



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-4815-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Julio de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000224-19-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000224-19-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

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:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial VORINAZOL LAFEDAR y nombre/s genérico/s: VORICONAZOL, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.).

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION08.PDF / 0 - 05/06/2020 15:53:03, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION10.PDF / 0 - 05/06/2020 15:53:03, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION08.PDF / 0 - 05/06/2020 15:53:03, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION10.PDF / 0 - 05/06/2020 15:53:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF / 0 - 05/06/2020 15:53:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION10.PDF / 0 - 05/06/2020 15:53:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION12.PDF / 0 - 05/06/2020 15:53:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 05/06/2020 15:53:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION11.PDF / 0 - 05/06/2020 15:53:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION13.PDF / 0 - 05/06/2020 15:53:03.

ARTÍCULO 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

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



LAFEDAR

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VORINAZOL LAFEDAR

VORICONAZOL 200 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Vía Perfusión Intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Cada frasco ampolla de VORINAZOL LAFEDAR contiene

Voriconazol 200 mg como ingrediente activo. Excipiente: Éter sulfobutilico de β -ciclodextrina sódica (ESBCD).

Lea esta información antes de comenzar a usar este medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una "receta médica", u otra condición de venta según corresponda.

Conserve este prospecto, puede tener que volver a leerlo más tarde.



LAFEDAR

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Contenido del prospecto

1. Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto.
2. Qué es VORINAZOL LAFEDAR y para qué se utiliza.
3. Qué es lo que debo saber antes de usar VORINAZOL LAFEDAR y durante el tratamiento.
4. Cómo debo usar VORINAZOL LAFEDAR.
5. Cuáles son los efectos adversos que puede tener VORINAZOL LAFEDAR.
6. Cómo debo conservar VORINAZOL LAFEDAR.
7. Información adicional.

1. Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar VORINAZOL LAFEDAR si:

- Ha tenido una reacción alérgica a otros azoles.
- Padece o ha padecido alguna vez una enfermedad del hígado. Si padece una enfermedad del hígado, su médico podría prescribirle una dosis más baja de voriconazol. Su médico también debería vigilar el funcionamiento de su hígado mientras está en tratamiento con voriconazol realizándole análisis de sangre.
- Sabe que padece una cardiomiopatía, latidos irregulares del corazón, ritmo lento de los latidos del corazón o una anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada síndrome del QT prolongado.

Debe evitar la exposición al sol y a la luz durante el tratamiento. Es importante que se cubran las zonas expuestas y que se utilice una pantalla solar, dado que puede producirse una mayor sensibilidad de la piel a los rayos UV del sol. Estas precauciones también son aplicables a niños.

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla los siguientes síntomas mientras está en tratamiento con voriconazol.

- Quemadura solar.



LAFEDAR

- Erupción grave de la piel o ampollas.
- Dolor de huesos.

Si desarrolla trastornos de la piel como los descritos anteriormente, es posible que su médico lo derive a un dermatólogo, que tras la consulta puede considerar importante que se le examine de forma regular. Hay una pequeña probabilidad de que desarrolle cáncer de piel con el uso a largo plazo de voriconazol.

Su médico debe controlar el funcionamiento de su hígado y de sus riñones realizándole análisis de sangre.

Voriconazol no debe administrarse a niños menores de 2 años.

2. Qué es VORINAZOL LAFEDAR y para qué se utiliza

VORINAZOL LAFEDAR contiene voriconazol como principio activo, un medicamento antifúngico. Actúa eliminando o impidiendo el crecimiento de los hongos que producen infecciones.

Se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos o niños mayores de 2 años con:

- Aspergilosis invasiva, un tipo de infección fúngica producida por *Aspergillus sp.*
- Candidemia, otro tipo de infección fúngica producida por *Candida sp.*, en pacientes no neutropénicos, pacientes que no tiene un recuento anormalmente bajo de glóbulos blancos.
- Infecciones graves invasivas producidas por *Candida sp.*, cuando el hongo es resistente a fluconazol, otro medicamento antifúngico.
- Infecciones fúngicas graves producidas por *Scedosporium sp* o por *Fusarium sp.*, dos especies diferentes de hongos.

Voriconazol se utiliza en pacientes con infecciones fúngicas graves que pueden poner en riesgo la vida.

- Prevención de infecciones fúngicas en los receptores de un trasplante de médula ósea con riesgo elevado.

Este medicamento debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica.

3. Qué es lo que debo saber antes de usar VORINAZOL LAFEDAR y durante el tratamiento

Quiénes no deben usar VORINAZOL LAFEDAR



LAFEDAR

No use este medicamento si:

- es alérgico (hipersensible) a voriconazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Es muy importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta o plantas medicinales.

Durante el tratamiento con voriconazol no debe tomar los medicamentos listados a continuación.

- Terfenadina (utilizado para la alergia).
- Astemizol (utilizado para alergia).
- Cisaprida (utilizada para problemas digestivos).
- Pimozida (utilizada para trastornos mentales).
- Quimidina (utilizada para arritmias cardíacas).
- Rifampicina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis).
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores una vez al día.
- Carbamazepina (utilizada para tratar convulsiones).
- Alcaloides del cornezuelo como ergotamina o dihidroergotamina (utilizados para la migraña).
- Sirolimus (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg o superiores dos veces al día.
- Hierba de San Juan (hipérico, planta medicinal).

Qué debo informar a mi médico antes de usar VORINAZOL LAFEDAR

Antes de usar VORINAZOL LAFEDAR, dígame a su médico si:

- tiene problemas en el hígado, riñón o corazón.
- tiene otro problema de salud.
- tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
- está embarazada o planea quedar embarazada.
- está amamantando.

Puedo usar VORINAZOL LAFEDAR con otros medicamentos



LAFEDAR

Informe a su médico si está tomando, ha tomado o podría tener que tomar otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos cuando se toman al mismo tiempo que voriconazol, pueden afectar la acción de éste, o bien voriconazol puede afectar la acción de otros medicamentos.

Informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos, dado que el tratamiento simultáneo con voriconazol debe evitarse si es posible.

- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) a dosis de 100 mg dos veces al día.

Informe a su médico si está usando cualquiera de los siguientes medicamentos, dado que debe evitarse en la medida de lo posible el tratamiento simultáneo con voriconazol y puede necesitarse un ajuste de la dosis de éste.

- Rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis). Si usted ya está en tratamiento con rifabutina, será necesario controlar su recuento sanguíneo y monitorizar los efectos adversos de rifabutina.

- Fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia). Si usted ya está en tratamiento con fenitoína, será necesario controlar la concentración de fenitoína en sangre durante el tratamiento con este medicamento y podría ser necesario ajustar su dosis.

Comunique a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, dado que puede necesitar un ajuste de dosis o un control para comprobar que estos medicamentos y/o voriconazol siguen produciendo el efecto deseado.

- Warfarina y otros anticoagulantes como fenprocumon y acenocumarol, utilizados para disminuir la coagulación de la sangre.

- Ciclosporina, utilizado en pacientes que han recibido un trasplante.

- Tacrolimus, utilizado en pacientes que han recibido un trasplante.

- Sulfonilureas como tolbutamida, glipizida y gliburida, utilizadas para la diabetes.

- Estatinas como atorvastatina y simvastatina, utilizadas para reducir los niveles de colesterol.

- Benzodiazepinas como midazolam y triazolam, utilizados para el insomnio grave y el estrés.

- Omeprazol, utilizado para el tratamiento de úlceras de estómago.

- Anticonceptivos orales, si utiliza voriconazol mientras está tomando anticonceptivos orales, puede experimentar efectos adversos como náuseas y trastornos menstruales.



LAFEDAR

- Alcaloides de la vinca, como vincristina y vinblastina, utilizadas para tratar el cáncer.
- Indinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH, utilizados para tratar la infección por VIH.
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, como efavirenz, delavirida y nevirapina, utilizados para tratar la infección por VIH. Algunas dosis de efavirenz NO pueden tomarse al mismo tiempo que voriconazol.
- Metadona, utilizada para tratar la adicción a la heroína.
- Alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta tales como sufentanilo, analgésicos utilizados para operaciones.
- Oxidodona y otros opiáceos de acción prolongada como hidrocodona, utilizados para tratar el dolor moderado a grave.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno o diclofenac, utilizados para tratar el dolor y la inflamación.
- Fluconazol, utilizado para tratar infecciones por hongos.
- Everolimus, utilizado para tratar el cáncer de riñón avanzado y en pacientes que han recibido un trasplante.

Embarazo y lactancia

No debe usar voriconazol durante el embarazo a menos que lo indique su médico. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces. Póngase en contacto inmediatamente con su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con voriconazol.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Voriconazol puede producir visión borrosa o molestias por una mayor sensibilidad a la luz. En caso de que le ocurra, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas y comuníquese a su médico.

4. Cómo debo usar VORINAZOL LAFEDAR



LAFEDAR

La vía de administración de este producto es perfusión intravenosa.

Use VORINAZOL LAFEDAR exactamente como se lo indicó su médico, a las horas del día que correspondan, respetando la dosis y duración. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Su médico determinará la dosis dependiendo de su peso y del tipo de infección que tenga.

Su médico puede cambiarle la dosis según su situación.

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico puede disminuir la dosis.

Su médico puede decidir reducir la dosis si padece una cirrosis de leve a moderada.

VORINAZOL LAFEDAR debe ser reconstituido y diluido a la concentración correcta por el personal de farmacia o de enfermería del hospital.

Se administrará mediante perfusión intravenosa (en vena), durante 1 a 3 horas.

Si usted o su hijo están tomando voriconazol para la prevención de infecciones fúngicas, su médico puede suspender la administración del mismo si usted o su hijo presentan efectos adversos relacionados con el tratamiento.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con VORINAZOL LAFEDAR.

No cambie sus dosis, como así tampoco suspenda la administración de VORINAZOL LAFEDAR sin consultar primero con su médico.

Si su hijo utiliza VORINAZOL LAFEDAR, el médico que lo atiende decidirá la forma farmacéutica y dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.

Qué debo hacer en caso de sobredosis

Teniendo en cuenta que recibirá este medicamento bajo estrecha supervisión médica, es poco probable que utilice más VORINAZOL LAFEDAR de la dosis recetada. No obstante, ante cualquier duda o sospecha de sobredosis consulte a su médico o a un centro de intoxicaciones.

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 ó (011) 4962-2247
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330-160

Qué debo hacer si dejo de usar una dosis



LAFEDAR

Teniendo en cuenta que recibirá este medicamento bajo estrecha supervisión médica, es poco probable que olvide una dosis de VORINAZOL LAFEDAR. No obstante, comuníquese a su médico si piensa que se ha olvidado una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con VORINAZOL LAFEDAR

El tratamiento con voriconazol debe mantenerse durante todo el tiempo que su médico considere oportuno, no obstante la duración del tratamiento con voriconazol no debe superar los 6 meses.

Los pacientes con el sistema inmunológico comprometido o aquellos con infecciones complicadas pueden necesitar tratamientos más largos para evitar que vuelva a aparecer la infección. Una vez que su situación mejore, puede sustituirse la perfusión intravenosa por la toma de comprimidos.

Cuando su médico suspenda el tratamiento con voriconazol, no debería presentar ningún efecto derivado de la interrupción.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

5. Cuáles son los efectos adversos que puede tener VORINAZOL LAFEDAR

VORINAZOL LAFEDAR al igual que todos los medicamentos, puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si aparece alguno, lo más probable es que sea leve y transitorio. No obstante, algunos pueden ser graves y precisar atención médica.

Los efectos adversos más comunes son:

Efectos adversos graves, deje de usar VORINAZOL LAFEDAR y acuda al médico inmediatamente

- Erupción cutánea.
- Ictericia, alteraciones en las pruebas sanguíneas de control de la función del hígado.
- Pancreatitis.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes, pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Alteraciones visuales: cambio de la visión, visión borrosa, alteraciones visuales de los colores, intolerancia anormal a la percepción visual de la luz, ceguera para los colores, trastorno del ojo, halo visual, ceguera nocturna, visión oscilante, visión de chispas, aura



LAFEDAR

visual, agudeza visual disminuida, claridad visual, pérdida parcial del campo visual habitual, manchas en el campo visual.

- Fiebre.
- Erupción cutánea.
- Náuseas, vómitos y diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Hinchazón en las extremidades.
- Dolor de estómago.
- Dificultades respiratorias.
- Enzimas hepáticas elevadas.

Frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- Irritación e inflamación del tracto gastrointestinal, sinusitis, inflamación de las encías, escalofríos, debilidad.
- Recuento bajo, incluido el de carácter grave, de algunos tipos de glóbulos rojos (en ocasiones de tipo inmunitario) y/o blancos (en ocasiones acompañado de fiebre) en la sangre, recuento bajo de plaquetas que ayudan a que la sangre coagule.
- Reacción alérgica o respuesta inmunitaria exagerada.
- Niveles bajos de azúcar en sangre, niveles bajos de potasio en sangre, niveles bajos de sodio en sangre.
- Ansiedad, depresión, confusión, agitación, insomnio, alucinaciones.
- Convulsiones, temblores o movimientos musculares incontrolados, hormigueo o sensaciones anormales en la piel, incremento del tono muscular, somnolencia, mareo.
- Hemorragia ocular.
- Problemas en el ritmo cardíaco que incluyen latido cardíaco muy rápido, latido cardíaco muy lento, desmayos.
- Hipotensión, inflamación de las venas que puede estar asociada a la formación de coágulos sanguíneos.
- Dificultad aguda al respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la cara (boca, labios y alrededor de los ojos), retención de líquido en los pulmones.
- Estreñimiento, indigestión, inflamación de los labios.
- Ictericia (color amarillento de la piel), inflamación del hígado y daño hepático.



LAFEDAR

- Erupciones de la piel, pudiendo llegar a ser graves, con ampollas y descamación, caracterizadas por una zona plana y enrojecida, cubierta de pequeñas protuberancias que confluyen, enrojecimiento de la piel.

- Picor.

- Alopecia.

- Dolor de espalda.

- Fallo renal, presencia de sangre en orina, alteraciones en las pruebas de control de la función renal.

Poco frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- Síntomas de tipo gripal, irritación e inflamación del tracto gastrointestinal, inflamación del tracto gastrointestinal que provoca diarrea asociada a antibióticos, inflamación de los vasos linfáticos.

- Inflamación del tejido fino que tapiza la pared interna del abdomen y cubre los órganos abdominales.

- Agrandamiento, en ocasiones doloroso, de los ganglios linfáticos, insuficiencia de médula ósea, aumento de los eosinófilos.

- Disminución de la función de la glándula adrenal, glándula tiroidea hipoactiva.

- Función cerebral anormal, síntomas parecidos a la enfermedad de Parkinson, daño en los nervios causando adormecimiento, dolor, hormigueo o quemazón en las manos o pies.

- Problemas con el equilibrio o la coordinación.

- Hinchazón del cerebro.

- Visión doble, enfermedades graves de los ojos como dolor e inflamación de los ojos y de los párpados, movimientos anormales de los ojos, daño del nervio óptico que produce alteración de la visión, inflamación de la papila óptica.

- Disminución de la sensibilidad al tacto.

- Alteración del sentido del gusto.

- Dificultad para oír, pitido en los oídos, vértigo.

- Inflamación de determinados órganos internos, páncreas y duodeno, hinchazón e inflamación de la lengua.

- Agrandamiento del hígado, fallo hepático, enfermedad de la vesícula biliar, cálculos biliares.



LAFEDAR

- Inflamación articular, inflamación de la venas bajo la piel, que puede estar asociada a la formación de un coágulo sanguíneo.
 - Inflamación del riñón, proteínas en la orina, daños en el riñón
 - Frecuencia cardíaca muy alta o extrasístoles, en ocasiones con impulsos eléctricos erráticos.
 - Electrocardiograma (ECG) anormal.
 - Colesterol elevado en sangre, urea elevada en sangre.
 - Reacciones alérgicas de la piel, en ocasiones graves, tales como enfermedad de la piel, potencialmente mortal que provoca ampollas y llagas dolorosas en la piel y las membranas mucosas, especialmente en la boca, habones, quemadura solar o reacción cutánea grave tras la exposición a la luz solar o al sol, enrojecimiento de la piel e irritación, coloración rojiza o púrpura de la piel que puede ser causada por el bajo recuento de plaquetas, eccema.
 - Reacción en la zona de perfusión.
- Raros, pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas.
- Glándula tiroidea hiperactiva.
 - Deterioro de la actividad cerebral como complicación grave de una enfermedad hepática.
 - Pérdida de la mayor parte de las fibras del nervio óptico, opacidad de la córnea, movimiento involuntario de los ojos.
 - Formación de ampollas por fotosensibilidad.
 - Trastorno en el que el sistema inmunológico ataca a parte del sistema nervioso periférico.
 - Problemas del ritmo cardíaco o de la conducción, en ocasiones potencialmente mortales.
 - Reacción alérgica potencialmente mortal.
 - Alteraciones en la coagulación sanguínea.
 - Reacciones alérgicas de la piel, en ocasiones graves, tales como hinchazón rápida (edema) de la dermis, el tejido subcutáneo, la mucosa y las capas submucosas, placas pruriginosas y doloridas de la piel engrosada y enrojecida con escamas plateadas de piel, potencialmente mortal que provoca que grandes porciones de la epidermis, la capa más



LAFEDAR

superficial de la piel, se desprendan de las capas de piel que se encuentran debajo de ella.

- Pequeñas placas escamosas y secas en la piel, en ocasiones gruesas y con puntas o cuernos.

Efectos adversos con frecuencia no conocida.

- Pecas y manchas pigmentadas.

Otros efectos adversos importantes, cuya frecuencia no se conoce, pero que deben comunicarse al médico de inmediato.

- Cáncer de piel.

- Inflamación del tejido que rodea al hueso.

- Placas rojas escamosas o lesiones de la piel en forma de anillo que pueden ser un síntoma de una enfermedad autoinmunitaria llamada lupus eritematoso cutáneo.

Durante la perfusión, de forma infrecuente, ha habido reacciones con voriconazol, incluyendo enrojecimiento, fiebre, sudoración, incremento de la velocidad cardíaca y dificultad para respirar. El médico puede interrumpir la perfusión si esto sucede.

Puesto que se ha observado que voriconazol afecta al hígado y al riñón, su médico debe controlar la función hepática y renal mediante análisis de sangre. Advierta a su médico si tiene dolor de estómago o si las heces presentan una consistencia distinta.

Se han comunicado casos de cáncer de piel en pacientes tratados con voriconazol durante largos periodos de tiempo.

La frecuencia de las quemaduras solares o de las reacciones cutáneas graves tras la exposición a la luz o al sol fue más elevada en los niños. Si usted o su hijo presentan trastornos de la piel, su médico puede derivarlos a un dermatólogo que, tras la consulta, podrá decidir si es importante que usted o su hijo se sometan a un seguimiento regular. Las enzimas hepáticas aumentadas también se observaron con mayor frecuencia en los niños.



LAFEDAR

Si cualquiera de estos efectos adversos persiste o es molesto, comuníquese a su médico.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

6. Cómo debo conservar VORINAZOL LAFEDAR

Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C.

Este es un liofilizado estéril sin conservantes, de dosis única. Una vez reconstituido, debe utilizarse inmediatamente, de lo contrario debe mantenerse refrigerado (entre 2 y 8°C) por un periodo no mayor a 24 horas (a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas, controladas y validadas).

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida por un periodo no mayor a 24 horas, cuando se conserva refrigerado entre 2 y 8°C.

La solución reconstituida puede diluirse con:

Solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) para infusión.

Solución Ringer lactato para infusión intravenosa.

Solución de glucosa al 5% y Ringer lactato para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% con cloruro de sodio al 0,45% para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% con 20 mEq de cloruro de potasio para infusión intravenosa.

Solución de cloruro de sodio al 0,45% para infusión intravenosa.

Solución de glucosa al 5% con cloruro de sodio al 0,9% para infusión intravenosa.

Se desconoce la compatibilidad de voriconazol con otros diluyentes distintos a los descritos anteriormente o en incompatibilidades.

Una vez diluida la solución concentrada, con cualquiera de los solventes antes mencionados, debe administrarse inmediatamente.

7. Información adicional



LAFEDAR

Este medicamento NO contiene lactosa.

Este folleto resume la información más importante de VORINAZOL LAFEDAR, para mayor información y ante cualquier duda consulte a su médico.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañados.

