto, posaconazol está contraindicado con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través de CYP3A4 [véase *Contraindicaciones y Farmacología clínica*].

Alcaloides ergotamínicos

La mayoría de los alcaloides ergotamínicos son sustratos de CYP3A4. Posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergotamínicos (ergotamina y dihidroergotamina), lo que puede provocar ergotismo. Por lo tanto, posaconazol está contraindicado con alcaloides ergotamínicos [véase *Contraindicaciones*].

Benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4

La administración concomitante de posaconazol con midazolam aumenta las concentraciones plasmáticas de midazolam en aproximadamente 5 veces. El aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam podría potenciar y prolongar los efectos hipnóticos y sedativos. El uso concomitante de posaconazol y otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej., alprazolam, triazolam) podría aumentar las concentraciones plasmáticas de dichas benzodiazepinas. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por efectos adversos asociados con altas concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4 y los antagonistas de los receptores de benzodiazepinas deben estar disponibles para revertir tales efectos [véase *Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*].

Medicamentos contra el HIV

Efavirenz: Efavirenz induce la UDP glucuronidasa y reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de posaconazol [véase *Farmacología clínica*]. Se recomienda evitar el uso concomitante de efavirenz con posaconazol a menos que el beneficio supere el riesgo.

Ritonavir y Atazanavir: El ritonavir y el atazanavir son metabolizados por CYP3A4 y el posaconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos [véase *Farmacología clínica*]. Se debe realizar un monitoreo frecuente de los efectos adversos y la toxicidad de ritonavir y atazanavir durante la coadministración con posaconazol.

Fosamprenavir: La combinación de fosamprenavir con posaconazol puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, se recomienda un monitoreo estrecho de las infecciones micóticas intercurrentes [véase *Farmacología clínica*].

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Rifabutinina

La rifabutinina induce la UDP glucuronidasa y disminuye las concentraciones plasmáticas de posaconazol. La rifabutinina también es metabolizada por CYP3A4. Por lo tanto, la coadministración de rifabutinina con posaconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de rifabutinina [véase *Farmacología clínica*]. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol y rifabutinina a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Sin embargo, si se requiere la administración concomitante, se recomienda un monitoreo estrecho de las infecciones micóticas intercurrentes, así como un monitoreo frecuente de los hemogramas completos y las reacciones adversas debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de rifabutinina (p. ej., uveítis, leucopenia).

Fenitoína

La fenitoína induce la UDP glucuronidasa y disminuye las concentraciones plasmáticas de posaconazol. La fenitoína también es metabolizada por CYP3A4. Por lo tanto, la coadministración de fenitoína con posaconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de fenitoína [véase *Farmacología clínica*]. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol y fenitoína a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Sin embargo, si se requiere la administración concomitante, se recomienda un monitoreo estrecho de las infecciones micóticas intercurrentes, así como un monitoreo frecuente de las concentraciones de fenitoína mientras se administra junto con posaconazol y se debe considerar la reducción de la dosis de fenitoína.

Supresores/neutralizadores del ácido gástrico

No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de posaconazol cuando los comprimidos de liberación retardada de posaconazol se usan de manera concomitante con antiácidos, antagonistas de los receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones [véase *Farmacología clínica*]. No es necesario ajustar la dosis de los comprimidos de liberación retardada de posaconazol cuando se utilizan de manera concomitante con antiácidos, antagonistas de los receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones.

Alcaloides de la vinca

La mayoría de los alcaloides de la vinca son sustratos de CYP3A4 (por ejemplo, la vincristina y la vinblastina). La administración concomitante de antimicóticos azólicos, incluido el posaconazol, con vincristina se ha asociado con reacciones adversas serias [véase *Advertencias y precauciones*]. El posaconazol puede dar lugar al aumento de concentración plasmática de los alcaloides de la vinca que pueden dar lugar a la neurotoxicidad y otras reacciones adversas graves. Por lo tanto, reservar los antifúngicos azólicos, lo que incluye posaconazol, para pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluida la vincristina, y que no tienen opciones alternativas de tratamiento antifúngico.