Usted puede usar VORINAZOL LAFEDAR hasta el último día del mes indicado en el envase. No use VORINAZOL LAFEDAR luego de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: www.arimat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado y fraccionado por: Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Bogotá 3925, Ciudad Autónoma de Bs. As., República Argentina.

Acondicionado en: LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Ente Ríos.

Director Técnico: Gustavo O. Sein, Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas.

Presentaciones

VORINAZOL LAFEDAR polvo liofilizado para solución inyectable: estuche conteniendo 1 frasco ampolla y caja conteniendo 100 unidades, siendo esta última de uso hospitalario exclusivo.



LAFEDAR

Fecha de la última revisión:/...../.....



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



LAFEDAR

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VORINAZOL LAFEDAR

VORICONAZOL 50 mg y 200 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto de VORINAZOL LAFEDAR 50 mg contiene Voriconazol 50 mg como ingrediente activo. Excipientes: almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Dióxido de titanio y Triacetina.

Cada comprimido recubierto de VORINAZOL LAFEDAR 200 mg contiene Voriconazol 200 mg como ingrediente activo. Excipientes: almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Dióxido de titanio y Triacetina.

Lea esta información antes de comenzar a tomar este medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.



LAFEDAR

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una "receta médica", u otra condición de venta según corresponda.

Conserve este prospecto, puede tener que volver a leerlo más tarde.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Contenido del prospecto

1. Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto.
2. Qué es VORINAZOL LAFEDAR y para qué se utiliza.
3. Qué es lo que debo saber antes de tomar VORINAZOL LAFEDAR y durante el tratamiento.
4. Cómo debo tomar VORINAZOL LAFEDAR.
5. Cuáles son los efectos adversos que puede tener VORINAZOL LAFEDAR.
6. Cómo debo conservar VORINAZOL LAFEDAR.
7. Información adicional.

1. Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar VORINAZOL LAFEDAR si:

- Ha tenido una reacción alérgica a otros azoles.
- Padece o ha padecido alguna vez una enfermedad del hígado. Si padece una enfermedad del hígado, su médico podría prescribirle una dosis más baja de voriconazol. Su médico también debería vigilar el funcionamiento de su hígado mientras está en tratamiento con voriconazol realizándole análisis de sangre.
- Sabe que padece una cardiomiopatía, latidos irregulares del corazón, ritmo lento de los latidos del corazón o una anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada "síndrome del QT prolongado".



LAFEDAR

Debe evitar la exposición al sol y a la luz durante el tratamiento. Es importante que se cubran las zonas expuestas y que se utilice una pantalla solar con factor de protección alto, dado que puede producirse una mayor sensibilidad de la piel a los rayos UV del sol. Estas precauciones también son aplicables a niños.

Informe a su médico inmediatamente si se producen alguno de los siguientes síntomas mientras está en tratamiento con voriconazol.

- Quemadura solar.
- Erupción grave de la piel o ampollas.
- Dolor de huesos.

Si desarrolla reacciones en la piel como las descritas anteriormente, es posible que su médico lo derive a un dermatólogo para que lo examine de forma regular; ya que hay una pequeña posibilidad de desarrollar cáncer de piel si se encuentra en tratamiento con voriconazol de manera prolongada.

Su médico debe controlar el funcionamiento de sus riñones realizándole análisis de sangre, mientras se encuentre en tratamiento con voriconazol.

Niños y adolescentes

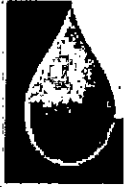
Voriconazol no debe administrarse a niños menores a 2 años de edad.

2. Qué es VORINAZOL LAFEDAR y para qué se utiliza

VORINAZOL LAFEDAR es un medicamento antifúngico. Actúa eliminando o impidiendo el crecimiento de los hongos que producen infecciones.

Se utiliza para el tratamiento de pacientes (adultos y niños de 2 años de edad o mayores) con:

- Aspergilosis invasiva (un tipo de infección fúngica producida por *Aspergillus spp.*)
- Candidemia (otro tipo de infección fúngica producida por *Candida spp*) en pacientes no neutropénicos (pacientes que tienen un recuento anormalmente bajo de glóbulos blancos).
- Infecciones graves invasivas producidas por *Candida spp*, cuando el hongo es resistente a fluconazol (otro medicamento antifúngico).
- Infecciones fúngicas graves producidas por *Scedosporium spp* o por *Fusarium spp* (dos especies diferentes de hongos).



LAFEDAR

Voriconazol también se utiliza para la prevención de infecciones fúngicas en los receptores de un trasplante de medula ósea de alto riesgo.

Este medicamento debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica.

3. Qué es lo que debo saber antes de tomar VORINAZOL LAFEDAR y durante el tratamiento

Quiénes no deben tomar VORINAZOL LAFEDAR

No tome este medicamento si:

- Usted es alérgico voriconazol o a cualquiera de los componentes de este producto. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, o plantas medicinales.

Qué debo informar a mi médico antes de tomar VORINAZOL LAFEDAR

Antes de tomar VORINAZOL LAFEDAR, dígame a su médico si:

- Tiene problemas en el hígado, riñón o corazón.
- Tiene otro problema de salud.
- Tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Está amamantando.

Puedo tomar VORINAZOL LAFEDAR con otros medicamentos

Algunos medicamentos, cuando se utilizan al mismo tiempo que voriconazol, pueden afectar la acción de voriconazol o bien voriconazol puede afectar la acción de otros medicamentos.

Durante el tratamiento con VORINAZOL LAFEDAR no debe tomar los siguientes medicamentos:

- Terfenadina y Astemizol (utilizados para alergias).
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos).
- Pimozida (utilizado para trastornos mentales).
- Quinidina (utilizado para alteraciones del ritmo cardíaco).
- Rifampicina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis).



LAFEDAR

- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores una vez al día.
- Carbamazepina (utilizado para tratar convulsiones).
- Fenobarbital (utilizado para convulsiones).
- Alcaloides del cornezuelo (ejemplo: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para migrañas).
- Sirolimus (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento de VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día).
- Hierba de San Juan (planta medicinal).

Informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos, ya que debe evitarse en lo posible el tratamiento al mismo tiempo con voriconazol, y puede necesitarse un ajuste de dosis de voriconazol:

- Rifabutina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis). Si ya está en tratamiento con rifabutina, será necesario controlar el recuento sanguíneo y los efectos adversos de la misma.
- Fenitoína (utilizada para tratar la epilepsia). Si ya se encuentra en tratamiento con fenitoína, será necesario controlar la concentración de la misma en sangre durante el tratamiento con voriconazol. Podría ser necesario ajustar la dosis.

Comuníquese con su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que puede necesitar un ajuste de dosis o un control para comprobar que estos medicamentos y/o voriconazol siguen produciendo el efecto deseado:

- Warfarina y otros anticoagulantes (por ejemplo: fenprocumon y acenocumarol utilizados para disminuir la coagulación de la sangre).
- Ciclosporina (utilizada en pacientes que han recibido un trasplante).
- Tacrolimus (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Sulfoilureas (por ejemplo: tolbutamida, glipizida y gliburida), utilizados para la diabetes.
- Estatinas (por ejemplo: atorvastatina, simvastatina), utilizados para reducir los niveles de colesterol.
- Benzodiazepinas (por ejemplo: midazolam, triazolam), utilizados para el insomnio grave y el estrés.



LAFEDAR

- Omeprazol (utilizado para el tratamiento de úlceras de estómago).
- Anticonceptivos orales (si toma voriconazol mientras está utilizando anticonceptivos orales, puede experimentar efectos adversos como náuseas y trastornos menstruales).
- Alcaloides de la vinca (por ejemplo: vincristina y vinblastina), utilizados para tratar el cáncer.
- Indinavir y otros inhibidores de la proteasa de CIH (utilizados para tratar la infección por VIH).
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo: efavirenz, delavirdina y nevirapina), utilizados para tratar la infección por VIH. Algunas dosis de efavirenz no pueden tomarse al mismo tiempo que voriconazol.
- Metadona (utilizada para tratar la adicción a la heroína).
- Alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta tales como sufentanilo (analgésicos usados para operaciones).
- Oxycodona y otros opiáceos de acción prolongada como hidrocodona (utilizados para tratar dolor moderado a grave).
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno, diclofenaco), utilizados para tratar dolor e inflamación.
- Fluconazol (utilizado para tratar infecciones por hongos).
- Everolimus (usado para tratar el cáncer de riñón avanzado y en pacientes que han recibido un trasplante).

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

No debe tomar voriconazol durante el embarazo a menos que su médico indique lo contrario. Las mujeres en edad fértil en tratamiento con voriconazol deben utilizar anticonceptivos eficaces.

Informe a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si planea estarlo, para que pueda cambiar su tratamiento.

No tome este medicamento si está dando el pecho o si planes darle el pecho a su bebé.

Conducción y uso de máquinas



LAFEDAR

VORINAZOL LAFEDAR puede producir visión borrosa o molestias por una mayor sensibilidad a la luz. En caso de que ocurra, no conduzca ni maneje herramientas o maquinas y comuníquese a su médico.

VORINAZOL LAFEDAR contiene lactosa

Si padece alguna intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

4. Cómo debo tomar VORINAZOL LAFEDAR

La vía de administración de este producto es oral.

Tome VORINAZOL LAFEDAR exactamente como se lo indicó su médico, a las horas del día que correspondan, respetando la dosis y duración. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Puede tomar VORINAZOL LAFEDAR una hora antes o una hora después de las comidas.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con VORINAZOL LAFEDAR.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de VORINAZOL LAFEDAR sin consultar primero con su médico.

Si su hijo toma VORINAZOL LAFEDAR, el médico que lo atiende decidirá la forma farmacéutica y la dosis correcta según la edad y el peso de su hijo.

Qué debo hacer en caso de sobredosis

Si tomó más VORINAZOL LAFEDAR de la dosis recetada, consulte a su médico o a un centro de intoxicaciones.

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 ó (011) 4962-2247
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330-160

Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como sea posible. Si no se acuerda hasta el momento en que debe tomar la siguiente dosis, saltee la dosis olvidada y retome su



LAFEDAR

programa de dosificación habitual. No tome una dosis doble de VORINAZOL LAFEDAR para recompensar la olvidada. Ante esta eventualidad, consulte siempre a su médico.

5. Cuáles son los efectos adversos que puede tener VORINAZOL LAFEDAR

VORINAZOL LAFEDAR puede causar alguno de los efectos adversos que indicamos a continuación:

- Erupción cutánea.
- Ictericia/cambios en la función del hígado detectados en los análisis de sangre.
- Pancreatitis.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Alteraciones visuales (cambios de la visión).
- Fiebre.
- Erupción cutánea.
- Náuseas, vómitos y diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Hinchazón de las extremidades.
- Dolor de estómago.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Síntomas similares a gripe, irritación e inflamación del tracto gastrointestinal, sinusitis, inflamación de las encías, escalofríos, debilidad.
- Recuento bajo de algunos tipos de glóbulos rojos o blancos en la sangre, recuento bajo de plaquetas que ayudan a que la sangre coagule.
- Reacción alérgica o respuesta inmunitaria exagerada.
- Niveles bajos de azúcar, potasio o sodio en sangre.
- Ansiedad, depresión, confusión, agitación, insomnio, alucinaciones.
- Convulsiones, temblores o movimientos musculares incontrolados, hormigueo o sensaciones anormales en la piel, incremento del tono muscular, somnolencia, mareo.
- Hemorragia ocular.



- Problemas con el ritmo cardiaco que incluyen latido cardiaco muy rápido o muy lento, desmayos.
- Hipotensión, inflamación de las venas (que puede estar asociada a la formación de coágulos sanguíneos).
- Dificultad al respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la cara, retención de líquido en los pulmones.
- Estreñimiento, indigestión, inflamación de los labios.
- Ictericia (color amarillento de la piel), inflamación del hígado, enrojecimiento de la piel.
- Erupciones de la piel, pudiendo llegar a ser graves, con ampollas y descamación, caracterizadas por una zona plana y enrojecida, cubierta de pequeñas protuberancias que confluyen.
- Picor.
- Alopecia.
- Dolor de espalda.
- Fallo renal, presencia de sangre en orina, alteraciones en las pruebas de control de la función renal.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Inflamación del tracto gastrointestinal que provoca diarrea asociada a antibióticos, inflamación de los vasos linfáticos.
- Inflamación del tejido fino que recubre la pared interna del abdomen y cubre los órganos abdominales.
- Agrandamiento (en ocasiones doloroso) de los ganglios linfáticos, alteraciones en la coagulación sanguínea, insuficiencia de médula ósea, otros cambio en los glóbulos sanguíneos (aumento de los eosinófilos y recuento bajo de glóbulos blancos en la sangre).
- Disminución de la función de la glándula adrenal, glándula tiroidea hipoactiva.
- Función cerebral anormal, síntomas parecidos a la enfermedad de Parkinson, daño en los nervios causando adormecimiento, dolor, hormigueo o quemazón en las manos o pies.
- Problemas con el equilibrio o la coordinación.
- Hinchazón del cerebro.



LAFEDAR

- Visión doble, enfermedades graves de los ojos como: dolor e inflamación de los ojos y de los párpados, movimiento involuntario de los ojos, movimiento anormal de los ojos, daño del nervio óptico que produce alteración de la visión, inflamación de la papila óptica.
- Disminución de la sensibilidad al tacto.
- Alteración del sentido del gusto.
- Dificultad para oír, pitido en los oídos, vértigo.
- Inflamación de determinados órganos internos, páncreas y duodeno, hinchazón e inflamación de la lengua.
- Agrandamiento del hígado, fallo hepático, enfermedad de la vesícula biliar, cálculos biliares.
- Inflamación articular, inflamación de las venas bajo la piel (que puede estar asociada a la formación de un coagulo sanguíneo).
- Inflamación del riñón, proteínas en la orina.
- Frecuencia cardíaca muy alta o extrasístoles.
- Electrocardiograma (ECG) anormal.
- Colesterol elevado en sangre, urea elevada en sangre.
- Reacciones alérgicas de la piel (en ocasiones graves), tales como erupción extendida con ampollas y descamación de la piel, inflamación de la piel, hinchazón rápida (edema) de la dermis, tejido subcutáneo, mucosa y tejidos submucosos, placas pruriginosas y doloridas de piel engrosada y enrojecida con escamas plateadas de piel, habones, quemadura solar o reacción cutánea grave tras la exposición a la luz o al sol, enrojecimiento de la piel e irritación, coloración rojiza o púrpura de la piel que puede ser causada por el bajo recuento de plaquetas, eccema.
- Reacción en el lugar de inyección.
- Reacción alérgica potencialmente mortal.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- Glándula tiroidea hiperactiva.
- Deterioro de la actividad cerebral como complicación grave de una enfermedad hepática.
- Daño del nervio óptico que produce alteración de la visión, opacidad de la córnea.



LAFEDAR

- Formación de ampollas por fotosensibilidad.
- Trastorno en el que el sistema inmunológico ataca parte del sistema nervioso periférico.
- Problemas graves del ritmo cardíaco potencialmente mortales.

Otros efectos adversos importantes cuya frecuencia no se conoce, pero que deben comunicarse al médico de inmediato:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles, pero que deben comunicarse al médico de inmediato):

- Cáncer de piel.
- Inflamación del tejido que rodea al hueso.
- Placas rojas escamosas o lesiones de la piel en forma de anillo que pueden ser un síntoma de una enfermedad autoinmune llamada lupus eritematoso cutáneo.

Como se ha observado que voriconazol afecta al hígado y al riñón, su médico debe controlar la función hepática y renal mediante análisis de sangre. Advierta a su médico si tiene dolor de estómago o si las heces presentan una consistencia distinta.

Se han comunicado casos de cáncer de piel en pacientes tratados con voriconazol durante largos períodos de tiempo.

La frecuencia de las quemaduras solares o de las reacciones cutáneas graves tras la exposición a la luz o al sol fue más elevada en los niños. Si usted presenta trastornos de la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo quien podrá decidir si es conveniente que se someta a un seguimiento regular.

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso, incluso si no figura en el listado anterior.

6. Cómo debo conservar VORINAZOL LAFEDAR

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

7. Información adicional

Este medicamento CONTIENE lactosa.



LAFEDAR

Este folleto resume la información más importante de VORINAZOL LAFEDAR, para mayor información y ante cualquier duda **consulte a su médico.**

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañados.

Usted puede tomar VORINAZOL LAFEDAR hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome VORINAZOL LAFEDAR luego de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado por: LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Ente Ríos.

Director Técnico: Gustavo O. Sein, Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas.

Presentaciones

VORINAZOL LAFEDAR 50 mg: Envase conteniendo 30, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

VORINAZOL LAFEDAR 200 mg: Envase conteniendo 30, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

Fecha de la última revisión:/...../.....

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426





LAFEDAR

PROYECTO DE PROSPECTO

VORINAZOL LAFEDAR

VORICONAZOL 50 mg y 200 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

	Comprimido de 50 mg	Comprimido de 200 mg
Voriconazol	50,00 mg	200,00 mg
Almidón pregelatinizado	21,00 mg	84,00 mg
Croscarmelosa sódica	7,50 mg	30,00 mg
Povidona	7,50 mg	30,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg	6,00 mg
Lactosa monohidrato c.s.p.	150,00 mg	600,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	2,31 mg	9,23 mg
Dióxido de titanio	1,10 mg	4,42 mg
Triacetina	0,34 mg	1,35 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antimicótico.

INDICACIONES

Voriconazol es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro, indicado para los siguientes tratamientos:

- Aspergilosis invasiva.
- Candidemia en pacientes no neutropénicos.
- Infecciones por *Candida*: infecciones cutáneas generalizadas, abdominales.



LAFEDAR

renales, de la pared de la vejiga y de heridas (ver ACCION FARMACOLOGICA).

- Candidiasis esofágica.
- Infecciones fúngicas graves por *Scedosporium spp.* y *Fusarium spp.*

Voriconazol se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas que impliquen una posible amenaza para la vida.

Voriconazol se utiliza para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

ACCION FARMACOLOGICA

Grupo Farmacoterapéutico: Antimicótico de uso sistémico, derivados triazólicos.

Clasificación Terapéutica ATC: J02A C03

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción principal del Voriconazol es la inhibición de la 14 α -esterol desmetilasa fúngica dependiente del citocromo P450, una enzima esencial en la biosíntesis del ergosterol.

Voriconazol muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida *in vitro* frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo aquellos como *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes.

Microbiología

Se ha demostrado eficacia clínica, definida como respuesta completa o parcial, frente a *Aspergillus spp.*, incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida spp.*, incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* y frente a un número limitado de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* y *C. guilliermondii*; *Scedosporium spp.*, incluyendo *S. apiospermum*, *S. prolificans* y *Fusarium spp.*

Otras infecciones micóticas tratadas (con respuesta parcial o completa) incluyeron casos



LAFEDAR

aislados producidos por *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *penicillium spp.* Incluyendo *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon spp.* Incluyendo infecciones por *T. beigelii*.

Se ha observado actividad *in vitro* frente a muestras clínicas de *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.* e *Histoplasma capsulatum*, siendo inhibidas la mayoría de las cepas por concentraciones de voriconazol entre 0,05 y 2 µg/ml.

Se ha observado actividad *in vitro* frente a los siguientes patógenos (aunque se desconoce el significado clínico): *Curvularia spp.*, y *Sporothrix spp.*

Antes de comenzar el tratamiento, deben obtenerse muestras para cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio relevantes (serología, histopatología), para aislar e identificar el microorganismo causal. Puede establecerse el tratamiento antes de disponer del resultado de los cultivos y otros estudios de laboratorio. Una vez que se disponga de los resultados se debe ajustar el tratamiento antiinfeccioso.

Las especies que están implicadas más frecuentemente en infecciones humanas incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*, todas ellas especies que normalmente muestran concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) menores de 1 mg/L para voriconazol.

Sin embargo, la actividad *in vitro* de voriconazol frente a especies de *Candida* no es uniforme. Específicamente, para *C. glabrata*, la CMI de voriconazol para aislados resistentes a fluconazol son proporcionalmente más altas que las correspondientes a las de aislados sensibles a fluconazol. Se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar la especie de *Candida*. Si se dispone del test de sensibilidad antifúngico, la CMI resultante debe interpretarse utilizando los criterios de los puntos de corte establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Suceptibilidad a Antimicrobianos (EUCAST).

Puntos de Corte EUCAST

Especies de Candida	Puntos de Corte CMI (mg/L)	
	≤S (Susceptible)	>R (Resistente)



LAFEDAR

<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Evidencia Insuficiente	
<i>Candida krusei</i> ³	Evidencia Insuficiente	
Otras <i>Candida sp.</i> ⁴	Evidencia Insuficiente	

¹ Las cepas con valores CMI superiores al punto de corte Sensibilidad (S) son raras, o aún no se han notificado. Debe repetirse la identificación y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana de cada aislado, y si se confirma el resultado debe remitirse el aislado a un laboratorio de referencia.

² En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. glabrata* fue el 21% más baja, en comparación con *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Los datos *in vitro* mostraron un ligero incremento de la resistencia de *C. glabrata* a voriconazol.

³ En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. krusei* fue similar a *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, como solo hubo 9 casos disponibles para el análisis EUCAST, la evidencia actual es insuficiente para establecer puntos de corte clínicos para *C. krusei*.

⁴ EUCAST no han establecido puntos de corte inespecíficos para voriconazol.

Eficacia clínica

A continuación se define el resultado satisfactorio como respuesta completa o parcial.

- Infecciones por *Aspergillus*-eficacia en pacientes con aspergilosis de mal pronóstico: Voriconazol presenta actividad fungicida *in vitro* frente a *Aspergillus* spp. Se demostró la eficacia y beneficio de voriconazol en la supervivencia frente a anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda, en un estudio abierto, randomizado y multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, alteraciones radiográficas/broncoscópicas presentes al inicio del tratamiento) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol frente al 31% de



LAFEDAR

pacientes tratados con el fármaco comparativo. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior en forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparativo y se demostró un beneficio estadística y clínicamente significativo a favor del voriconazol, tanto en relación con el tiempo hasta el fallecimiento, como al momento de abandono debido a la toxicidad.

Este estudio confirmó hallazgos de un estudio anterior, diseñado prospectivamente en donde se obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo de mala evolución, incluyendo enfermedad injerto contra huésped y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad de casi el 100%).

Los estudios incluyeron aspergilosis cerebral, sinusal, pulmonar y diseminada en pacientes con trasplante de médula ósea y de órganos sólidos, neoplasias hematológicas, cáncer y SIDA.

- Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por *Candida* en tejidos profundos: Se comparó voriconazol con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol en un estudio abierto y comparativo realizado en pacientes no neutropénicos con candidemia asociada a los signos clínicos de infección. (Estudio 608). Los pacientes fueron randomizados en una relación 2:1 a grupos que recibieron voriconazol (n = 283) o el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (n = 139). Los pacientes fueron tratados con la droga de estudio randomizada durante una mediana de 15 días. En la evaluación de eficacia, la mayoría de los casos de candidemia fue causada por *C. Albicans* (46%), seguida por *C. tropicalis* (19%), *C. Pparapsilosis* (17%), *C. glabrata* (15%) y *C. krusei* (1%). Un Comité de revisión de datos (DRC) independiente, cegado para el tratamiento de estudio, revisó los datos micológicos y clínicos obtenidos a partir de este estudio y produjo una evaluación de la respuesta para cada paciente. Para una respuesta exitosa se requiere que el paciente presente todas las condiciones que se describen a continuación: remisión por mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de infección, cultivos de sangre con resultado negativo para *Candida*, áreas de tejido profundo infectado con resultado negativo para *Candida* o remisión de todos los signos de infección sin terapia antifúngica sistémica distinta de la droga del estudio. El análisis primario, que incluyó los éxitos evaluados por el DRC en un



LAFEDAR

momento determinado (12 semanas después de la finalización del tratamiento FT), demostró que voriconazol fue comparable con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (índices de respuesta del 41% y 41%, respectivamente) para el tratamiento de la candidemia. Los pacientes que por cualquier motivo no fueron evaluados durante 12 semanas, fueron considerados fracasos del tratamiento.

En la siguiente tabla se presentan los índices generales de éxito micológico y clínico del Estudio 608, por la especie *Candida*:

Índices generales de éxito confirmados desde la FT hasta el momento del seguimiento de 12 semanas, por patógeno basal ^{a,b}

Patógeno basal	Éxito clínico y micológico (%)	
	Voriconazol	Anfotericina B → Fluconazol
<i>C. albicans</i>	46/107 (43%)	30/63 (48%)
<i>C. tropicalis</i>	17/53 (32%)	1/16 (6%)
<i>C. parapsilosis</i>	24/45 (53%)	10/19 (53%)
<i>C. glabrata</i>	12/36 (33%)	7/21 (33%)
<i>C. krusei</i>	1/4	0/1

^a Un grupo reducido de pacientes presentó más de un patógeno basal. ^b Los pacientes que por cualquier motivo no fueron evaluados durante 12 semanas, fueron considerados fracasos del tratamiento.

En un análisis secundario, que incluyó la evaluación del DRC en cualquier momento (FT, o 2, 6 ó 12 semanas después de la FT), los índices de respuesta fueron del 65% para voriconazol y del 71% para el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol.

En los Estudios 608 y 309/604 (estudio no comparativo realizado en pacientes con infecciones fúngicas invasivas que presentaron resistencia o intolerancia a otros agentes antifúngicos), se evaluó voriconazol en 35 pacientes con infecciones por *Candida* en el tejido profundo. Se observó una respuesta favorable en 4 de 7 pacientes con infecciones intraabdominales, 5 de 6 pacientes con infecciones en la pared de la vejiga y el riñón, 3 de 3 pacientes con infecciones en heridas o abscesos en tejido profundo, 1 de 2 pacientes con infecciones del espacio pleural/neumonía, 2 de 4 pacientes con lesiones



LAFEDAR

cutáneas, 1 de 1 paciente con infección mixta intraabdominal y pulmonar, 1 de 2 pacientes con flebitis supurativa, 1 de 3 pacientes con infección hepatoesplénica, 1 de 5 pacientes con osteomielitis, 0 de 1 con infección hepática y 0 de 1 con infección del nódulo linfático cervical.

- Infecciones refractarias graves por *Candida*: El estudio incluyó a 55 pacientes con infecciones sistemáticas refractarias graves por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas) en las que el tratamiento antifúngico previo, particularmente con fluconazol, fue ineficaz. Se observaron resultados favorables en 24 pacientes (15 respuestas completas y 9 respuestas parciales). En especies no *albicans* resistentes al fluconazol se observó un resultado favorable en 3/3 en el caso de infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y en 6/8 en el caso de infecciones por *C. glabrata* (5 respuestas completas, 1 respuesta parcial). Los datos de eficacia clínica estaban apoyados por datos limitados de sensibilidad.
- Infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*: Se ha demostrado que voriconazol es eficaz frente a los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes:
 - *Scedosporium spp.*: Se observó una respuesta favorable a voriconazol en 16 (6 respuestas completas y 10 respuestas parciales) de 28 pacientes con infección por *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de 7 pacientes con infección por *S. prolificans*. Además, se observó una respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un microorganismo incluyendo *Scedosporium spp.*
 - *Fusarium spp.*: El tratamiento con voriconazol tuvo éxito en 7 (3 respuestas completas y 4 parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaron infecciones oculares, 1 sinusal y 3 diseminadas. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis padecían una infección por varios microorganismos y en 2 de ellos el resultado fue favorable.

La mayoría de los pacientes que recibían tratamiento con voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente habían sido intolerantes o refractarios a tratamientos antifúngicos previos.

- Profilaxis primaria de infecciones fúngicas invasivas: Eficacia en receptores de



LAFEDAR

TCMH sin infección fúngica invasiva (IFI) probada o probable o probable previa.

Voriconazol se comparó con itraconazol como profilaxis primaria en un estudio abierto, comparativo, multicéntrico en adultos y adolescentes receptores de TCMH alogénico sin IFI probada o probable previa. El resultado satisfactorio se definió como la capacidad para mantener la profilaxis con el fármaco del estudio durante 100 días tras el TCMH (sin interrupción durante más de 14 días) y la supervivencia sin IFI probada o probable durante 180 días tras el TCMH. El grupo por intención de tratar modificado (IDTm) estaba compuesto por 465 receptores de un TCMH alogénico, el 45% de los cuales padecía leucemia mieloide aguda (LMA). El 58% del total de pacientes estaba sometido a un régimen mielosupresor. La profilaxis con el fármaco del estudio se inició inmediatamente después del TCMH: 224 pacientes recibieron voriconazol y 241 recibieron itraconazol. En el análisis por intención de tratar, la mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 96 días en el caso del voriconazol y de 68 días en el caso del itraconazol.

En la siguiente tabla se presentan las tasas de resultados satisfactorios y otras variables secundarias:

Variables del estudio	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%	Valor de p
Resultado satisfactorio al día 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7% a 25,1%)	0,0002**
Resultado satisfactorio al día 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6% a 24,2%)	0,0006**
Completados al menos 100 días de profilaxis con el fármaco en estudio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6% a 23,5%)	0,0015
Supervivencia al día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6% a 7,4%)	0,9107



LAFEDAR

Desarrollo de IFI probada o probable al día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1% a 1,6%)	0,5390
Desarrollo de IFI probada o probable al día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8% a 1,3%)	0,4589
Desarrollo de IFI probada o probable mientras tomaban el fármaco en estudio	0	3,1 (1,2%)	-1,2% (-2,6% a 0,2%)	0,0813

* Variable principal del estudio.

** Diferencia de proporciones, IC del 95% y valores de obtenidos tras el ajuste para la aleatorización.

En la tabla siguiente se presenta el avance de la tasa de IFI al día 180 y la variable principal del estudio (resultado satisfactorio al día 180) para pacientes con LMA y régimen en condiciones mielosupresoras, respectivamente.

LMA:

Variables de estudio	Voriconazol (N=98)	Itraconazol (N=109)	Diferencias en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%
Avance del IFI, día 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0% a 2,4%) **
Resultado satisfactorio al día 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7% a 27,7%) ***

* Variable principal del estudio.

** Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5%.

*** Diferencia de proporciones, IC del 95% obtenido tras el ajuste para la aleatorización.

Tratamientos de acondicionamiento mielosupresor



LAFEDAR

Variables del estudio	Voriconazol (N=125)	Itraconazol (N=143)	Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%
IFI intercurrente, día 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7% a 2,7%)**
Resultado satisfactorio al día 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5% a 31,7%)***

* Variable principal del estudio.

** Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5%.

*** Diferencia de proporciones, IC del 95% obtenido tras el ajuste para la aleatorización.

Eficacia en la profilaxis secundaria de IFI en receptores de TCMH con IFI probada o probable previa:

Voriconazol se estudio en profilaxis secundaria en un estudio abierto, no comparativo, multicéntrico, en adultos receptores de un TCMH alogénico con IFI probada o probable previa. El punto final primario del estudio fue la tasa de aparición de IFI probada o probable durante el primer año tras el TCMH. El grupo por intención de tratar estaba compuesto por 40 pacientes con IFI previa, incluyendo: 31 con aspergilosis, 5 con candidiasis y 4 con otro tipo de IFI. La mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 95,5 días.

Durante el primer año posterior al TCMH, el 7,5% de los pacientes (3/40) desarrollaron IFI (probada o probable, incluyendo: una candidemia, una scedosporiosis (ambas recidivas de una IFI anterior) y una cigomicosis. La tasa de supervivencia fue del 80,0% (32/40) al día 180 y del 70,0% (28/40) al año.

Duración del tratamiento

En los ensayos clínicos, 705 pacientes recibieron tratamiento con voriconazol durante más de 12 semanas y 164 pacientes lo recibieron durante más de 6 meses.

Experiencia en pacientes pediátricos

53 pacientes pediátricos de entre 2 a 18 años fueron tratados con voriconazol en dos



LAFEDAR

ensayos clínicos prospectivos, de etiqueta abierta, no comparativo y multicéntricos. Un estudio reclutó a 31 pacientes con posible probada o probable aspergilosis invasiva (AI), de los cuales 14 pacientes habían demostrado o era probable la AI y se incluyeron en los análisis de la eficacia MITT. El segundo estudio incluyó a 22 pacientes con candidiasis invasiva incluyendo candidemia (ICC) y la candidiasis esofágica (CR) que requiere terapia primaria o de rescate, de los cuales 17 se incluyeron en los análisis de la eficacia MITT. Para los pacientes con AI, las tasas generales de respuesta global a las 6 semanas fueron 64,3% (9/14), la tasa de respuesta global fue del 40% (05/02) en los pacientes de 2 a 12 años y el 77,8% (07/09) para los pacientes de 12 a 18 años de edad. Para los pacientes con ICC la tasa de respuesta global al EOT fue del 85,7% (06/07) y para los pacientes con CE, la tasa de respuesta global al EOT fue del 70% (7/10). La tasa global de respuesta (ICC y EC combinado) fue 88,9% (08/09) de 2 a 12 años de edad y el 62,5% (05/08) de 12 a 18 años de edad.

Estudios clínicos sobre el intervalo QTc: se realizó un estudio a dosis únicas, cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, con el fin de evaluar el efecto sobre el intervalo QTc en voluntarios sanos, con tres dosis de voriconazol y una de Ketoconazol administradas por vía oral. Después de la administración de dosis de 800 mg, 1200 mg y 1600 mg de voriconazol, se obtuvieron unos incrementos máximos medios ajustados a placebo en el QTc desde el inicio, de 5,1; 4,8 y 8,2 mseg, respectivamente, y de 7,0 mseg para una dosis de 800 mg de Ketoconazol. De todos los grupos, ningún individuo presentó un incremento en el QTc \geq 60 mseg desde el basal. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral con potencial clínicamente relevante de 500 mseg.

Farmacocinética

Características farmacocinéticas generales

La farmacocinética del voriconazol se ha estudiado en voluntarios sanos, poblaciones especiales y pacientes. Durante la administración oral de 200 mg o 300 mg dos veces al día durante 14 días en pacientes con riesgo de aspergilosis (principalmente pacientes con neoplasias malignas del tejido linfático o hematopoyético), las características farmacocinéticas observadas de absorción rápida y uniforme, acumulación y



LAFEDAR

farmacocinética no lineal concordaron con las observadas en los sujetos sanos.

La farmacocinética de voriconazol no es lineal debido a la saturación de su metabolismo. Al aumentar la dosis se obtienen incrementos de la exposición superiores a los proporcionales. Se estima, como media, que el incremento de la dosis por vía oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día, se traduce en una exposición 2,5 veces mayor (AUCt). La dosis oral de mantenimiento de 200 mg (100 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 3 mg/kg. Una dosis de 300 mg (150 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa u oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas próximas al equilibrio estacionario en las primeras 24 horas de administración. Cuando no se administra la dosis de carga, se produce acumulación con dosis múltiples, dos veces al día, alcanzándose las concentraciones plasmáticas de voriconazol en el estado de equilibrio en el día 6 en la mayoría de los sujetos.

Absorción

Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en 1-2 horas tras la administración. Se calcula que la biodisponibilidad absoluta de voriconazol tras la administración oral es del 96%. Se ha demostrado bioequivalencia entre los comprimidos de 200 mg y la suspensión oral de 40 mg/ml cuando se administra una dosis de carga de 400 mg cada 12 horas, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 12 horas. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas la C_{max} y el AUCt se reducen en un 34% y 24%, respectivamente, cuando se administran comprimidos; y en un 58% y 37%, respectivamente cuando administran como suspensión oral. La absorción de voriconazol no se ve afectada por los cambios del pH gástrico.

Distribución

Se calcula que el volumen de distribución de voriconazol en el estado estable es de 4,6 L/kg, lo que indica una extensa distribución en los tejidos. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%.

Muestras de líquido cefalorraquídeo de 8 pacientes incluidos en un programa de uso compasivo, presentaron concentraciones detectables de voriconazol en todos ellos.

Metabolismo



LAFEDAR

Estudios *in vitro* han demostrado que voriconazol se metaboliza a través de las isoenzimas del citocromo P450 hepático CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

Los estudios *in vivo* indican que CYP2C19 participa significativamente en el metabolismo de voriconazol. Esta enzima muestra un polimorfismo genético. Por ejemplo, cabe esperar que el 15-20% de la población asiática sean metabolizadores lentos es del 3-5%.

Los estudios realizados en sujetos sanos de raza caucásica y japonesa han demostrado que los metabolizadores lentos tienen, de media, una exposición a voriconazol (AUC_t) cuatro veces superior que los metabolizadores rápidos homocigóticos. Los sujetos metabolizadores rápidos heterocigóticos tienen de media una exposición dos veces superior a voriconazol que los metabolizadores rápidos homocigóticos.

El metabolito principal de voriconazol es el N-óxido, que representa un 72% de los metabolitos radiomarcados circulantes en plasma. Este metabolismo presenta una actividad antifúngica mínima que no contribuye a la eficacia global de voriconazol.

Eliminación

Voriconazol se elimina mediante el metabolismo hepático, con menos del 2% de la dosis eliminada de forma inalterada en la orina.

Tras la administración de una dosis radiomarcada de voriconazol, aproximadamente el 80% de la radiactividad se recupera en orina tras la administración intravenosa de dosis múltiples y el 83% tras la administración oral de dosis múltiples. La mayor parte (>94%) de la radiactividad total se excreta en las primeras 96 horas tras la administración tanto oral como intravenosa.

La semivida de eliminación de voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas con 200 mg (por vía oral). Debido a que la farmacocinética es no lineal, la semivida de eliminación terminal no resulta útil para predecir la acumulación o eliminación de voriconazol.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En 10 estudios terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima en cada sujeto fue de 2425 ng/ml (rango intercuartil 1193 a 4380 ng/ml) y 3742 ng/ml (rango intercuartil 2027 a 6302 ng/ml), respectivamente. En los estudios terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima de voriconazol y la eficacia. Dicha relación no se



LAFEDAR

ha evaluado en los estudios de profilaxis.

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de ensayos clínicos, identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y las alteraciones de las pruebas de función hepática y visión. No se han evaluado los ajustes de dosis en estudios de profilaxis.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Sexo

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C_{max} y el AUC_t en las mujeres sanas jóvenes fueron un 83% y un 113% más altos, respectivamente, con respecto a los varones sanos jóvenes (18 a 45 años de edad). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas del C_{max} y el AUC_t entre varones y mujeres ancianos sanos (≥ 65 años).

En el programa clínico no se realizó ajuste de dosis según el sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes varones y mujeres, fueron similares. No es necesario ajuste de dosis según el sexo.

Ancianos

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C_{max} y el AUC_t de varones ancianos sanos (≥ 65 años) fueron un 61% y 86% respectivamente superiores que las de varones jóvenes sanos (18 a 45 años). No se observaron diferencias significativas del C_{max} y el AUC_t entre las mujeres ancianas sanas y las mujeres jóvenes sanas.

En los estudios terapéuticos, no se realizó ajuste de dosis según la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y ancianos fue similar. No es necesario realizar un ajuste de dosis en ancianos.

Población Pediátrica

La dosis oral recomendada en niños se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de 47 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a < 12 años de edad, que fueron evaluados en un estudio farmacocinético en el que se administraban dosis múltiples de 4 y 6 mg/kg de suspensión oral dos veces al día.

Una comparación entre los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta indicó que para obtener exposiciones comparables a las obtenidas en adultos tras la



LAFEDAR

administración de la dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día, en pacientes pediátricos requiere 200 mg de suspensión oral dos veces al día, independientemente del peso corporal. En pacientes pediátricos hay una tendencia general a una baja biodisponibilidad con los pesos corporales más bajos y alta biodisponibilidad con los pesos corporales más altos (acercándose a las cifras observadas en adultos). En base al análisis farmacocinético poblacional, no se requieren ajustes de dosis en función de la edad o del peso en pacientes de 2 a >12 años de edad en el régimen posológico de 200 mg dos veces al día de suspensión oral. No está indicada la dosis de carga en pacientes pediátricos. La biodisponibilidad oral podría estar limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y con un peso corporal muy bajo para su edad. En tales casos, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

Insuficiencia renal

En un estudio con una dosis única oral (200 mg), en sujetos con función renal normal y alteración renal de leve (clearance de creatinina 41-60 ml/min) a grave (clearance de creatinina <20 ml/min), la alteración renal no influyó significativamente sobre la farmacocinética de voriconazol. La unión a proteínas plasmáticas de voriconazol fue similar en los sujetos con distinto grado de alteración renal. Ver POSOLOGIA, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Insuficiencia hepática

Luego de una dosis oral única (200 mg), el AUC fue un 233% más alto en sujetos con cirrosis hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B) que en los sujetos con una función hepática normal. La unión a proteínas plasmáticas de voriconazol no se vio afectada por la insuficiencia hepática.