Bloqueadores de canales de calcio metabolizados por CYP3A4

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (p. ej., verapamilo, diltiazem, nifedipina, nicardipina, felodipina). Se recomienda un control frecuente de las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con los bloqueadores de los canales de calcio durante la administración concomitante. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de los bloqueadores de los canales de calcio

Digoxina Se han informado concentraciones plasmáticas elevadas de digoxina en los pacientes que reciben digoxina y posaconazol. Por lo tanto, se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de digoxina durante la administración concomitante.

Agentes de motilidad gastrointestinal

La administración concomitante de metoclopramida con comprimidos de liberación retardada de posaconazol no afectó la farmacocinética de posaconazol [véase *Farmacología clínica*]. No es necesario ajustar la dosis de los comprimidos de liberación retardada de posaconazol cuando se administra de manera concomitante con metoclopramida.

Glipizida

Si bien no es necesario ajustar la dosis de glipizida, se recomienda monitorear las concentraciones de glucosa cuando se usan de manera concomitante posaconazol y glipizida.

Venetoclax

El uso concomitante de venetoclax (un sustrato de CYP3A4) con posaconazol aumenta la $C_{máx}$ y el AUC_{0-∞} de venetoclax, lo que puede aumentar las toxicidades por venetoclax [véase *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones*]. Consulte la información de prescripción de venetoclax para obtener más información sobre las instrucciones de dosificación y el grado de aumento de la exposición a venetoclax.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los hallazgos de los datos en animales, el posaconazol puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los datos disponibles sobre el uso de posaconazol en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado al fármaco de malformaciones congénitas importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos. En estudios de reproducción animal, se observaron malformaciones esqueléticas (malformaciones craneales y costillas faltantes) y toxicidad materna (reducción del consumo de alimentos y reducción del aumento de peso corporal) cuando se administró posaconazol por vía oral a ratas preñadas durante la organogénesis a dosis mayor o igual a 1,4 veces el régimen de suspensión oral 400 mg dos veces al día basándose en las concentraciones plasmáticas de posaconazol en estado estacionario en voluntarios sanos. En conejas preñadas que recibieron dosis por vía oral durante la organogénesis, se observó un aumento de la reabsorción, una reducción del tamaño de la camada y una reducción

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

del aumento de peso corporal de las hembras a dosis 5 veces superiores a la exposición lograda con el régimen de suspensión oral 400 mg dos veces al día. Dosis de mayor o igual a 3 veces la exposición clínica causó un aumento en las reabsorciones en dichas conejas (véase Datos). Con base en datos de animales, informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo histórico estimado de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos presentan un riesgo histórico de defecto de nacimiento, pérdida, u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo histórico estimado de las malformaciones congénitas más importantes y el aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales: Posaconazol provocó toxicidad materna (reducción del consumo de alimentos y reducción del aumento de peso corporal) y malformaciones esqueléticas (malformaciones craneales y costillas faltantes) cuando se administró por vía oral a ratas preñadas durante la organogénesis (días 6-15 de gestación) a dosis ≥ 27 mg/kg ($\geq 1,4$ veces el régimen de suspensión oral 400 mg dos veces al día en función de las concentraciones plasmáticas del fármaco en estado estacionario en voluntarios sanos). La dosis sin efecto para malformaciones y toxicidad materna en ratas fue de 9 mg/kg, lo cual es 0,7 veces la exposición alcanzada con el régimen de suspensión oral 400 mg dos veces al día. No se observaron malformaciones en conejas que recibieron dosis durante la organogénesis (días 7-19 de gestación) a dosis de hasta 80 mg/kg (5 veces la exposición lograda con el régimen de suspensión oral 400 mg dos veces al día). En conejas, la dosis sin efecto fue de 20 mg/kg, mientras que dosis altas de 40 mg/kg y 80 mg/kg (3 o 5 veces la exposición clínica) provocaron un aumento de las reabsorciones. En las conejas que recibieron una dosis de 80 mg/kg, se observó una reducción en la ganancia de peso corporal de las hembras y una reducción en el tamaño de la camada.