En un estudio con dosis múltiples administradas por vía oral, el AUCt fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child Pugh B) a los que se administró una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y en los sujetos con función hepática normal, a los que se administraron 200 mg dos veces al día. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con cirrosis hepática grave (Child Pugh C). Ver POSOLOGIA, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

POSOLÓGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos recubiertos de VORICONAZOL deben tomarse una hora antes o una



LAFEDAR

hora después de las comidas

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver ADVERTENCIAS).

Utilización en adultos

Aspergilosis invasiva e infecciones fúngicas graves causadas por *Fusarium* spp. y *Scedosporium*: El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de voriconazol intravenoso u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el día 1 cercanas al estado estacionario. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

En la siguiente tabla se detalla información sobre las recomendaciones posológicas:

	Vía Intravenosa	Vía Oral	
		<i>Pacientes con peso igual o superior a 40 kg</i>	<i>Pacientes con peso inferior a 40 kg (≥ a 15 años)</i>
Dosis de carga (primeras 24 horas)	6 mg/kg cada 12 horas	400 mg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas
Dosis de mantenimiento (luego de las primeras 24 horas)	4 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

Candidemia en pacientes no neutropénicos y en infecciones por *Candida* (infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y heridas): El régimen posológico recomendado es una dosis de ataque de 6 mg/kg administrada cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguida por una dosis de mantenimiento de 3 a 4 mg/kg administrada cada 12 horas o 200 mg por vía oral cada 12 horas.

En los ensayos clínicos, los pacientes con candidemia recibieron 3 mg/kg cada 12 horas como terapia primaria, mientras que los pacientes con otras infecciones por *Candida* en



LAFEDAR

tejido profundo recibieron 4 mg/kg como terapia de rescate. La dosis adecuada debe conformarse según la gravedad y naturaleza de la infección.

Los pacientes deben ser tratados al menos 14 días a partir de la manifestación de los síntomas o del último cultivo positivo.

Candidiasis esofágica: Para el tratamiento se deben utilizar formas farmacéuticas orales.

El régimen de dosis recomendado es de 200 mg cada 12 horas para pacientes con un peso igual o mayor a 40 kg. Los pacientes adultos que tengan un peso menor a 40 kg deben recibir una dosis oral de 100 mg cada 12 horas. Los pacientes deben ser tratados al menos durante 14 días y 7 días después de la desaparición de los síntomas.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible en función de la respuesta clínica y micológica del paciente. En caso de tratamientos prolongados con voriconazol que superen los 180 días (6 meses) es necesario realizar una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo.

Ajuste de la dosis

Adultos: Si la respuesta del paciente al tratamiento es insuficiente, la dosis de mantenimiento puede aumentarse a 300 mg dos veces al día por vía oral. En los pacientes con un peso inferior a 40 kg, la dosis oral puede aumentarse a 150 mg dos veces al día.

Si el paciente no puede tolerar el tratamiento con una dosis más alta, se reducirá la dosis oral en tramos de 50 mg hasta alcanzar la dosis de 200 mg dos veces al día (o 100 mg dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg) como dosis de mantenimiento.

En el caso de ancianos, no es necesario el ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: La alteración renal no influye en la farmacocinética de voriconazol administrado por vía oral. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal de leve a grave.



LAFEDAR

Voriconazol es hemodializado con un clearance de 121 ml/min. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas no elimina una cantidad suficiente de voriconazol como para justificar un ajuste de la dosis (ver farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda utilizar las pautas normales de dosis de carga pero reducir a la mitad las dosis de mantenimiento en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B) en tratamiento con voriconazol. No ha sido estudiado el uso de voriconazol en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).

Existen datos limitados acerca de la seguridad de voriconazol en pacientes con pruebas de función hepática anormales (aspartato transaminasa AST, alanina transaminasa ALT, fosfatasa alcalina AP, o bilirrubina total > 5 veces el límite superior a lo normal).

Se ha asociado voriconazol con elevaciones de las pruebas de la función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y solo debe usarse en pacientes con alteración hepática grave si el beneficio es superior al riesgo potencial. Los pacientes con alteración hepática grave deben ser controlados cuidadosamente por si hubiese toxicidad farmacológica (ver REACCIONES ADVERSAS).

Posología en poblaciones especiales

Utilización en niños de 2 a 12 años y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo (12 a 14 años y menor a 50 kg): Voriconazol está indicado en niños para los siguientes tratamientos:

- Aspergilosis invasiva,
- Infecciones fúngicas graves causadas por *Fusarium spp.* Y *Scedosporium spp.*,
- Candidemia en pacientes no neutropénicos y en las siguientes Infecciones por *Candida*: infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas.

Voriconazol no está recomendado para su uso en niños menores de 2 años debido a que los datos de seguridad y eficacia no son suficientes.

El régimen de dosis de mantenimiento recomendado en pacientes pediátricos de 2 a <12 años es el siguiente:



	Vía Intravenosa*	Vía Oral**
Dosis de carga (primeras 24 horas)	No se recomienda dosis de carga.	
Dosis de mantenimiento (luego de las primeras 24 horas)	7 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día

*Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 82 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad.

**Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 47 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad.

Estas recomendaciones posológicas pediátricas están basadas en estudios en los que se administró voriconazol en forma de polvo para suspensión oral. La bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y los comprimidos no se ha investigado en la población pediátrica. La absorción de los comprimidos podría ser diferente en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos debido a que el tiempo de tránsito gastrointestinal es más corto en niños. Por lo tanto, en niños de 2 a <12 años de edad, se recomienda usar suspensión oral.

En adolescentes de 12 a 14 años con un peso corporal bajo < 50 kg, se debe administrar voriconazol como en niños ya que en dichos adolescentes el metabolismo de voriconazol puede ser más similar al de niños que adultos.

En todos los adolescentes de 12 a 14 años de edad con un peso corporal >50 kg y de 15 a 17 años independiente del peso corporal, se debe administrar voriconazol como en adultos.

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad con insuficiencia renal o hepática.

Profilaxis en adultos y niños

La profilaxis se debe iniciar el día del trasplante y puede durar hasta 100 días.

Debe ser lo más corta posible en función del riesgo de presentar infección fúngica invasiva (IFI) determinada por neutropenia o inmunosupresión. Únicamente puede prolongarse hasta 180 días tras el trasplante en caso de inmunosupresión persistente o



LAFEDAR

enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

Dosis:

El régimen posológico recomendado para la profilaxis es el mismo que para el tratamiento en los respectivos grupos de edad (ver tablas de tratamiento anteriores).

Duración:

No se han estudiado adecuadamente en los ensayos clínicos la seguridad y la eficacia del uso de voriconazol durante periodos superiores a 180 días.

El uso de voriconazol en la profilaxis durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo.

Las siguientes instrucciones son aplicables tanto al tratamiento como a la profilaxis.

Ajuste de la dosis:

Durante el uso como profilaxis, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en caso de ausencia de eficacia o aparición de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. Si aparecen acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos.

Ajuste de la dosis en caso de administración concomitante:

Voriconazol se puede administrar de forma concomitante con fenitoína si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa de 200 a 400 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg). Ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Siempre que sea posible se debe evitar la combinación de voriconazol con rifabutin. Sin embargo, si la combinación es estrictamente necesaria, la dosis de mantenimiento de voriconazol se podría aumentar de 200 a 350 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg).

Se puede administrar, de forma conjunta, efavirenz con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se reduce al 50%, es decir, a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol se interrumpa, se debe restablecer la dosis inicial de efavirenz.

CONTRAINDICACIONES

VORINAZOL LAFEDAR está contraindicado en los siguientes casos:



LAFEDAR

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.
- Administración concomitante con sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con voriconazol, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de *torsades de pointes*.
- Administración concomitante con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital, ya que es probable que estos medicamentos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa.
- Administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de 400 mg una vez al día de efavirenz o superiores está contraindicada ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol en voluntarios sanos en este rango de dosis. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz.
- Administración concomitante con dosis altas de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día), ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis.
- Administración concomitante con alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustraídos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede provocar ergotismo.
- Administración concomitante con sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa.
- Administración concomitante con altas dosis de ritonavir (400 mg o más, dos veces al día) porque el ritonavir disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol a estas dosis, en sujetos sanos.
- Uso concomitante con la hierba de San Juan.

ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad

Se recomienda tener precaución al prescribir voriconazol a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos.

Cardiovascular



LAFEDAR

Se ha asociado prolongación del intervalo QTc con algunos azoles, incluyendo voriconazol. Raramente se han reportado casos de *torsades de pointes* en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de tratamiento con quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, hipopotasemia y medicación concomitante que podría haber contribuido a la aparición de estos casos. Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas tales como:

- Prolongación del intervalo QTc adquirida o congénita.
- Cardiomiopatía, en particular cuando está presente una insuficiencia cardíaca.
- Bradicardia sinusal.
- Arritmias asintomáticas.
- Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QTc.

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorear y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Se ha realizado un estudio en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QTc del tratamiento con voriconazol a dosis únicas de hasta 4 veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral con potencial clínicamente relevante de 500 mseg.

Toxicidad hepática

Se han comunicado casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y falla hepática fulminante, incluyendo fallecimientos). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Se han producido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La disfunción hepática generalmente ha sido reversible tras la suspensión del tratamiento.

Control de la función hepática

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes que estén recibiendo voriconazol por si se produjera toxicidad. El control clínico debe incluir la evaluación analítica de la función hepática (especialmente AST y ALT) al inicio del tratamiento y al menos una vez



LAFEDAR

a la semana durante el primer mes de tratamiento. La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible, no obstante, si basándose en la evaluación riesgo-beneficio el tratamiento se prolonga, puede reducirse la frecuencia del control clínico a mensual, siempre que no se produzcan cambios en las pruebas de función hepática. Si las pruebas de función hepática se ven considerablemente elevadas, se debe suspender el tratamiento, a menos que la evaluación médica del riesgo-beneficio justifique la continuidad del tratamiento.

La monitorización de la función hepática debe realizarse tanto en adultos como en niños.

Efectos adversos visuales

Se han notificado casos de efectos adversos visuales prolongados, incluyendo visión borrosa, neuritis óptica y papiloedema.

Efectos adversos renales

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes tratados con voriconazol estén recibiendo al mismo tiempo otros medicamentos nefrotóxicos y tengan patologías concurrentes que puedan ocasionar insuficiencia renal.

Control de la función pancreática

Se debe controlar la función pancreática durante el tratamiento con VORICONAZOL en pacientes con factores de riesgo de pancreatitis aguda (por ejemplo, quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas), especialmente en niños. En estos casos puede considerarse el monitoreo de la amilasa sérica y/o lipasa.

Efectos adversos dermatológicos

Durante el tratamiento con voriconazol, algunos pacientes han presentado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson. Si un paciente presenta una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente, y si las lesiones progresan, debe suspenderse el tratamiento con voriconazol.

Se ha asociado el uso de voriconazol con fototoxicidad y pseudoporfiria. Se recomienda que todos los pacientes, niños y adultos, eviten la exposición intensa o prolongada a la



LAFEDAR

luz solar durante el tratamiento y que utilicen medidas tales como ropa protectora y pantalla solar con elevado factor de protección solar (FPS).

Tratamiento a largo plazo

La exposición prolongada (ya sea terapéutica o profiláctica) durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance riesgo-beneficio y, por lo tanto, los médicos deben considerar la necesidad de limitar la exposición a voriconazol.

En relación al tratamiento de voriconazol a largo plazo se han notificado las siguientes reacciones adversas graves:

Carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel en pacientes, algunos de los cuales habían comunicado reacciones fototóxicas previas. En caso de ocurrir una reacción fototóxica, se debe buscar un asesoramiento multidisciplinario y derivar el paciente a un dermatólogo.

Se debe considerar además la suspensión del tratamiento con VORICONAZOL y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos. Se debe realizar una evaluación dermatológica de manera sistemática y regular, siempre que se continúe el tratamiento con voriconazol a pesar de la aparición de lesiones relacionadas con la fototoxicidad, para permitir una detección y gestión temprana de las lesiones premalignas. Se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol en caso de identificarse lesiones cutáneas premalignas o carcinoma de células escamosas.

En *pacientes transplantados* se han notificado casos de periostitis no infecciosa con niveles elevados de fosfatasa alcalina y fluoruro. Si un paciente desarrolla dolor esquelético y existen hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, debe evaluarse con un equipo multidisciplinario y considerar la suspensión del tratamiento.

Uso en pediatría

Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos mayores de 2 años. Debe monitorizarse la función hepática. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad con mal absorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

La frecuencia de las reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Se



LAFEDAR

ha notificado una evolución hacia el CCE, por lo que la adopción de medidas rigurosas en relación con la fotoprotección está justificada en esta población de pacientes. En los niños que presenten lesiones de fotoenvejecimiento, como lentigos y efélides, se recomienda evitar el sol y realizar un seguimiento dermatológico, incluso tras la suspensión del tratamiento.

Profilaxis

En caso de aparición de eventos adversos relacionados con el tratamiento (hepatotoxicidad, reacciones cutáneas graves, como fototoxicidad y CCE, trastornos visuales graves o prolongados y periostitis), se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos.

Fenitoína (*sustrato de CYP2C9 y potente inductor del CYP450*): Se recomienda monitorizar cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Efavirenz (*inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4*): Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de voriconazol se debe aumentar a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se debe reducir a 300 mg cada 24 horas.

Rifabutina (*inductor potente del CYP450*): Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (por ejemplo uveítis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Ritonavir (*inductor potente del CYP450, inhibidor y sustrato del CYP3A4*): Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que la relación riesgo-beneficio para el paciente justifique el uso de voriconazol.

Everolimus (*sustrato del CYP3A4, sustrato de la gp-P*): No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus, ya que se espera que voriconazol incremente significativamente los niveles de everolimus. Actualmente no hay datos suficientes para realizar recomendaciones de dosis en esta situación.

Metadona (*sustrato del CYP3A4*): Se recomienda una monitorización frecuente de las



LAFEDAR

reacciones adversas y de la toxicidad relacionada con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementa los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.

Opiáceos de acción corta (sustratos de CYP3A4): Cuando se coadministra con voriconazol, se debe considerar una reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de corta duración similares en estructura al alfentanil y a los metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo el sulfentanilo). Dado que la vida media de eliminación de alfentanilo se cuadruplica cuando este se administra conjuntamente con voriconazol, y que en un estudio independiente publicado se evidenció un incremento de la AUC 0-8 de fentanilo, puede ser necesario un monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a opiáceos (incluido un mayor periodo de monitoreo de la función respiratoria).

Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4): Debería considerarse una reducción de la dosis de oxycodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo hidrocodona) cuando se administran concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos.

Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La administración concomitante de voriconazol oral y fluconazol oral puede resultar en un incremento significativo de la Cmax y del AUCt de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol cuando se administra voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol.

Los comprimidos de VORINAZOL LAFEDAR contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Voriconazol es metabolizado por las enzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP3A4.

Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden incrementar o reducir



LAFEDAR

respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y este último tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustancias que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

A menos que se indique lo contrario, los estudios de interacción han sido realizados en adultos varones sanos, utilizando dosis múltiples hasta alcanzar el estado estacionario, con 200 mg de voriconazol por vía oral dos veces al día (BID). Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante que se sabe que prolonga el intervalo QT. Cuando además existe la posibilidad de que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida), la administración concomitante está contraindicada.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Estudios toxicológicos con dosis repetidas de voriconazol indicaron que el hígado es el órgano diana de la toxicidad. La hepatotoxicidad ocurrió a exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, al igual que con otros fármacos antifúngicos. En ratas, ratones y perros, voriconazol indujo también cambios adrenales mínimos. Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico, no han revelado un riesgo especial para los humanos.

En estudios de reproducción, voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos con exposiciones sistémicas equivalentes a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas expuestas a dosis más bajas que las terapéuticas en humanos, voriconazol prolongó la duración de la gestación y del parto y originó distocia, con la consecuente mortalidad materna y menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están probablemente mediados por mecanismos específicos en cada especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros fármacos antifúngicos azólicos.

Embarazo y Lactancia



LAFEDAR

Embarazo: No se dispone de datos adecuados sobre la utilización de voriconazol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el posible riesgo en humanos.

Voriconazol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen claramente a los riesgos potenciales para el feto.

Mujeres en edad fértil: Las mujeres en edad fértil deben utilizar siempre métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Lactancia: No se ha investigado la excreción de voriconazol en la leche materna. Se deberá decidir si se suspende la lactancia o el uso del fármaco teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Efecto sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

Voriconazol puede ejercer una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La administración de voriconazol puede producir cambios transitorios y reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinarias mientras presenten estos síntomas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Salvo que se especifique lo contrario, los estudios de interacción farmacológica han sido realizados en varones sanos utilizando dosis múltiples por vía oral de 200 mg de voriconazol administrado dos veces al día hasta alcanzar el estado estable. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración. Este apartado se refiere a los efectos de otros fármacos sobre voriconazol, los efectos de voriconazol sobre otros fármacos y los que ocurran en ambos sentidos. Las interacciones en los dos primeros casos se presentan en el siguiente orden: contraindicaciones, aquellas que precisen ajuste de dosis y un control clínico y/o biológico cuidadoso y finalmente, aquellas que no presenten interacción farmacocinética significativa pero que pueden ser de interés desde el punto de vista clínico en este campo terapéutico.

Efectos de otros medicamentos sobre voriconazol



LAFEDAR

Voriconazol se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol.

Rifampicina (inductor del CYP450): la administración de rifampicina (600 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} (concentración plasmática máxima) y el AUC_t (área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo en un intervalo de dosis) de voriconazol en un 93% y 96%, respectivamente. La administración concomitante de voriconazol y rifampicina está contraindicada. Ver CONTRAINDICACIONES.

Ritonavir (potente inductor del CYP450, inhibidor y sustrato del CYP3A4): el efecto de la administración de voriconazol oral (200mg dos veces al día) junto con altas dosis (400mg) y dosis bajas (100 mg) de ritonavir oral fue investigado en dos estudios separados realizado en voluntarios sanos. Las dosis altas de ritonavir (400 mg dos veces al día) disminuyeron la C_{max} en estado estable y el AUC_t del voriconazol oral con un promedio de 66% y 82%, mientras que las dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) disminuyeron la C_{max} y el AUC_t del voriconazol en un promedio de 24% y 39%, respectivamente. La administración de voriconazol no tuvo un efecto significativo sobre la media de la C_{max} y de la AUC_t del ritonavir en el estudio realizado con la dosis alta, aunque se observó una disminución menor de la C_{max} en estado estable y el AUC_t del ritonavir con un promedio de 25% y 13%, respectivamente, en el estudio de interacción de dosis baja de ritonavir. En cada uno de los estudios de interacción del ritonavir se identificó un sujeto atípico con niveles elevados de voriconazol. Esta contraindicada la coadministración del voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y más, dos veces al día). Debe evitarse la administración del voriconazol junto con dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que una evaluación del riesgo/beneficio del paciente justifique el uso de voriconazol (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Carbamazepina y fenobarbital (potentes inductores del CYP450): aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina o fenobarbital disminuyan significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol. La administración de voriconazol con carbamazepina y fenobarbital está contraindicada.

Cimetidina (inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico): la administración de cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó la C_{max} y el AUC_t de



LAFEDAR

voriconazol en un 18% y 23%, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.

Ranitidina (aumenta el pH gástrico): la administración de ranitidina (150 mg dos veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la Cmax y el AUCt de voriconazol.

Antibióticos macrólidos: La administración de eritromicina (inhibidor del CYP3A4, 1 g dos veces al día) y azitromicina (500 mg una vez al día) no tuvo efectos significativos sobre la Cmax y el AUCt de voriconazol.

Hierba de San Juan (inductor del CYP450; inductor de la gp-P): En un ensayo clínico en voluntarios sanos, se observó que la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) producía un corto efecto inhibitorio inicial, seguido de una inducción del metabolismo de voriconazol. Después de 15 días de tratamiento con la hierba de San Juan (300 mg tres veces al día), los niveles plasmáticos tras una dosis única de 400 mg de voriconazol disminuyeron en un 40-60%. Por tanto, está contraindicado el uso concomitante de voriconazol con la Hierba de San Juan.