Lactancia

Resumen de riesgos: No existen datos sobre la presencia de posaconazol en la leche humana, los efectos sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Posaconazol se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que el fármaco esté presente en la leche humana. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre por posaconazol y cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante proveniente de posaconazol o de la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos de liberación retardada de posaconazol para la profilaxis de infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes pediátricos a partir de 13 años de edad con alto riesgo de desarrollar

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

estas infecciones debido a su inmunodepresión grave, como los receptores de HSCT con GVHD o aquellos con neoplasias malignas hematológicas con neutropenia prolongada por quimioterapia. El uso de posaconazol en estos grupos etarios está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de posaconazol en pacientes adultos y pediátricos y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales en pacientes pediátricos de 13 años de edad o más [véase *Reacciones adversas, Farmacología clínica y Estudios Clínicos*].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de posaconazol en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.

Uso geriátrico

No se observaron diferencias generales en la seguridad de los comprimidos de liberación retardada de posaconazol entre los pacientes geriátricos y los pacientes adultos más jóvenes en los ensayos clínicos; por lo tanto, no se recomienda ajustar de dosis para ninguna formulación de posaconazol en pacientes geriátricos. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de posaconazol en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes durante los ensayos clínicos [véase *Farmacología clínica*].

De los 230 pacientes tratados con comprimidos de liberación retardada de posaconazol, 38 (17%) tenían más de 65 años de edad.

No se observaron diferencias generales en la farmacocinética y la seguridad entre sujetos de edad avanzada y jóvenes durante los ensayos clínicos, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

Después de la administración de una dosis única de Noxafil® (posaconazol) suspensión oral 400 mg, no hubo un efecto significativo de insuficiencia renal leve (eGFR: 50-80 ml/min/1,73 m², n=6) o moderado (eGFR: 20- 49 ml/min/1,73 m², n=6) en la farmacocinética de posaconazol; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En sujetos con insuficiencia renal grave (eGFR: <20 ml/min/1,73 m² la exposición plasmática media (AUC) fue similar a aquella de los pacientes con función renal normal (eGFR: >80 ml/min/1,73 m²); sin embargo, el rango de las estimaciones del AUC fue muy variable (CV=96%) en estos sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con aquellas de los otros grupos con insuficiencia renal (CV<40%). Debido a la variabilidad en la exposición, los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser monitoreados estrechamente para detectar infecciones micóticas intercurrentes [véase *Posología y forma de administración*]. Se aplican recomendaciones similares a los comprimidos de liberación retardada de posaconazol; sin embargo, no se ha realizado un estudio específico con los comprimidos de liberación retardada de posaconazol.

Insuficiencia hepática

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Después de una dosis oral única de Noxafil® (posaconazol) suspensión oral 400 mg, el AUC medio fue un 43%, 27% y 21% más alto en los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A, N=6), moderada (Child-Pugh clase B, N=6) o grave (Child-Pugh clase C, N=6), respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal (N=18). En comparación con los sujetos con función hepática normal, la media de C_{máx} fue un 1% más alta, un 40% más alta y un 34% más baja en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, respectivamente. La media de la depuración oral aparente (CL/F) se redujo en un 18%, 36% y 28% en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. La vida media de eliminación (t_{1/2}) fue de 27 horas, 39 horas, 27 horas y 43 horas en sujetos con función hepática normal e insuficiencia hepática leve, moderada o grave, respectivamente.

Se recomienda no ajustar la dosis de los comprimidos de liberación retardada de posaconazol en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave (Child-Pugh clase A, B o C) [véase *Posología y administración, Advertencias y precauciones*]. Se aplican recomendaciones similares a los comprimidos de liberación retardada de posaconazol; sin embargo, no se ha realizado un estudio específico con los comprimidos de liberación retardada de posaconazol.

Sexo

La farmacocinética de posaconazol es comparable en hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis de posaconazol en función del género.

Raza

El perfil farmacocinético de posaconazol no se ve afectado significativamente por la raza. No es necesario ajustar la dosis de posaconazol en función

Peso

El modelo farmacocinético sugiere que los pacientes que pesan más de 120 kg pueden tener una exposición plasmática más baja al fármaco posaconazol. Por lo tanto, se sugiere monitorear estrechamente las infecciones micóticas intercurrentes.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias e importantes se analizan en detalle en las secciones correspondientes:

Hipersensibilidad [véase *Contraindicaciones*].