Efectos de Voriconazol sobre otros medicamentos

Voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Por lo tanto, es posible que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

El voriconazol debe ser administrado con precaución en los pacientes que estén recibiendo medicación concomitante que prolongue el intervalo QT. Cuando también exista la posibilidad de que el voriconazol aumente los niveles plasmáticos de sustancias metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (por ejemplo, ciertos antihistamínicos, quinidina, cisapride, pimozida) está contraindicada la coadministración (ver debajo y CONTRAINDICACIONES).

Terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida y quinidina (sustratos del CYP3A4): Aunque no se han estudiado, la administración concomitante de voriconazol con terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina está contraindicada, puesto que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede producir una prolongación del intervalo QTc y la aparición ocasional de *torsades de pointes*. Ver CONTRAINDICACIONES.



LAFEDAR

Sirolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol incremento la C_{max} y el AUC_t de sirolimus (dosis única de 2 mg) en un 556% y 1014%, respectivamente. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus. Ver CONTRAINDICACIONES.

Alcaloides ergotámicos (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de alcaloides ergotámicos (ergotamina y dihidroergotamina) y provocar ergotismo. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y alcaloides ergotámicos. Ver CONTRAINDICACIONES.

Ciclosporina (sustrato del CYP3A4): En pacientes receptores de trasplante renal estabilizados, el tratamiento con voriconazol aumentó la C_{max} y el AUC_t de ciclosporina al menos en un 13% y 70%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tratamiento con ciclosporina, se recomienda disminuir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorear cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina. Se han asociado niveles altos de ciclosporina con nefrotoxicidad. *Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y aumentarse la dosis según sea necesario.*

Metadona (sustrato del CYP3A4): La coadministración de voriconazol (400 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 200 mg dos veces al día durante cuatro días) en sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento de metadona (32-100 mg una vez al día) aumentó la C_{max} y el AUC_t de la R-metadona farmacológicamente activa un 31% y 47%, respectivamente, mientras que la C_{max} y el AUC del enantiómero-S incrementaron en administración concomitante de metadona resultaron comparables a los niveles de voriconazol (datos históricos) en sujetos sanos sin ninguna medicación concomitante. Se recomienda un monitoreo frecuente durante la administración concomitante de las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con el aumento de las concentraciones plasmáticas de metadona, incluyendo la prolongación del QTc. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.

Opiáceos de acción corta (sustrato de CYP3A4): La administración en estado estable del voriconazol oral, aumento la AUC_t de una dosis única de alfentanil 6 veces más. Cuando se coadministran con voriconazol, se debe considerar la reducción de la dosis del alfentanil y otros opiáceos de acción corta similares en estructura al alfentanil y



LAFEDAR

metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, fentanilo y sulfentanil).

Fentanilo (sustrato del CYP3A4): En un estudio independiente publicado, el uso concomitante de voriconazol (400 mg cada 12 horas el Día 1, seguido de 200 mg cada 12 horas el Día 2) con una dosis única de fentanilo por vía intravenosa (5 µg/kg) resultó en un incremento de la AUC 0- de fentanilo del orden de 1,34 veces (intervalo 1,12-1,60 veces). Cuando se administra voriconazol con fentanilo, se recomienda realizar un monitoreo intenso y frecuente de los pacientes para depresión respiratoria y para otros eventos adversos asociados a fentanilo, y se debe reducir la dosis de fentanilo si es necesario.

Opiáceos de acción prolongada (sustrato del CYP3A4): En un estudio independiente publicado, la administración concomitante de dosis múltiples de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas el Día 1, seguido de 5 dosis de 200 mg cada 12 horas los Días 2 a 4) con una dosis única oral de 10 mg de oxicodona el Día 3, resultó en un incremento de la C_{max} media y del AUC 0- de oxicodona del orden de 1,7 veces (intervalo 1,4 a 2,2 veces) y de 3,6 veces (intervalo 2,7 a 5,6 veces), respectivamente. La vía media de eliminación de oxicodona también se incrementó en 2,0 veces (intervalo 1,4 a 2,5 veces). Podría ser necesaria una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo hidrocodona) durante el tratamiento con voriconazol para evitar efectos adversos relacionados con opiáceos. Se recomienda realizar un monitoreo intenso y frecuente de los eventos adversos asociados con oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por la vía del CYP3A4.

Tacrolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la C_{max} y el AUC_t (área bajo la curva de concentración frente al tiempo hasta la última determinación cuantificable) de tacrolimus (0,1 mg/kg en dosis única) en un 117% y 221% respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tacrolimus, se recomienda disminuir a la tercera parte la dosis original de tacrolimus y monitorear cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. *Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben monitorearse cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus y aumentarse la dosis según sea necesario.*

Anticoagulantes orales



LAFEDAR

Warfarina (sustrato CYP2C9): La administración concomitante de voriconazol (300 mg dos veces al día) con warfarina (30 mg en dosis única) aumentó el tiempo máximo de protrombina en un 93%. Se recomienda controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina si se administran concomitantemente warfarina y voriconazol.

Otros anticoagulantes orales por ejemplo: fenprocumon, acenocumarol (sustratos del CYP2C9, CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes tipo cumarínico y, por lo tanto, pueden causar un incremento en el tiempo de protrombina. En pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarínico simultáneamente con voriconazol deberá controlarse cuidadosamente el tiempo de protrombina a intervalos cortos y ajustar la dosis del anticoagulante de acuerdo a éste.

Sulfonilureas (sustratos del CYP2C9): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (por ejemplo: tolbutamida, glipizida y gliburida) y producir, por lo tanto, hipoglucemia. Durante la administración concomitante con estos fármacos se recomienda un control estrecho de la glucemia.

Estatinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha comprobado que voriconazol inhibe el metabolismo de lovastatina *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de las estatinas que se metabolizan por el CYP3A4. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de estatinas durante la administración concomitante. Se han asociado concentraciones elevadas de estatinas con rabdomiólisis.

Benzodiazepinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha observado que voriconazol inhibe el metabolismo de midazolam *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de benzodiazepinas que sean metabolizadas por el CYP3A4 (midazolam y triazolam) y prolongue el efecto sedante. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de las benzodiazepinas durante la administración concomitante.

Alcaloides de la vinca (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad.

Prednisolona (sustrato CYP3A4): Voriconazol aumentó la C_{max} y el AUC_t de prednisolona (dosis única de 60 mg) alrededor de un 11% y 34%, respectivamente. No se



LAFEDAR

recomienda realizar ajuste de dosis.

Digoxina (transporte mediado por la P-glicoproteína): Voriconazol no tuvo ningún efecto significativo sobre la C_{max} y el AUC_t de digoxina (0,25 mg una vez al día).

Ácido micofenólico (sustrato de la UDP-glucoronil transferasa): Voriconazol no tuvo efecto sobre la C_{max} y el AUC_t del ácido micofenólico (dosis única de 1 g).

AINEs (sustratos del CYP2C9): Voriconazol aumentó la C_{max} y el AUC de ibuprofeno (dosis única de 400 mg) en un 20% y en un 100%, respectivamente. Voriconazol aumentó la C_{max} y el AUC de diclofenac (dosis única de 50 mg) en un 114% y un 78%, respectivamente. Se recomienda monitorear los eventos adversos y la toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.

Interacciones bidireccionales

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante con voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

La administración de fenitoína (300 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} y el AUC_t de voriconazol en un 49% y 69%, respectivamente. La administración de voriconazol (400 mg dos veces al día, ver POSOLOGIA – DOSIFICACION y MODO DE ADMINISTRACION) aumentó la C_{max} y el AUC_t de fenitoína (300 mg una vez al día) alrededor de un 67% y un 81%, respectivamente. Se recomienda realizar un control cuidadoso de las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se administre junto con voriconazol.

Se puede administrar fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día o de 200 mg a 400 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg administrados por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg). Ver POSOLOGIA – DOSIFICACION y MODO DE ADMINISTRACION).

Rifabutina (potente inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} y el AUC_t de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día en un 69% y un 78%, respectivamente. Durante la administración concomitante con rifabutina, la C_{max} y el AUC_t de voriconazol a la dosis



LAFEDAR

de 350 mg dos veces al día fueron un 96% y un 68% respecto a los niveles alcanzados cuando se administró solo a la dosis de 200 mg dos veces al día. La C_{max} y el AUC_t de voriconazol a la dosis de 400 mg dos veces al día fueron un 104% y un 87% más altos, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos con la administración aislada de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día. Voriconazol a una dosis de 400 mg dos veces al día incrementó la C_{max} y el AUC_t de rifabutina con un 195% y un 331%, respectivamente.

Si la administración concomitante de rifabutina y voriconazol está justificada, la dosis de mantenimiento de voriconazol se puede incrementar a 5 mg/kg por vía intravenosa, dos veces al día, o de 200 mg a 350 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral, dos veces al día en pacientes con peso inferior a 40 kg) (ver POSOLOGIA – DOSIFICACION y MODO DE ADMINISTRACION). Se recomienda controlar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los eventos adversos a rifabutina (por ejemplo uveítis) cuando se administra concomitantemente rifabutina con voriconazol.

Omeprazol (inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4): La administración de omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la C_{max} y el AUC_t de voriconazol en un 15% y un 41%, respectivamente. No se recomienda el ajuste de dosis de voriconazol.

La administración de voriconazol aumento la C_{max} y el AUC_t de omeprazol en un 116% y 280%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en pacientes que ya reciben omeprazol, se recomienda reducir a la mitad la dosis de omeprazol.

Voriconazol también puede inhibir el metabolismo de otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19.

Anticonceptivos orales: La coadministración de voriconazol con un anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 0,035 mg de etinilestradiol; una vez al día) en mujeres sanas provocó incrementos de la C_{max} y el AUC_t del etinilestradiol (36% y 61%, respectivamente) y de la noretisterona (15% y 53%, respectivamente). La C_{max} y el AUC_t del voriconazol aumentaron en un 14% y 46%, respectivamente. Se espera que los niveles de voriconazol vuelvan a los valores basales durante la semana en la que no se administra el anticonceptivo. Como la relación entre la noretisterona y etinilestradiol



LAFEDAR

permaneció similar durante la interacción con el voriconazol, su actividad de anticoncepción probablemente no estaría afectada. Aunque no se observó aumento de la incidencia de eventos adversos relacionados con la hormona durante el ensayo clínico de interacciones, los niveles más altos de estrógeno y progestágeno podrían producir principalmente náuseas y alteraciones menstruales. No se han estudiado otros anticonceptivos orales que contengan dosis diferentes a las de 1 mg de noretisterona y 0,035 mg de etinilestradiol.

Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La administración concomitante de voriconazol por vía oral (400 mg cada 12 horas durante el Día 1, seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol oral (400 mg el Día 1, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 sujetos varones sanos resultó en un incremento en la C_{max} y el AUC_t de voriconazol, en una media del 57 % (IC 9%; 20%, 107%) y del 79% (IC 90%; 40%, 128%), respectivamente. No se ha establecido que reducción de dosis/frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorear los eventos adversos asociados a voriconazol cuando se utiliza voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol.

Indinavir (sustrato e inhibidor del CYP3A4): La administración de indinavir (800 mg tres veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la C_{max}, C_{min} y el AUC_t de voriconazol. La administración de voriconazol no tuvo efectos significativos sobre la C_{max} y el AUC_t de indinavir (800 mg tres veces al día).

Efavirenz (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido; inductor del CYP450; sustrato e inhibidor del CYP3A4): Dosis de efavirenz de 400 mg una vez al día o superiores y dosis estándar de voriconazol no deben ser coadministradas. Una vez alcanzado el estado estable en sujetos sanos (400 mg de efavirenz por vía oral una vez al día administrado concomitantemente con 200 mg de voriconazol dos veces al día), efavirenz disminuyó la C_{max} en estado estable y el AUC_t de voriconazol en un promedio de 61% y 77%, respectivamente. En el mismo estudio, voriconazol, una vez alcanzado el estado estable en sujetos sanos, aumentó la C_{max} en estado estable y el AUC_t de efavirenz en un promedio de 38% y 44%, respectivamente.

En un estudio independiente en voluntarios sanos, con dosis de 300 mg de voriconazol dos veces al día en combinación con dosis bajas de efavirenz (300mg una vez al día) no se alcanzó una exposición suficiente a voriconazol.



LAFEDAR

Tras la administración de 400 mg de voriconazol dos veces al día con 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día, en voluntarios sanos, el AUCt de voriconazol disminuyó en un 7%, y la Cmax se incrementó en un 23%, en comparación con los valores alcanzados cuando se administra 200 mg de voriconazol dos veces al día sin efavirenz. (El AUCt de efavirenz aumentó en un 17% y la Cmax fue equivalente en comparación con los valores alcanzados tras la administración de 600 mg de efavirenz una vez al día sin voriconazol). Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

Cuando el voriconazol es administrado junto con efavirenz, la dosis de mantenimiento del voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe disminuirse en un 50%, por ejemplo, a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, se restaurará la dosis inicial de efavirenz. Ver POSOLOGIA – DOSIFICACION y MODO DE ADMINISTRACION, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Otros inhibidores de la proteasa del VIH (inhibidores del CYP3A4): Estudios *in vitro* sugieren que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo: saquinavir, amprenavir y nelfinavir). Los estudios *in vitro* también demuestran que los inhibidores de la proteasa del VIH pueden inhibir el metabolismo del voriconazol. Sin embargo, los resultados de la combinación de voriconazol con otros inhibidores de la proteasa del VIH pueden no ser predecibles en humanos solo a partir de los estudios *in vitro*.

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia durante la administración concomitante de voriconazol e inhibidores de la proteasa del VIH.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) (sustratos e inhibidores del CYP3A4, o inductores del CYP450): Estudios *in vitro* demuestran que delavirdina puede inhibir el metabolismo de voriconazol. Aunque voriconazol inhibe el metabolismo de efavirenz. La administración de voriconazol puede también inhibir el metabolismo de los ITINN, además de efavirenz. Debe controlarse cuidadosamente a los pacientes durante la administración concomitante de voriconazol e ITINN por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia.

Se requiere un ajuste de dosis cuando voriconazol y efavirenz se administren concomitantemente (ver POSOLOGIA – DOSIFICACION y MODO DE



LAFEDAR

ADMINISTRACION, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (de ellos 1603 pacientes en ensayos terapéuticos y 270 en ensayos clínicos de profilaxis). Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

La duración del tratamiento con voriconazol fue superior a 12 semanas en 705 pacientes y superior a 6 meses en 164 pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron discapacidad visual, fiebre, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, edema periférico, pruebas de función hepática anormal, dificultad respiratoria y dolor abdominal.

La intensidad de las reacciones adversas fue generalmente de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o género.

Listado de reacciones adversas

En la siguiente tabla, dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, se enumeran todas las reacciones adversas con una relación causal con el tratamiento, clasificadas por órgano del sistema y por frecuencia.

Las categorías de frecuencia son expresadas como:

- Muy frecuente $\geq 1/10$,
- Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$,
- Infrecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$,
- Raros $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$,
- Muy raros $< 1/100000$,
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos obtenidos).

Eventos adversos comunicados en sujetos recibiendo voriconazol.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuente	Infrecuente	Raros	No conocidos
-------------------------------------	----------------	-----------	-------------	-------	--------------



LAFEDAR

Infecciones e Infestaciones		Sinusitis	Colitis pseudo- membranosa		
Neoplasmas benignas, malignas y no específicas (Incluye quistes y pólipos)					Carcinoma de células escamosas*
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Agranulocitosis ¹ , Pancitopenia, Trombocitopenia ² , Leucopenia, Anemia (incluye macroclítica, microclítica, normocítica, megaloblástica, aplasia)	Insuficiencia de médula ósea, Linfadenopatía, Eosinofilia	Coagulación intravascular diseminada	
Trastorno del sistema inmune			Hipersensibilidad	Reacción anafiloide	
Trastornos endócrinos			Insuficiencia adrenal, Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema periférico	Hipoglucemia, Hipopotasemia, Hiponatremia			
Desórdenes psiquiátricos		Depresión, Alucinaciones, Ansiedad, Insomnio, Agitación, Estado confusional			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsión, Síncopa, Temblores, Hipertensión ³ ,	Edema cerebral, Encefalopatía ⁴ , Trastorno extrapiramidal ⁵ ,	Encefalopatía hepática; Síndrome de Guillain-Barré,	



LAFEDAR

		Parestesia, Somnolencia, Mareos	Neuropatía periférica, Ataxia, Hipoestesia, Disgeusia	Nistagmo	
Trastornos Oculares	Alteración de la visión ⁶	Hemorragia de la retina	Trastorno del nervio óptico ⁷ , Papiledema ⁸ , Crisis oculogira, Diplopia, Escleritis, Blefaritis	Atrofia óptica, Opacidad comeal	
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia, Vértigo, Tinnitus		
Trastornos cardíacos		Arritmia supraventricular, Taquicardia, Bradicardia	Fibrilación ventricular, Extrasístoles ventriculares, Taquicardia ventricular, Electrocardiograma QT prolongado, Taquicardia supraventricular	<i>Torsades de Pointes</i> , Bloqueo AV completo, Bloqueo de rama, Arritmia nodal	
Trastornos vasculares		Hipotensión, Flebitis	Tromboflebitis, Linfangitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad respiratoria ⁹	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Edema pulmonar			
Trastornos gastro- intestinales	Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Diarrea	Dispepsia, Estreñimiento, Queilitis, Gingivitis	Gastroenteritis, Peritonitis, Pancreatitis, Duodenitis, Glositis, Lengua Hinchada		
Trastornos hepatobiliares	Prueba anormal de	Ictericia, Ictericia colestática,	Insuficiencia hepática,		



LAFEDAR

	función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma glutamil trans-peptidasa (GGT), Lactato deshidrogenasa (LDH), Bilirubina)	Hepatitis ¹⁰	Hepatomegalia, Colecistitis, Colelitiasis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Dermatitis exfoliativa, Erupción maculopapular, Prurito, Alopecia, Eritema	Síndrome de Stevens-Johnson, Fototoxicidad, Púrpura, Urticaria, Dermatitis alérgica, Erupción papular, Erupción macular, Eczema	Necrólisis epidérmica tóxica, Angioedema, Pseudoporfiria, Eritema multiforme, Erupción medicamentosa fija	Lupus eritematoso cutáneo ¹¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	Artritis		Periostitis ¹²
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal aguda, Hematuria	Necrosis tubular renal, Nefritis, Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Dolor torácico, Edema facial, Escalofríos, Astenia	Enfermedad de tipo gripal, Reacción en el lugar de inyección		
Investigaciones		Niveles	Niveles		



LAFEDAR

complementarias		aumentados de creatinina en sangre	aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre		
-----------------	--	------------------------------------	--	--	--

*Efectos adversos observados post-comercialización.

- 1 Incluye neutropenia y neutropenia febril.
 - 2 Incluye púrpura inmune trombocitopénica.
 - 3 Incluye tétano y rigidez nuchal.
 - 4 Incluye encefalopatía isquémica-hipotóxica y encefalopatía metabólica.
 - 5 Incluye acatisia y parkinsonismo.
 - 6 Ver párrafo "Alteraciones Visuales".
 - 7 Neuritis óptica prolongada se ha observado en post-mercadeo.
 - 8 Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.
 - 9 Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
 - 10 Incluye lesiones hepáticas inducidas por drogas, hepatitis tóxica, lesiones hepatocelulares y hepatotoxicidad.
 - 11 Incluye edema periorbital, edema en labios y edema en la boca.
- ** Efecto adverso identificado durante el uso post-autorización.

Alteraciones visuales

En los estudios clínicos, las alteraciones visuales con voriconazol (incluyendo visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, trastorno ocular, visión halo, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, flotadores vítreos y xantopsia) fueron muy frecuentes. Estos trastornos visuales fueron transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hubo evidencias de atenuación con la administración repetida del voriconazol. Los trastornos visuales fueron generalmente leves, raramente obligaron al abandono del tratamiento y no se asociaron con secuelas a largo plazo. Los trastornos visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el lugar de



LAFEDAR

acción sea en la retina. En un estudio con voluntarios sanos en el que se investigaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.

Se han notificado eventos adversos visuales prolongados después de la comercialización. Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones fueron de intensidad leve a moderada. Algunos pacientes han presentado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (poco frecuente), necrólisis epidérmica tóxica (raro) y eritema multiforme (raro) durante el tratamiento con voriconazol.

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con voriconazol si las lesiones progresan.

Se han registrado reacciones de fotosensibilidad especialmente durante tratamientos prolongados. Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel en los pacientes tratados con voriconazol durante largos periodos de tiempo, el mecanismo no se ha establecido. Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Pruebas de función hepática

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global de alteraciones clínicamente significativas de transaminasas fue de 13,54% (258/1918) en los sujetos tratados con voriconazol. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. En la mayoría de los casos se resolvieron durante el tratamiento con o sin ajuste de dosis, siendo necesaria, en algunos casos, la suspensión del tratamiento.

En pacientes con otros trastornos subyacentes graves se ha asociado voriconazol a casos poco frecuentes de toxicidad hepática grave, incluyendo ictericia y casos ocasionales de hepatitis y fallo hepático letales.



LAFEDAR

Profilaxis

En un ensayo abierto, comparativo, multicéntrico, que comparó voriconazol e itraconazol como profilaxis primaria en adultos y adolescentes receptores de TCMH alógenicos sin IFI probada o probable previa, se notificó la suspensión permanente del tratamiento con voriconazol debido a acontecimientos adversos en el 39,3% de los sujetos, frente al 39,6% de los sujetos en el brazo de tratamiento con itraconazol. Los acontecimientos adversos hepáticos emergentes durante el tratamiento, provocaron la suspensión permanente de la medicación del estudio en 50 sujetos (21,4%) tratados con voriconazol y en 18 sujetos (7,1%) tratados con itraconazol.

Uso pediátrico

Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 285 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad tratados con voriconazol en ensayos farmacocinéticos (127 pacientes pediátricos) y en el marco de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de reacciones adversas en estos 285 pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. Los datos de la experiencia post-comercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas (especialmente eritema) en la población pediátrica en comparación con los adultos. En 22 pacientes menores a 2 años de edad que recibieron voriconazol bajo uso compasivo, se notificaron las siguientes reacciones adversas (para las que no se excluye una posible relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), niveles aumentados de bilirrubina en sangre (1), elevación de enzimas hepáticas (1), rash (1) y papiledema (1). Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se comunicó un único evento adverso de fotofobia de 10 minutos de duración.

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.



LAFEDAR

Voriconazol es hemodializado con un clearance de 121 ml/min. En caso de sobredosis la hemodiálisis puede contribuir a la eliminación de voriconazol del organismo.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 ó (011) 4962-2247
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777

PRESENTACIONES

VORINAZOL LAFEDAR comprimidos recubiertos por 50 mg: Envases conteniendo 30, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

VORINAZOL LAFEDAR comprimidos recubiertos por 200 mg: Envases conteniendo 30, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Este medicamento CONTIENE lactosa.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de la última revisión:/...../.....

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disposición N°:

Elaborado en: LAFEDAR S.A.

Valentín Torr  4880 – Parque Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Ente Ríos.



LAFEDAR

Director Técnico: Gustavo O. Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas.



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



LAFEDAR

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO BLISTER

Envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

VORINAZOL LAFEDAR

VORICONAZOL 50 mg



LAFEDAR

Lote N°

Fecha de vencimiento



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



LAFEDAR

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO BLISTER

Envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

VORINAZOL LAFEDAR

VORICONAZOL 200 mg



LAFEDAR

Lote N°

Fecha de vencimiento



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



LAFEDAR

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO FRASCO AMPOLLA

Etiqueta Frasco ampolla

VORINAZOL LAFEDAR

VORICONAZOL 200 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Via perfusión intravenosa



LAFEDAR

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Voriconazol 200 mg. Excipientes autorizados c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

E.M.A.M.S.

Certificado N°



LAFEDAR

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Una vez reconstituido, debe utilizarse inmediatamente o conservar entre 2 y 8°C (refrigerador) por no más de 24 horas.


anmat

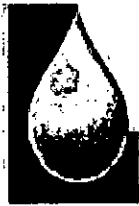
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


anmat

SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426


anmat

LIMÉRES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



LAFEDAR

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE SECUNDARIO

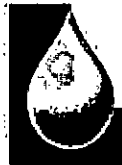
VORINAZOL LAFEDAR

VORICONAZOL 50 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada



LAFEDAR

Presentación: estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Voriconazol 50 mg como ingrediente activo.
Excipientes: Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Povidona, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Dióxido de titanio y Triacetina.

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.



LAFEDAR

Lea detenidamente la información del prospecto adjunto.

Ante cualquier duda consulte con su médico.

Elaborado por: LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Entre Ríos.

Director técnico: Gustavo O. Sein, Farmacéutico y Licenciado en Cs. Farmacéuticas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote N°

Fecha de vencimiento

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo estos para uso hospitalario exclusivo.



anmat

SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



anmat

SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



LAFEDAR

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE SECUNDARIO

VORINAZOL LAFEDAR

VORICONAZOL 200 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta Archivada



LAFEDAR

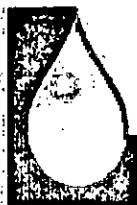
Presentación: estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Voriconazol 200 mg como ingrediente activo.
Excipientes: Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Povidona, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Dioxido de titanio y Triacetina.

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.



LAFEDAR

Lea detenidamente la información del prospecto adjunto.

Ante cualquier duda consulte con su médico.

Elaborado por: LAFEDAR S.A.

Valentín Torr  4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Entre Ríos.

Director técnico: Gustavo O. Sein, Farmacéutico y Licenciado en Cs. Farmacéuticas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N 

Lote N 

Fecha de vencimiento

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo estos para uso hospitalario exclusivo.



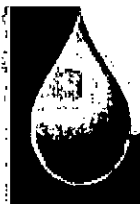
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



LAFEDAR

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE SECUNDARIO

VORINAZOL LAFEDAR

VORICONAZOL 200 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Vía perfusión intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada



LAFEDAR

Presentación: estuche conteniendo 1 frasco ampolla.

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Voriconazol 200 mg como ingrediente activo. Excipiente: Éter sulfobutílico de β -ciclodextrina sódica.

Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Este es un liofilizado estéril sin conservantes, de dosis única. Una vez reconstituido debe utilizarse inmediatamente, de lo contrario debe mantenerse refrigerado (entre 2 y 8°C) por un periodo no mayor a 24 horas (a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas, controladas y validadas).

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida por un



LAFEDAR

período no mayor a 24 horas, cuando se conserva refrigerado entre 2 y 8°C.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Lea detenidamente la información del prospecto adjunto.

Ante cualquier duda consulte con su médico.

Elaborado y fraccionado por: Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Bogotá 3925, Ciudad Autónoma de Bs. As., República Argentina.

Acondicionado en: LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Entre Ríos.

Director técnico: Gustavo O. Sein, Farmacéutico y Licenciado en Cs. Farmacéuticas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote N°

Fecha de vencimiento

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para cajas conteniendo 100 unidades, siendo ésta para uso hospitalario exclusivo.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932


anmat

SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


anmat

SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426


anmat



LAFEDAR

PROYECTO DE PROSPECTO

VORINAZOL LAFEDAR

VORICONAZOL 200 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable
Vía perfusión intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene.

Voriconazol	200,000 mg
Eter sulfobutílico de β -ciclodextrina sódica	3.200,00 mg

Equivalente a 10 mg/ml de Voriconazol luego de la reconstitución.

ACCION TERAPEUTICA

Antimicótico.

INDICACIONES

Voriconazol es un antimicótico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de 2 años de edad o mayores, para:

- Tratamiento de aspergilosis invasiva.
- Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.
- Tratamiento de infecciones por Cándida: infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas.
- Tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium spp.* Y *Fusarium spp.*



LAFEDAR

- Tratamiento de candidiasis esofágica.

Voriconazol se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas que impliquen una posible amenaza para la vida.

Voriconazol también se utiliza para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo Farmacoterapéutico: Antimicótico de uso sistémico, derivados triazólicos.

Código ATC: J02A C03

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Voriconazol muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo aquellos como *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes. Su mecanismo de acción es la inhibición de la 14 α -esterol desmetilasa fúngica dependiente del citocromo P450, una enzima esencial en la biosíntesis del ergosterol.

Microbiología: Se ha demostrado eficacia clínica, definida como respuesta completa o parcial frente a *Aspergillus* spp., incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* y frente a un número limitado de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* y *C. guilliermondii*; *Scedosporium* spp., incluyendo *S. apiospermum*, *S. prolificans* y *Fusarium* spp.

Otras infecciones micóticas tratadas (con respuesta parcial o completa) incluyeron casos aislados producidos por *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *penicillium* spp. Incluyendo *P. marneffeii*,



LAFEDAR

Phialophora richardsiae, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon spp.* Incluyendo infecciones por *T. beigeli*.

Se ha observado actividad *in vitro* frente a muestras clínicas de *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.* e *Histoplasma capsulatum*, siendo inhibidas la mayoría de las cepas por concentraciones de voriconazol entre 0,05 y 2 µg/ml.

Se ha observado actividad *in vitro* frente a los siguientes patógenos (aunque se desconoce el significado clínico): *Curvularia spp.*, y *Sporothrix spp.*

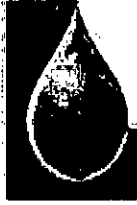
Antes de comenzar el tratamiento, deben obtenerse muestras para cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio relevantes (serología, histopatología), para aislar e identificar el microorganismo causal. Puede establecerse el tratamiento antes de disponer del resultado de los cultivos y otros estudios de laboratorio. Una vez que se disponga de los resultados se debe ajustar el tratamiento antiinfeccioso.

Las especies que están implicadas más frecuentemente en infecciones humanas incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*, todas ellas especies que normalmente muestran concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) menores de 1 mg/L para voriconazol.

Sin embargo, la actividad *in vitro* de voriconazol frente a especies de *Candida* no es uniforme. Específicamente, para *C. glabrata*, la CMI de voriconazol para aislados resistentes a fluconazol son proporcionalmente más altas que las correspondientes a las de aislados sensibles a fluconazol. Se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar la especie de *Candida*. Si se dispone del test de sensibilidad antifúngico, la CMI resultante debe interpretarse utilizando los criterios de los puntos de corte establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Suceptibilidad a Antimicrobianos (EUCAST).

Puntos de Corte EUCAST

Especies de Candida	Puntos de Corte CMI (mg/L)	
	≤S (Susceptible)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125



LAFEDAR

<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Evidencia Insuficiente	
<i>Candida krusei</i> ³	Evidencia Insuficiente	
Otras <i>Candida sp.</i> ⁴	Evidencia Insuficiente	

¹ Las cepas con valores CMI superiores al punto de corte Sensibilidad (S) son raras, o aún no se han notificado. Debe repetirse la identificación y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana de cada aislado, y si se confirma el resultado debe remitirse el aislado a un laboratorio de referencia.

² En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. glabrata* fue el 21% más baja, en comparación con *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Los datos *in vitro* mostraron un ligero incremento de la resistencia de *C. glabrata* a voriconazol.

³ En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. krusei* fue similar a *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, como solo hubo 9 casos disponibles para el análisis EUCAST, la evidencia actual es insuficiente para establecer puntos de corte clínicos para *C. krusei*.

⁴ EUCAST no han establecido puntos de corte inespecíficos para voriconazol.

Experiencia clínica

A continuación se define el resultado satisfactorio como respuesta completa o parcial.

- Infecciones por *Aspergillus*-eficacia en pacientes con aspergilosis de mal pronóstico:

Voriconazol presenta actividad fungicida *in vitro* frente a *Aspergillus spp.* Se demostró la eficacia y beneficio de voriconazol en la supervivencia frente a anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda, en un estudio abierto, randomizado y multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, alteraciones radiográficas/broncoscópicas presentes al inicio del tratamiento) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol frente al 31% de pacientes tratados con el fármaco comparativo. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior en forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparativo y se demostró un



LAFEDAR

beneficio estadística y clínicamente significativo a favor del voriconazol, tanto en relación con el tiempo hasta el fallecimiento, como al momento de abandono debido a la toxicidad. Este estudio confirmó hallazgos de un estudio anterior, diseñado prospectivamente en donde se obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo de mala evolución, incluyendo enfermedad injerto contra huésped y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad de casi el 100%).

Los estudios incluyeron aspergilosis cerebral, sinusal, pulmonar y diseminada en pacientes con trasplante de médula ósea y de órganos sólidos, neoplasias hematológicas, cáncer y SIDA.

- Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por *Candida* en tejidos profundos: Se comparó voriconazol con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol en un estudio abierto y comparativo realizado en pacientes no neutropénicos con candidemia asociada a los signos clínicos de infección (Estudio 608). Los pacientes fueron randomizados en una relación 2:1 a grupos que recibieron voriconazol (n = 283) o el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (n = 139). Los pacientes fueron tratados con la droga de estudio randomizada durante una mediana de 15 días. En la evaluación de eficacia, la mayoría de los casos de candidemia fue causada por *C. Albicans* (46%), seguida por *C. tropicalis* (19%), *C. Pparapsilosis* (17%), *C. glabrata* (15%) y *C. krusei* (1%).

Un Comité de revisión de datos (DRC) independiente, cegado para el tratamiento de estudio, revisó los datos micológicos y clínicos obtenidos a partir de este estudio y produjo una evaluación de la respuesta para cada paciente. Para una respuesta exitosa se requiere que el paciente presente todas las condiciones que se describen a continuación: remisión por mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de infección, cultivos de sangre con resultado negativo para *Candida*, áreas de tejido profundo infectado con resultado negativo para *Candida* o remisión de todos los signos de infección sin terapia antifúngica sistémica distinta de la droga del estudio. El análisis primario, que incluyó los éxitos evaluados por el DRC en un momento determinado (12 semanas después de la finalización del tratamiento FT), demostró que voriconazol fue comparable con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (índices de respuesta del 41% y 41%, respectivamente) para el tratamiento de la candidemia. Los



LAFEDAR

pacientes que por cualquier motivo no fueron evaluados durante 12 semanas, fueron considerados fracasos del tratamiento.

En la siguiente tabla se presentan los índices generales de éxito micológico y clínico del Estudio 608, por la especie *Candida*:

Índices generales de éxito confirmados desde la FT hasta el momento del seguimiento de 12 semanas, por patógeno basal ^{a,b}

Patógeno basal	Éxito clínico y micológico (%)	
	Voriconazol	Anfotericina B → Fluconazol
C. albicans	46/107 (43%)	30/63 (48%)
C. tropicalis	17/53 (32%)	1/16 (6%)
C. parapsilosis	24/45 (53%)	10/19 (53%)
C. glabrata	12/36 (33%)	7/21 (33%)
C. krusei	1/4	0/1

^a Un grupo reducido de pacientes presentó más de un patógeno basal.

^b Los pacientes que por cualquier motivo no fueron evaluados durante 12 semanas, fueron considerados fracasos del tratamiento.

En un análisis secundario, que incluyó la evaluación del DRC en cualquier momento (FT, o 2, 6 ó 12 semanas después de la FT), los índices de respuesta fueron del 65% para voriconazol y del 71% para el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol.

En los Estudios 608 y 309/604 (estudio no comparativo realizado en pacientes con infecciones fúngicas invasivas que presentaron resistencia o intolerancia a otros agentes antifúngicos), se evaluó voriconazol en 35 pacientes con infecciones por *Candida* en el tejido profundo. Se observó una respuesta favorable en 4 de 7 pacientes con infecciones intraabdominales, 5 de 6 pacientes con infecciones en la pared de la vejiga y el riñón, 3 de 3 pacientes con infecciones en heridas o abscesos en tejido profundo, 1 de 2 pacientes con infecciones del espacio pleural/neumonía, 2 de 4 pacientes con lesiones



LAFEDAR

cutáneas, 1 de 1 paciente con infección mixta intraabdominal y pulmonar, 1 de 2 pacientes con flebitis supurativa, 1 de 3 pacientes con infección hepatoesplénica, 1 de 5 pacientes con osteomielitis, 0 de 1 con infección hepática y 0 de 1 con infección del nódulo linfático cervical.

- Infecciones refractarias graves por *Candida*: El estudio incluyó a 55 pacientes con infecciones sistémicas refractarias graves por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas) en las que el tratamiento antifúngico previo, particularmente con fluconazol, fue ineficaz. Se observaron resultados favorables en 24 pacientes (15 respuestas completas y 9 respuestas parciales). En especies no *albicans* resistentes al fluconazol se observó un resultado favorable en 3/3 en el caso de infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y en 6/8 en el caso de infecciones por *C. glabrata* (5 respuestas completas, 1 respuesta parcial). Los datos de eficacia clínica estaban apoyados por datos limitados de sensibilidad.

- Infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*: Se ha demostrado que voriconazol es eficaz frente a los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes:

Scedosporium spp.: Se observó una respuesta favorable a voriconazol en 16 (6 respuestas completas y 10 respuestas parciales) de 28 pacientes con infección por *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de 7 pacientes con infección por *S. prolificans*. Además, se observó una respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un microorganismo incluyendo *Scedosporium spp.*

Fusarium spp.: El tratamiento con voriconazol tuvo éxito en 7 (3 respuestas completas y 4 parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaron infecciones oculares, 1 sinusal y 3 diseminadas. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis padecían una infección por varios microorganismos y en 2 de ellos el resultado fue favorable.

La mayoría de los pacientes que recibían tratamiento con voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente habían sido intolerantes o refractarios a tratamientos antifúngicos previos.

- Profilaxis primaria de infecciones fúngicas invasivas: Eficacia en receptores de TCMH sin infección fúngica invasiva (IFI) probada o probable previa.



LAFEDAR

Voriconazol se comparó con itraconazol como profilaxis primaria en un estudio abierto, comparativo, multicéntrico en adultos y adolescentes receptores de TCMH alogénico sin IFI probada o probable previa. El resultado satisfactorio se definió como la capacidad para mantener la profilaxis con el fármaco del estudio durante 100 días tras el TCMH (sin interrupción durante más de 14 días) y la supervivencia sin IFI probada o probable durante 180 días tras el TCMH. El grupo por intención de tratar modificado (IDTm) estaba compuesto por 465 receptores de un TCMH alogénico, el 45% de los cuales padecía leucemia mieloide aguda (LMA). El 58% del total de pacientes estaba sometido a un régimen mielosupresor. La profilaxis con el fármaco del estudio se inició inmediatamente después del TCMH: 224 pacientes recibieron voriconazol y 241 recibieron itraconazol. En el análisis por intención de tratar, la mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 96 días en el caso del voriconazol y de 68 días en el caso del itraconazol.

En la siguiente tabla se presentan las tasas de resultados satisfactorios y otras variables secundarias:

Variables del estudio	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%	Valor de p
Resultado satisfactorio al día 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7% a 25,1%)	0,0002**
Resultado satisfactorio al día 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6% a 24,2%)	0,0006**
Completados al menos 100 días de profilaxis con el fármaco en estudio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6% a 23,5%)	0,0015
Supervivencia al día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6% a 7,4%)	0,9107
Desarrollo de IFI probada o probable al	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1% a 1,6%)	0,5390



LAFEDAR

día 180				
Desarrollo de IFI probada o probable al día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8% a 1,3%)	0,4589
Desarrollo de IFI probada o probable mientras tomaban el fármaco en estudio	0	3,1 (1,2%)	-1,2% (-2,6% a 0,2%)	0,0813

* Variable principal del estudio.

** Diferencia de proporciones, IC del 95% y valores de obtenidos tras el ajuste para la aleatorización.

En la tabla siguiente se presenta el avance de la tasa de IFI al día 180 y la variable principal del estudio (resultado satisfactorio al día 180) para pacientes con LMA y régimen en condiciones mielosupresoras, respectivamente.

LMA:

VARIABLES DE ESTUDIO	VORICONAZOL (N=98)	ITRACONAZOL (N=109)	DIFERENCIAS EN LAS PROPORCIONES E INTERVALO DE CONFIANZA (IC) DEL 95%
Avance del IFI, día 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0% a 2,4%) **
Resultado satisfactorio al día 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7% a 27,7%) ***

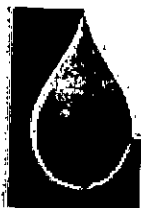
* Variable principal del estudio.

** Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5%.

*** Diferencia de proporciones, IC del 95% obtenido tras el ajuste para la aleatorización.

Tratamientos de acondicionamiento mielosupresor.