Arritmias y prolongación del intervalo QT [véase *Advertencias y precauciones*].

Toxicidad hepática [véase *Advertencias y precauciones*].

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de posaconazol no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Experiencia en ensayos clínicos en adultos

Experiencia en ensayos clínicos con comprimidos de liberación retardada de posaconazol para profilaxis

La seguridad de los comprimidos de liberación retardada de posaconazol se evaluó en ensayos clínicos con 230 pacientes. Los pacientes se inscribieron en un ensayo farmacocinético y no comparativo de seguridad de comprimidos de liberación retardada de posaconazol cuando se administran como profilaxis antimicótica (estudio de comprimidos de liberación retardada de posaconazol).

Los pacientes estaban inmunocomprometidos con afecciones subyacentes que incluían neoplasias malignas hematológicas, neutropenia posterior a la quimioterapia, GVHD y posteriores al HSCT. Esta población de pacientes era 62% masculina, con una edad media de 51 años (rango de 19-78 años, el 17% de los pacientes tenía ≥ 65 años de edad) y el 93% eran blancos y el 16% eran hispanos. El tratamiento con posaconazol se administró durante una mediana de 28 días.

Veinte pacientes recibieron una dosis diaria de 200 mg y 210 pacientes recibieron una dosis diaria de 300 mg (después de la dosificación diaria el Día 1 en cada cohorte). La **Tabla 11** presenta las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con una dosis diaria de 300 mg con una incidencia del 10% en el estudio de comprimidos de liberación retardada de posaconazol.

Tabla11: Estudio de comprimidos de liberación retardada de posaconazol: Reacciones adversas en al menos el 10% de los sujetos tratados con una dosis diaria de 300 mg

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Sistema orgánico	Comprimidos de liberación retardada de posaconazol (300 mg) n=210 (%)	
Sujetos que informaron alguna reacción adversa	207	(99)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Anemia	22	(10)
Trombocitopenia	29	(14)
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	23	(11)
Constipación	20	(10)
Diarrea	61	(29)
Náuseas	56	(27)
Vómitos	28	(13)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Astenia	20	(10)
Escalofríos	22	(10)
Inflamación de mucosa	29	(14)
Edema periférico	33	(16)
Pirexia	59	(28)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Hipocalcemia	46	(22)
Hipomagnesemia	20	(10)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	30	(14)
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos		
Tos	35	(17)
Epistaxis	30	(14)
Trastornos cutáneos y subcutáneos		
Erupciones	34	(16)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	23	(11)

Las reacciones adversas informadas más frecuentemente (>25%) con los comprimidos de liberación retardada de posaconazol 300 mg una vez al día fueron diarrea, pirexia y náuseas.

La reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación de los comprimidos de liberación retardada de posaconazol 300 mg una vez al día fue náuseas (2%).

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de posaconazol. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar formalmente su frecuencia

Trastornos endócrinos: Pseudoaldosteronismo

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde al 0800-333-1234.”

SOBREDOSIFICACION

No hay experiencia con sobredosis de comprimidos de liberación retardada de posaconazol.

Durante los ensayos clínicos, algunos pacientes recibieron Noxafil® (posaconazol) suspensión oral hasta 1600 mg/día y no se observaron reacciones adversas que fueran diferentes respecto de las dosis más bajas. Además, se observó una sobredosis accidental en un paciente que tomó 1200 mg dos veces al día de Noxafil® (posaconazol) suspensión oral durante 3 días. El investigador no observó reacciones adversas relacionadas

Posaconazol no se elimina por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”. Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (Toxi)

Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

PRESENTACIONES

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

POSACONAZOL VARIFARMA 100 mg: Estuche conteniendo un frasco PEAD con tapa de silica gel y cierre seguro para niños, conteniendo 60 comprimidos de liberación retardada.

CONSERVACIÓN

Conserve los comprimidos de liberación retardada de Posaconazol Varifarma a temperatura ambiente, entre 20°C y 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en

Dr. Reddy's Laboratories Limited

FTO-SEZ- Process Unit - 01, Survey No. 57 to 59, 60, 62 & 72, Sector No. 9 to 14 & 17 to 20, Devunipalavalasa Village, Visakhapatnam, Andhra Prades 532409 INDIA.