VARIABLES DEL ESTUDIO	VORICONAZOL (N=125)	ITRACONAZOL (N=143)	DIFERENCIA EN LAS PROPORCIONES E INTERVALO DE CONFIANZA (IC) DEL 95%



LAFEDAR

IFI intercurrente, día 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7% a 2,7%)**
Resultado satisfactorio al día 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5% a 31,7%)***

* Variable principal del estudio.

** Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5%.

*** Diferencia de proporciones, IC del 95% obtenido tras el ajuste para la aleatorización.

Eficacia en la profilaxis secundaria de IFI en receptores de TCMH con IFI probada o probable previa:

Voriconazol se estudió en profilaxis secundaria en un estudio abierto, no comparativo, multicéntrico, en adultos receptores de un TCMH alogénico con IFI probada o probable previa. El punto final primario del estudio fue la tasa de aparición de IFI probada o probable durante el primer año tras el TCMH. El grupo por intención de tratar estaba compuesto por 40 pacientes con IFI previa, incluyendo: 31 con aspergilosis, 5 con candidiasis y 4 con otro tipo de IFI. La mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 95,5 días.

Durante el primer año posterior al TCMH, el 7,5% de los pacientes (3/40) desarrollaron IFI (probada o probable, incluyendo: una candidemia, una scedosporiosis (ambas recidivas de una IFI anterior) y una cigomicosis. La tasa de supervivencia fue del 80,0% (32/40) al día 180 y del 70,0% (28/40) al año.

Duración del tratamiento: En los ensayos clínicos, 705 pacientes recibieron tratamiento con voriconazol durante más de 12 semanas y 164 pacientes lo recibieron durante más de 6 meses.

Experiencia en pacientes pediátricos: 53 pacientes pediátricos de entre 2 a 18 años fueron tratados con voriconazol en dos ensayos clínicos prospectivos, de etiqueta abierta, no comparativo y multicéntricos. Un estudio reclutó a 31 pacientes con posible probada o probable aspergilosis invasiva (AI), de los cuales 14 pacientes habían demostrado o era



LAFEDAR

probable la AI y se incluyeron en los análisis de la eficacia MITT. El segundo estudio incluyó a 22 pacientes con candidiasis invasiva incluyendo candidemia (ICC) y la candidiasis esofágica (CR) que requiere terapia primaria o de rescate, de los cuales 17 se incluyeron en los análisis de la eficacia MITT. Para los pacientes con AI, las tasas generales de respuesta global a las 6 semanas fueron 64,3% (9/14), la tasa de respuesta global fue del 40% (05/02) en los pacientes de 2 a 12 años y el 77,8% (07/09) para los pacientes de 12 a 18 años de edad. Para los pacientes con ICC la tasa de respuesta global al EOT fue del 85,7% (06/07) y para los pacientes con CE, la tasa de respuesta global al EOT fue del 70% (7/10). La tasa global de respuesta (ICC y EC combinado) fue 88,9% (08/09) de 2 a 12 años de edad y el 62,5% (05/08) de 12 a 18 años de edad.

Estudios clínicos sobre el intervalo QTc: se realizó un estudio a dosis únicas, cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, con el fin de evaluar el efecto sobre el intervalo QTc en voluntarios sanos, con tres dosis de voriconazol y una de Ketoconazol administradas por vía oral. Después de la administración de dosis de 800 mg, 1200 mg y 1600 mg de voriconazol, se obtuvieron unos incrementos máximos medios ajustados a placebo en el QTc desde el inicio, de 5,1; 4,8 y 8,2 mseg, respectivamente, y de 7,0 mseg para una dosis de 800 mg de Ketoconazol. De todos los grupos, ningún individuo presentó un incremento en el QTc \geq 60 mseg desde el basal. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral con potencial clínicamente relevante de 500 mseg.

Farmacocinética

Características farmacocinéticas generales: La farmacocinética del voriconazol se ha estudiado en voluntarios sanos, poblaciones especiales y pacientes. Durante la administración oral de 200 mg o 300 mg dos veces al día durante 14 días en pacientes con riesgo de aspergilosis (principalmente pacientes con neoplasias malignas del tejido linfático o hematopoyético), las características farmacocinéticas observadas de absorción rápida y uniforme, acumulación y farmacocinética no lineal concordaron con las observadas en los sujetos sanos.

La farmacocinética de voriconazol no es lineal debido a la saturación de su metabolismo.



LAFEDAR

Al aumentar la dosis se obtienen incrementos de la exposición superiores a los proporcionales. Se estima, como media, que el incremento de la dosis por vía oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día, se traduce en una exposición 2,5 veces mayor (AUCt). La dosis oral de mantenimiento de 200 mg (100 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 3 mg/kg. Una dosis de 300 mg (150 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa u oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas próximas al equilibrio estacionario en las primeras 24 horas de administración. Cuando no se administra la dosis de carga, se produce acumulación con dosis múltiples, dos veces al día, alcanzándose las concentraciones plasmáticas de voriconazol en el estado de equilibrio en el día 6 en la mayoría de los sujetos.

Absorción: Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en 1-2 horas tras la administración. Se calcula que la biodisponibilidad absoluta de voriconazol tras la administración oral es del 96%. Se ha demostrado bioequivalencia entre los comprimidos de 200 mg y la suspensión oral de 40 mg/ml cuando se administra una dosis de carga de 400 mg cada 12 horas, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 12 horas. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas la C_{max} y el AUCt se reducen en un 34% y 24%, respectivamente, cuando se administran comprimidos; y en un 58% y 37%, respectivamente cuando administran como suspensión oral.

La absorción de voriconazol no se ve afectada por los cambios del pH gástrico.

Distribución: Se calcula que el volumen de distribución de voriconazol en el estado estable es de 4,6 L/kg, lo que indica una extensa distribución en los tejidos. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%.

Muestras de líquido cefalorraquídeo de 8 pacientes incluidos en un programa de uso compasivo, presentaron concentraciones detectables de voriconazol en todos ellos.

Metabolismo: Estudios *in vitro* han demostrado que voriconazol se metaboliza a través de las isoenzimas del citocromo P450 hepático CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.



LAFEDAR

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

Los estudios *in vivo* indican que CYP2C19 participa significativamente en el metabolismo de voriconazol. Esta enzima muestra un polimorfismo genético. Por ejemplo, cabe esperar que el 15-20% de la población asiática sean metabolizadores lentos y el 3-5%. Los estudios realizados en sujetos sanos de raza caucásica y japonesa han demostrado que los metabolizadores lentos tienen, de media, una exposición a voriconazol (AUC) cuatro veces superior que los metabolizadores rápidos homocigóticos. Los sujetos metabolizadores rápidos heterocigóticos tienen de media una exposición dos veces superior a voriconazol que los metabolizadores rápidos homocigóticos.

El metabolito principal de voriconazol es el N-óxido, que representa un 72% de los metabolitos radiomarcados circulantes en plasma. Este metabolismo presenta una actividad antifúngica mínima que no contribuye a la eficacia global de voriconazol.

Eliminación: Voriconazol se elimina mediante el metabolismo hepático, con menos del 2% de la dosis eliminada de forma inalterada en la orina.

Tras la administración de una dosis radiomarcada de voriconazol, aproximadamente el 80% de la radiactividad se recupera en orina tras la administración intravenosa de dosis múltiples y el 83% tras la administración oral de dosis múltiples. La mayor parte (>94%) de la radiactividad total se excreta en las primeras 96 horas tras la administración tanto oral como intravenosa.

La semivida de eliminación de voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas con 200 mg (por vía oral). Debido a que la farmacocinética es no lineal, la semivida de eliminación terminal no resulta útil para predecir la acumulación o eliminación de voriconazol.

Relación farmacocinética/farmacodinámica: en 10 estudios terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima en cada sujeto fue de 2425 ng/ml (rango intercuartil 1193 a 4380 ng/ml) y 3742 ng/ml (rango intercuartil 2027 a 6302 ng/ml), respectivamente. En los estudios terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima de voriconazol y la eficacia. Dicha relación no se ha evaluado en los estudios de profilaxis.

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de ensayos clínicos,



LAFEDAR

identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y las alteraciones de las pruebas de función hepática y visión. No se han evaluado los ajustes de dosis en estudios de profilaxis.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Sexo: En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C_{max} y el AUCt en las mujeres sanas jóvenes fueron un 83% y un 113% más altos, respectivamente, con respecto a los varones sanos jóvenes (18 a 45 años de edad). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas del C_{max} y el AUCt entre varones y mujeres ancianos sanos (≥ 65 años).

En el programa clínico no se realizó ajuste de dosis según el sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes varones y mujeres, fueron similares. No es necesario ajuste de dosis según el sexo.

Ancianos: en un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C_{max} y el AUCt de varones ancianos sanos (≥ 65 años) fueron un 61% y 86% respectivamente superiores que las de varones jóvenes sanos (18 a 45 años). No se observaron diferencias significativas del C_{max} y el AUCt entre las mujeres ancianas sanas y las mujeres jóvenes sanas.

En los estudios terapéuticos, no se realizó ajuste de dosis según la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y ancianos fue similar. No es necesario realizar un ajuste de dosis en ancianos.

Población Pediátrica: La dosis intravenosa recomendada en niños se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de 82 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a < 12 años de edad, que fueron evaluados en tres estudios farmacocinéticos (estudiando dosis múltiples intravenosas de 3, 4, 6 y 8 mg/kg dos veces al día y dosis múltiples de 4 y 6 mg/kg dos veces al día, de suspensión oral). La mayoría de los pacientes recibieron más de un nivel de dosis con una duración máxima de tratamiento de 30 días.

Una comparación entre los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta



LAFEDAR

indicó que para obtener exposiciones comparables a las obtenidas en adultos tras la administración de la dosis intravenosa de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día, se requirieron dosis intravenosas de mantenimiento de 7 mg/kg dos veces al día en pacientes pediátricos. La mayor dosis intravenosa de mantenimiento en pacientes pediátricos comparado con la de adultos refleja la mayor capacidad de eliminación en pacientes pediátricos debido al mayor tamaño del hígado en relación a la masa corporal. Para conseguir exposiciones similares a las obtenidas en adultos tras la administración de la dosis intravenosa de mantenimiento de 3 mg/kg dos veces al día, se requiere una dosis intravenosa de mantenimiento 4 mg/kg dos veces al día en pacientes pediátricos.

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, en pacientes de 2 a <12 años de edad no se requiere dosis de carga ni ajustes de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (niveles de creatinina sérica >2,5 mg/dl), se produce acumulación del excipiente intravenoso, ESBCD. Ver POSOLOGIA, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

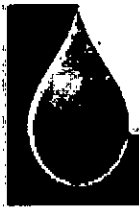
Insuficiencia hepática: Luego de una dosis oral única (200 mg), el AUC fue un 233% más alto en sujetos con cirrosis hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B) que en los sujetos con una función hepática normal. La unión a proteínas plasmáticas de voriconazol no se vio afectada por la insuficiencia hepática.

En un estudio con dosis múltiples administradas por vía oral, el AUCt fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child Pugh B) a los que se administró una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y en los sujetos con función hepática normal, a los que se administraron 200 mg dos veces al día. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con cirrosis hepática grave (Child Pugh C). Ver POSOLOGIA, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Voriconazol debe ser reconstituido y diluido (ver instrucciones de Uso) antes de la administración en perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de bolo.

Se recomienda administrar voriconazol a una velocidad de perfusión máxima de 3 mg/kg/hora durante 1 a 2 horas.



LAFEDAR

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver ADVERTENCIAS).

Voriconazol no debe ser administrado simultáneamente por la misma vía o cánula junto con otros productos intravenosos. No debe ser administrado paralelamente con algún producto hematológico ni con infusión de soluciones concentradas de electrolitos, aun cuando ambas infusiones estén pasando por vías separadas (ver Incompatibilidades)

Utilización en adultos

- *Aspergilosis invasiva e infecciones fúngicas graves causadas por Fusarium spp y Scedosporium spp.*: El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de voriconazol intravenoso u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el día cercanas al estado estacionario. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

En la siguiente tabla se detalla información sobre las recomendaciones posológicas:

	Vía Intravenosa	Vía Oral	
		Pacientes con peso igual o superior a 40 kg*	Pacientes con peso inferior a 40 kg*
Dosis de carga (primeras 24 horas)	6 mg/kg cada 12 horas	400 mg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas
Dosis de mantenimiento (luego de las primeras 24 horas)	4 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

* Pacientes con una edad igual o mayor a 15 años.

- *Candidemia en pacientes no neutropénicos y en infecciones por Candida (infecciones*



LAFEDAR

cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y heridas): El régimen posológico recomendado es una dosis de ataque de 6 mg/kg administrada cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguida por una dosis de mantenimiento de 3 a 4 mg/kg administrada cada 12 horas o 200 mg por vía oral cada 12 horas.

En los ensayos clínicos, los pacientes con candidemia recibieron 3 mg/kg cada 12 horas como terapia primaria, mientras que los pacientes con otras infecciones por *Candida* en tejido profundo recibieron 4 mg/kg como terapia de rescate. La dosis adecuada debe conformarse según la gravedad y naturaleza de la infección.

Los pacientes deben ser tratados al menos 14 días a partir de la manifestación de los síntomas o del último cultivo positivo.

- *Candidiasis esofágica*: Para el tratamiento se deben utilizar formas farmacéuticas orales.

El régimen de dosis recomendado es de 200 mg cada 12 horas para pacientes con un peso igual o mayor a 40 kg. Los pacientes adultos que tengan un peso menor a 40 kg deben recibir una dosis oral de 100 mg cada 12 horas. Los pacientes deben ser tratados al menos durante 14 días y 7 días después de la desaparición de los síntomas.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible en función de la respuesta clínica y micológica del paciente. En caso de tratamientos prolongados con voriconazol que superen los 180 días (6 meses) es necesario realizar una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo.

Ajuste de la dosis

Adultos: Si el paciente no puede tolerar el tratamiento intravenoso con 4 mg/kg cada 12 horas; se reducirá la dosis a 3 mg/kg cada 12 horas.

Si la respuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, la dosis de mantenimiento puede incrementarse a 300 mg dos veces al día para la administración oral. Para pacientes con un peso inferior a 40 kg, la dosis oral puede incrementarse a 150 mg dos veces al día.



LAFEDAR

Si los pacientes son incapaces de tolerar el tratamiento a estas dosis tan elevadas, se puede reducir la dosis oral de a 50 mg hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día (o 100 mg, dos veces al día para pacientes con un peso inferior a 40 kg).

Ancianos: No es necesario el ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con alteración renal de moderada a grave (clearance de creatinina menor a 50 ml/min), se produce acumulación del excipiente de la forma intravenosa, ESBCD. En este caso, se deberá administrar voriconazol por vía oral, a menos que una valoración del riesgo beneficio justifique el uso por vía intravenosa. Los niveles de creatinina sérica deberán ser cuidadosamente monitoreados y, si se incrementaran, se deberá considerar la administración de voriconazol por vía oral.

Voriconazol es hemodializado con un clearance de 121 ml/min. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas no elimina una cantidad suficiente de voriconazol como para justificar un ajuste de la dosis.

El vehículo de la forma intravenosa, ESBCD, es hemodializado con un clearance de 55 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda utilizar las pautas normales de dosis de carga pero reducir a la mitad las dosis de mantenimiento en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B) en tratamiento con voriconazol. No ha sido estudiado el uso de voriconazol en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).

Existen datos limitados acerca de la seguridad de voriconazol en pacientes con pruebas de función hepática anormales (aspartato transaminasa AST, alanina transaminasa ALT, fosfatasa alcalina AP, o bilirrubina total > 5 veces el límite superior a lo normal).

Se ha asociado voriconazol con elevaciones de las pruebas de la función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y solo debe usarse en pacientes con alteración hepática grave si el beneficio es superior al riesgo potencial. Los pacientes con alteración hepática grave deben ser controlados cuidadosamente por si hubiese toxicidad farmacológica (ver REACCIONES ADVERSAS).



LAFEDAR

Utilización en niños de 2 a 12 años y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo (12 a 14 años y menor a 50 kg): Voriconazol está indicado en niños para los siguientes tratamientos:

- Aspergilosis invasiva,
- Infecciones fúngicas graves causadas por *Fusarium* spp. Y *Scedosporium* spp.,
- Candidemia en pacientes no neutropénicos y en las siguientes Infecciones por *Candida*: infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas.

Voriconazol no está recomendado para su uso en niños menores de 2 años debido a que los datos de seguridad y eficacia no son suficientes.

El régimen de dosis de mantenimiento recomendado en pacientes pediátricos de 2 a <12 años es el siguiente:

	Vía Intravenosa*	Vía Oral**
Dosis de carga (primeras 24 horas)	No se recomienda dosis de carga.	
Dosis de mantenimiento (luego de las primeras 24 horas)	7 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día

*Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 82 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad.

**Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 47 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad.

Si los pacientes pediátricos no toleran una dosis intravenosa de 7 mg/kg dos veces al día, puede considerarse una reducción de dosis de 7 mg/kg a 4 mg/kg dos veces al día en base a análisis farmacocinético poblacional y a la experiencia clínica previa. Esto origina una exposición equivalente a la de 3 mg/kg dos veces al día en adultos.

En adolescentes de 12 a 14 años con un peso corporal mayor a 50 kg y de 15 a 17 años de edad con independencia del peso corporal, se debe administrar voriconazol como en



LAFEDAR

adultos.

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad con insuficiencia renal o hepática.

Profilaxis en adultos y niños

La profilaxis se debe iniciar el día del trasplante y puede durar hasta 100 días.

Debe ser lo más corta posible en función del riesgo de presentar infección fúngica invasiva (IFI) determinada por neutropenia o inmunosupresión. Únicamente puede prolongarse hasta 180 días tras el trasplante en caso de inmunosupresión persistente o enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

Dosis: El régimen posológico recomendado para la profilaxis es el mismo que para el tratamiento en los respectivos grupos de edad (ver tablas de tratamiento anteriores).

Duración: no se han estudiado adecuadamente en los ensayos clínicos la seguridad y la eficacia del uso de voriconazol durante periodos superiores a 180 días.

El uso de voriconazol en la profilaxis durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo.

Las siguientes instrucciones son aplicables tanto al tratamiento como a la profilaxis.

Ajuste de la dosis: Durante el uso como profilaxis, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en caso de ausencia de eficacia o aparición de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. Si aparecen acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos.

Ajuste de la dosis en caso de administración concomitante: Voriconazol se puede administrar de forma concomitante con rifabutina o fenitoína si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa de 5 mg/kg por vía intravenosa, dos veces al día. Ver



LAFEDAR

ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Se puede administrar de forma conjunta, efavirenz con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se reduce al 50%, es decir a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol se interrumpa, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz. Ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Incompatibilidades

No debe administrarse voriconazol por la misma vía o cánula simultáneamente con otros productos intravenosos. Cuando se completa la infusión de voriconazol, se puede utilizar para la vía para la administración de otros productos intravenosos.

Productos hematológicos e infusión de soluciones concentradas de electrolitos

Las alteraciones de electrolitos tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deberían ser corregidas antes de comenzar la terapia de voriconazol (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). El voriconazol no debe administrarse simultáneamente con algún producto hematológico ni con infusión de soluciones concentradas de electrolitos, aun si ambas infusiones están pasando por vías/cánulas separadas.

Nutrición parenteral total (NPT)

No se requiere que la NPT sea discontinuada cuando se prescriba con voriconazol, aunque es necesario que sea infundida a través de una vía o cánula separada. Si es infundida a través de un catéter de múltiple lumen, se requiere que la NPT sea administrada a través de un canal diferente al utilizado para voriconazol.

Voriconazol no debe ser diluido con infusión de bicarbonato de sodio al 4,2%. No se conoce la compatibilidad con otras concentraciones.

No debe mezclarse este producto con ningún otro, excepto los mencionados a continuación (ver Instrucciones de uso y Manipulación).

Instrucciones de uso y Manipulación



LAFEDAR

El polvo se reconstituye con 19 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente conteniendo 10 mg/ml de voriconazol. Desechar el frasco ampolla de voriconazol si el vacío no permite que el disolvente entre en forma espontánea dentro del frasco ampolla. Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para asegurar la dispensación de la cantidad exacta de agua (19,0 ml) para preparaciones inyectables. Esta especialidad es para un único uso y cualquier solución no utilizada debe ser desechada debiéndose utilizar únicamente soluciones transparentes sin partículas.