Titular:

Dr. Reddy's Laboratories Limited

Representante en Argentina:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.


Última Actualización: octubre 2023

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 18.10.2023 15:31:06

Firmado digitalmen
Silvina Ana
Fecha y hora: 18.10.2023 15:32:08




LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 2004703193

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase primario
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

POSACONAZOL VARIFARMA **POSACONAZOL 100 mg** **Comprimidos de liberación retardada** **VIA ORAL**

Venta bajo receta archivada

Industria India

Cada comprimido de liberación retardada contiene: Posaconazol 100,00 mg.
 Excipientes: Succinato de acetato de hipromelosa, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910, Triacetina, Talco, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 400, Óxido de hierro rojo.

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 20°C y 25 °C.

CONTENIDO: 60 comprimidos de liberación retardada.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote:

Vencimiento:

Elaborado en:

Dr. Reddy's Laboratories Limited

FTO-SEZ- Process Unit - 01, Survey No. 57 to 59, 60, 62 & 72, Sector No. 9 to 14 & 17 to 20, Devunipalavalasa Village, Visakhapatnam, Andhra Prades 532409 INDIA.

Titular:


Dr. Reddy's Laboratories Limited

Representante en Argentina:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

 <p>VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i></p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase primario
	POSACONAZOL VARIFARMA Posaconazol 100 mg, comprimidos de liberación retardada	

Rev. agosto 2023

Firmado digitalmente por: **GOSAS**
Silvana Ariel
Fecha y hora: 18.08.2023 14:17:08



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

4 de diciembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 10168

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60014

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000407-23-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

POSACONAZOL 100 mg - COMPRIMIDO DE LIBERACION RETARDADA

675926



BARLARO Claudia
Alicia
CUIL 27142711139

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 4 DE DICIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 10168

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60014

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED

Representante en el país: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: POSACONAZOL VARIFARMA

Nombre Genérico (IFA/s): POSACONAZOL

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION RETARDADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

POSACONAZOL 100 mg

Excipiente (s)

ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 94,5 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA ACETATO SUCCINATO 325 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 70 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 2910 11,644 mg CUBIERTA 2
OXIDO DE HIERRO ROJO 0,503 mg CUBIERTA 2
HIPROMELOSA 2910 12,741 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,136 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,932 mg CUBIERTA 2
TRIACETINA 1,273 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,387 mg CUBIERTA 2
POLIETILENGLICOL 400 1,164 mg CUBIERTA 2

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD + TAPA CON SILICAGEL Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: 60 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN RETARDADA.

Contenido por envase secundario: FRASCO PEAD CON TAPA DE SILICA GEL Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS, CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN RETARDADA.

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J02AC04

Acción terapéutica: Posaconazol es un antimicótico azólico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Profilaxis de infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Cándida* Los comprimidos de liberación retardada de posaconazol están indicados para la profilaxis de las infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Cándida* en pacientes con alto riesgo de desarrollar dichas infecciones debido a su inmunodepresión grave, como los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) con enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD) o aquellos con neoplasias malignas hematológicas con neutropenia prolongada por quimioterapia (véase Estudios clínicos). Los comprimidos de liberación retardada de posaconazol están indicados para pacientes adultos y pediátricos de 13 años de edad o más.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED	FTO-SEZ- PROCESS UNIT - 01, SURVEY NO. 57 TO 59, 60, 62 & 72, SECTOR NO. 9 TO 14 & 17 TO 20	DEVUNIPALAVALASA VILLAGE, VISAKHAPATNAM, ANDHRA PR	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED	FTO-SEZ- PROCESS UNIT - 01, SURVEY NO. 57 TO 59, 60, 62 & 72, SECTOR NO. 9 TO 14 & 17 TO 20	DEVUNIPALAVALASA VILLAGE, VISAKHAPATNAM, ANDHRA PR	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED	FTO-SEZ- PROCESS UNIT - 01, SURVEY NO. 57 TO 59, 60, 62 & 72, SECTOR NO. 9 TO 14 & 17 TO 20	DEVUNIPALAVALASA VILLAGE, VISAKHAPATNAM, ANDHRA PR	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de origen: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de procedencia del producto: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000407-23-5



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932