Para la administración, se añade el volumen requerido del concentrado reconstituido a una solución de perfusión compatible para obtener una solución final de voriconazol conteniendo 0,5-5 mg/ml.

Volúmenes requeridos de voriconazol concentrado 10 mg/ml

Peso Corporal (kg)	Volumen de Voriconazol concentrado (10 mg/ml) requerido para:			
	Dosis de 3 mg/kg (número de viales)	Dosis de 4 mg/kg (número de viales)	Dosis de 6 mg/kg (número de viales)	Dosis de 7 mg/kg (número de viales)
10	-	4,0 ml (1)	-	7,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	10,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	14,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	17,5 ml (1)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	21,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	24,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	28,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	31,5 ml (2)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	35,0 ml (2)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	-
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	-
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	-
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-



LAFEDAR

85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-

Voriconazol se presenta como un liofilizado estéril, sin conservantes, de dosis única. Por lo tanto, por razones de seguridad microbiológica, la solución reconstituida debe ser administrada inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, deberá mantenerse refrigerada entre 2 y 8°C por un periodo máximo de 24 horas, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución reconstituida puede diluirse con:

Solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) para infusión.

Solución Ringer lactato para infusión intravenosa.

Solución de glucosa al 5% y Ringer lactato para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% con cloruro de sodio al 0,45% para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% con 20 mEq de cloruro de potasio para infusión intravenosa.

Solución de cloruro de sodio al 0,45% para infusión intravenosa.

Solución de glucosa al 5% con cloruro de sodio al 0,9% para infusión intravenosa.

Se desconoce la compatibilidad de voriconazol con otros diluyentes distintos a los descritos anteriormente o en incompatibilidades.

Una vez diluida la solución concentrada, con cualquiera de los solventes antes mencionados, debe administrarse inmediatamente.

CONTRAINDICACIONES

VORICONAZOL está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.
- Administración concomitante con sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con voriconazol, ya que el incremento de las



LAFEDAR

concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de torsades de pointes.

- Administración concomitante con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital, ya que es probable que estos medicamentos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa.
- Administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de 400 mg una vez al día de efavirenz o superiores está contraindicada ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol en voluntarios sanos en este rango de dosis. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz.
- Administración concomitante con dosis altas de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día), ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis.
- Administración concomitante con alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustraídos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede provocar ergotismo.
- Administración concomitante con sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa.
- Administración concomitante con altas dosis de ritonavir (400 mg o más, dos veces al día) porque el ritonavir disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol a estas dosis, en sujetos sanos.
- Uso concomitante con la hierba de San Juan.

ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad

Se recomienda tener precaución al prescribir voriconazol a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos.

La duración del tratamiento con la formulación intravenosa no debería exceder los 6 meses.



LAFEDAR

Cardiovascular

Se ha asociado prolongación del intervalo QTc con algunos azoles, incluyendo voriconazol. Raramente se han reportado casos de torsades de pointes en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de tratamiento con quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, hipopotasemia y medicación concomitante que podría haber contribuido a la aparición de estos casos. Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas tales como:

- Prolongación del intervalo QTc adquirida o congénita.
- Cardiomiopatía, en particular cuando está presente una insuficiencia cardíaca.
- Bradicardia sinusal.
- Arritmias asintomáticas.
- Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QTc.

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorear y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Se ha realizado un estudio en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QTc del tratamiento con voriconazol a dosis únicas de hasta 4 veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 msec, considerado como de potencial relevancia clínica.

Reacciones relacionadas con la perfusión: Se han observado principalmente enrojecimiento facial y náuseas durante la administración de la fórmula intravenosa. En función de la gravedad de los síntomas, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Toxicidad hepática

En los ensayos clínicos se han comunicado casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluyendo fallecimientos). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Ha habido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo



LAFEDAR

identificable. La disfunción hepática generalmente ha sido reversible tras la suspensión del tratamiento.

Control de la función hepática: Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes que estén recibiendo voriconazol por si se produjera toxicidad. El control clínico debe incluir la evaluación analítica de la función hepática (especialmente AST y ALT) al inicio del tratamiento con VORICONAZOL y al menos una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento. La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible, no obstante, si basándose en la evaluación riesgo-beneficio el tratamiento se prolonga puede reducirse la frecuencia del control clínico a mensual, siempre que no se produzcan cambios en las pruebas de función hepática. Si las pruebas de función hepática se ven considerablemente elevadas, se debe suspender el tratamiento, a menos que la evaluación médica del riesgo-beneficio justifique la continuidad del tratamiento.

La monitorización de la función hepática debe realizarse tanto en adultos como en niños.

Efectos adversos visuales

Se han notificado casos de efectos adversos visuales prolongados, incluyendo visión borrosa, neuritis óptica y papiloedema.

Efectos adversos renales

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes tratados con voriconazol antes recibiendo al mismo tiempo otros medicamentos nefrotóxicos y tengan patologías concurrentes que puedan ocasionar insuficiencia renal.

Los pacientes deben ser controlados por si se produjese alteración de la función renal. Deberá realizarse una evaluación analítica, concretamente de creatinina sérica.

Control de la función pancreática

Se debe controlar la función pancreática durante el tratamiento con VORICONAZOL en pacientes con factores de riesgo de pancreatitis aguda (por ejemplo, quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas), especialmente en niños. En estos casos puede considerarse el monitoreo de la amilasa sérica y/o lipasa.



LAFEDAR

Efectos adversos dermatológicos

Durante el tratamiento con voriconazol, algunos pacientes han presentado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson. Si un paciente presenta una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente, y si las lesiones progresan, debe suspenderse el tratamiento con voriconazol.

Se ha asociado el uso de voriconazol con fototoxicidad y pseudoporfiria. Se recomienda que todos los pacientes, niños y adultos, eviten la exposición intensa o prolongada a la luz solar durante el tratamiento y que utilicen medidas tales como ropa protectora y pantalla solar con elevado factor de protección solar (FPS).

Tratamiento a largo plazo

La exposición prolongada (ya sea terapéutica o profiláctica) durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance riesgo-beneficio y, por lo tanto, los médicos deben considerar la necesidad de limitar la exposición a voriconazol. Las siguientes reacciones adversas graves se han notificado con relación al tratamiento de voriconazol a largo plazo.

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel en pacientes, algunos de los cuales habían comunicado reacciones fototóxicas previas. En caso de ocurrir una reacción fototóxica, se debe buscar un asesoramiento multidisciplinario y derivar el paciente a un dermatólogo.

Se debe considerar además la suspensión del tratamiento con VORICONAZOL y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos. Se debe realizar una evaluación dermatológica de manera sistemática y regular, siempre que se continúe el tratamiento con voriconazol a pesar de la aparición de lesiones relacionadas con la fototoxicidad, para permitir una detección y gestión temprana de las lesiones premalignas. Se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol en caso de identificarse lesiones cutáneas premalignas o carcinoma de células escamosas.

En pacientes trasplantados se han notificado casos de periostitis no infecciosa con niveles elevados de fosfatasa alcalina y fluoruro. Si un paciente desarrolla dolor esquelético y existen hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, debe evaluarse con un equipo multidisciplinario y considerar la suspensión del tratamiento.



LAFEDAR

Uso en pediatría

No se ha establecido eficacia y seguridad en niños menores de dos años. Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos mayores de 2 años. Se ha observado una mayor frecuencia de aumento de enzimas hepáticas en pacientes pediátricos. Debería monitorearse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral podría estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad con mal absorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

La frecuencia de las reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Se ha notificado una evolución hacia el CCE, por lo que la adopción de medidas rigurosas en relación con la fotoprotección está justificada en esta población de pacientes. En los niños que presenten lesiones de fotoenvejecimiento, como lentigos y efélides, se recomienda evitar el sol y realizar un seguimiento dermatológico, incluso tras la suspensión del tratamiento.

Profilaxis

En caso de aparición de eventos adversos relacionados con el tratamiento (hepatotoxicidad, reacciones cutáneas graves, como fototoxicidad y CCE, trastornos visuales graves o prolongados y periostitis), se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos.

Fenitoína (sustrato de CYP2C9 y potente inductor del CYP450)

Se recomienda monitorizar cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Efavirenz (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4)

Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de voriconazol se debe aumentar a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se debe reducir a 300 mg cada 24 horas.



LAFEDAR

Rifabutina (inductor potente del CYP450)

Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (por ejemplo uveítis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Ritonavir (inductor potente del CYP450, inhibidor y sustrato del CYP3A4)

Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que la relación riesgo-beneficio para el paciente justifique el uso de voriconazol.

Everolimus (sustrato del CYP3A4, sustrato de la gp-P)

No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus, ya que se espera que voriconazol incremente significativamente los niveles de everolimus. Actualmente no hay datos suficientes para realizar recomendaciones de dosis en esta situación.

Metadona (sustrato del CYP3A4)

Se recomienda una monitorización frecuente de las reacciones adversas y de la toxicidad relacionada con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementa los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.

Opiáceos de acción corta (sustratos de CYP3A4)

Cuando se coadministra con voriconazol, se debe considerar una reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de corta duración similares en estructura al alfentanil y a los metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo el sulfentanilo). Dado que la vida media de eliminación de alfentanilo se cuadruplica cuando este se administra conjuntamente con voriconazol, y que en un estudio independiente publicado se evidenció un incremento de la AUC 0-8 de fentanilo, puede ser necesario un monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a opiáceos (incluido un mayor periodo de



LAFEDAR

monitoreo de la función respiratoria).

Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4)

Debería considerarse una reducción de la dosis de oxycodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo hidrocodona) cuando se administran concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos.

Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)

La administración concomitante de voriconazol oral y fluconazol oral puede resultar en un incremento significativo de la C_{max} y del AUC_t de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol cuando se administra voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol.

Contenido de Sodio: Cada frasco ampolla de voriconazol contiene 217,6 mg de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes que estén recibiendo una dieta controlada en sodio.

PRECAUCIONES

Voriconazol es metabolizado por las enzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP3A4.

Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden incrementar o reducir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y este último tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustancias que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante que se sabe que prolonga el intervalo QT. Cuando además existe la posibilidad de que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida), la administración concomitante está contraindicada.



LAFEDAR

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Estudios toxicológicos con dosis repetidas de voriconazol indicaron que el hígado es el órgano diana de la toxicidad. La hepatotoxicidad ocurrió a exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, al igual que con otros fármacos antifúngicos. En ratas, ratones y perros, voriconazol indujo también cambios adrenales mínimos. Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico, no han revelado un riesgo especial para los humanos.

En estudios de reproducción, voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos con exposiciones sistémicas equivalentes a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas expuestas a dosis más bajas que las terapéuticas en humanos, voriconazol prolongó la duración de la gestación y del parto y origino distocia, con la consecuente mortalidad materna y menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están probablemente mediados por mecanismos específicos en cada especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros fármacos antifúngicos azólicos.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, los datos preclínicos sobre el vehículo de la formulación intravenosa, la sulfobutiléter sódica (SBECD), indicaron que los principales efectos fueron la vacuolización del epitelio del tracto urinario y la activación de los macrófagos en hígado y pulmones. Como el resultado de la GPTM (prueba de maximización en cobaya para la detección de alérgenos por contacto) fue positivo, el médico debe tener en cuenta el potencial de hipersensibilidad a la formulación intravenosa. Los estudios estándar de genotoxicidad y los estudios de reproducción con el excipiente SBECD no revelaron la existencia de un riesgo especial para el hombre. No se realizaron estudios de carcinogenicidad con SBECD. Se ha demostrado que una impureza presente en el excipiente SBECD es un agente alquilante mutagénico, con evidencia de carcinogenicidad en roedores. Esta impureza debe ser considerada como una sustancia de potencial carcinogénico para el hombre. Por lo tanto, la administración del tratamiento por vía intravenosa no debe superar los 6 meses.

Embarazo y Lactancia



LAFEDAR

Embarazo: No se dispone de datos adecuados sobre la utilización de voriconazol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el posible riesgo en humanos.

Voriconazol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen claramente a los riesgos potenciales para el feto.

Mujeres en edad fértil: Las mujeres en edad fértil deben utilizar siempre métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Lactancia: No se ha investigado la excreción de voriconazol en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia al comienzo del tratamiento con voriconazol.

Efecto sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

Voriconazol puede ejercer una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La administración de voriconazol puede producir cambios transitorios y reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinarias mientras presenten estos síntomas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Salvo que se especifique lo contrario, los estudios de interacción farmacológica han sido realizados en varones sanos utilizando dosis múltiples por vía oral de 200 mg de voriconazol administrado dos veces al día hasta alcanzar el estado estable. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración. A continuación se detallan los efectos de otros fármacos sobre voriconazol, los efectos de voriconazol sobre otros fármacos y los que ocurran en ambos sentidos. Las interacciones en los dos primeros casos se presentan en el siguiente orden: contraindicaciones, aquellas que precisen ajuste de dosis y un control clínico y/o biológico cuidadoso y finalmente aquellas que no presenten interacción farmacocinética significativa pero que pueden ser de interés desde el punto de vista clínico en este campo terapéutico.



LAFEDAR

Efectos de otros medicamentos sobre voriconazol

Voriconazol se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol.

Rifampicina (inductor del CYP450): la administración de rifampicina (600 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} (concentración plasmática máxima) y el AUC_t (área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo en un intervalo de dosis) de voriconazol en un 93% y 96%, respectivamente. La administración concomitante de voriconazol y rifampicina está contraindicada. Ver CONTRAINDICACIONES.

Ritonavir (potente inductor del CYP450, inhibidor y sustrato del CYP3A4): el efecto de la administración de voriconazol oral (200mg dos veces al día) junto con altas dosis (400mg) y dosis bajas (100 mg) de ritonavir oral fue investigado en dos estudios separados realizado en voluntarios sanos. Las dosis altas de ritonavir (400 mg dos veces al día) disminuyeron la C_{max} en estado estable y el AUC_t del voriconazol oral con un promedio de 66% y 82%, mientras que las dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) disminuyeron la C_{max} y el AUC_t del voriconazol en un promedio de 24% y 39%, respectivamente. La administración de voriconazol no tuvo un efecto significativo sobre la media de la C_{max} y de la AUC_t del ritonavir en el estudio realizado con la dosis alta, aunque se observó una disminución menor de la C_{max} en estado estable y el AUC_t del ritonavir con un promedio de 25% y 13%, respectivamente, en el estudio de interacción de dosis baja de ritonavir. En cada uno de los estudios de interacción del ritonavir se identificó un sujeto atípico con niveles elevados de voriconazol. Esta contraindicada la coadministración del voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y más, dos veces al día). Debe evitarse la administración del voriconazol junto con dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que una evaluación del riesgo/beneficio del paciente justifique el uso de voriconazol (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Carbamazepina y fenobarbital (potentes inductores del CYP450): aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina o fenobarbital disminuyan significativamente.



LAFEDAR

las concentraciones plasmáticas de voriconazol. La administración de voriconazol con carbamazepina y fenobarbital está contraindicada.

Cimetidina (inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico): la administración de cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó la C_{max} y el AUC_t de voriconazol en un 18% y 23%, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.

Ranitidina (aumenta el pH gástrico): la administración de ranitidina (150 mg dos veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la C_{max} y el AUC_t de voriconazol.

Antibióticos macrólidos: La administración de eritromicina (inhibidor del CYP3A4, 1 g dos veces al día) y azitromicina (500 mg una vez al día) no tuvo efectos significativos sobre la C_{max} y el AUC_t de voriconazol.

Hierba de San Juan (inductor del CYP450; inductor de la gp-P): En un ensayo clínico en voluntarios sanos, se observó que la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) producía un corto efecto inhibitorio inicial, seguido de una inducción del metabolismo de voriconazol. Después de 15 días de tratamiento con la hierba de San Juan (300 mg tres veces al día), los niveles plasmáticos tras una dosis única de 400 mg de voriconazol disminuyeron en un 40-60%. Por tanto, está contraindicado el uso concomitante de voriconazol con la Hierba de San Juan.

Efectos de Voriconazol sobre otros medicamentos

Voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Por lo tanto, es posible que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

El voriconazol debe ser administrado con precaución en los pacientes que estén recibiendo medicación concomitante que prolongue el intervalo QT. Cuando también exista la posibilidad de que el voriconazol aumente los niveles plasmáticos de sustancias metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (por ejemplo, ciertos antihistamínicos,



LAFEDAR

quinidina, cisapride, pimozida) está contraindicada la coadministración (ver debajo y CONTRAINDICACIONES).

Terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida y quinidina (sustratos del CYP3A4): Aunque no se han estudiado, la administración concomitante de voriconazol con terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina está contraindicada, puesto que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede producir una prolongación del intervalo QTc y la aparición ocasional de *torsades de pointés*. Ver CONTRAINDICACIONES.

Sirolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol incremento la Cmax y el AUCt de sirolimus (dosis única de 2 mg) en un 556% y 1014%, respectivamente. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus. Ver CONTRAINDICACIONES.

Alcaloides ergotámicos (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de alcaloides ergotámicos (ergotamina y dihidroergotamina) y provocar ergotismo. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y alcaloides ergotámicos. Ver CONTRAINDICACIONES.

Ciclosporina (sustrato del CYP3A4): En pacientes receptores de trasplante renal estabilizados, el tratamiento con voriconazol aumentó la Cmax y el AUCt de ciclosporina al menos en un 13% y 70%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tratamiento con ciclosporina, se recomienda disminuir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorear cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina. Se han asociado niveles altos de ciclosporina con nefrotoxicidad. *Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y aumentarse la dosis según sea necesario.*

Metadona (sustrato del CYP3A4): La coadministración de voriconazol (400 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 200 mg dos veces al día durante cuatro días) en sujetos



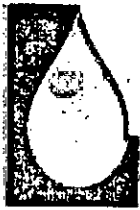
LAFEDAR

que recibieron una dosis de mantenimiento de metadona (32-100 mg una vez al día) aumentó la C_{max} y el AUC_t de la R-metadona farmacológicamente activa un 31% y 47% respectivamente, mientras que la C_{max} y el AUC del enantiómero-S incrementaron en administración concomitante de metadona resultaron comparables a los niveles de voriconazol (datos históricos) en sujetos sanos sin ninguna medicación concomitante. Se recomienda un monitoreo frecuente durante la administración concomitante de las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con el aumento de las concentraciones plasmáticas de metadona, incluyendo la prolongación del QTc. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.

Opiáceos de acción corta (sustrato de CYP3A4): La administración en estado estable del voriconazol oral, aumento la AUC_t de una dosis única de alfentanil 6 veces más. Cuando se coadministran con voriconazol, se debe considerar la reducción de la dosis del alfentanil y otros opiáceos de acción corta similares en estructura al alfentanil y metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, fentanilo y sulfentanil).

Fentanilo (sustrato del CYP3A4): En un estudio independiente publicado, el uso concomitante de voriconazol (400 mg cada 12 horas el Día 1, seguido de 200 mg cada 12 horas el Día 2) con una dosis única de fentanilo por vía intravenosa (5 µg/kg) resultó en un incremento de la AUC 0- de fentanilo del orden de 1,34 veces (intervalo 1,12-1,60 veces). Cuando se administra voriconazol con fentanilo, se recomienda realizar un monitoreo intenso y frecuente de los pacientes para deoression respiratoria y para otros eventos adversos asociados a fentanilo, y se debe reducir la dosis de fentanilo si es necesario.

Opiáceos de acción prolongada (sustrato del CYP3A4): En un estudio independiente publicado, la administración concomitante de dosis múltiples de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas el Día 1, seguido de 5 dosis de 200 mg cada 12 horas los Días 2 a 4) con una dosis única oral de 10 mg de oxicodona el Día 3, resultó en un incremento de la C_{max} media y del AUC 0- de oxicodona del orden de 1,7 veces (intervalo 1,4 a 2,2 veces) y de 3,6 veces (intervalo 2,7 a 5,6 veces), respectivamente. La vía media de eliminación de oxicodona también se incrementó en 2,0 veces (intervalo 1,4 a 2,5 veces).



LAFEDAR

Podría ser necesaria una reducción de la dosis de oxycodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo hidrocodona) durante el tratamiento con voriconazol para evitar efectos adversos relacionados con opiáceos. Se recomienda realizar un monitoreo intenso y frecuente de los eventos adversos asociados con oxycodona y otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por la vía del CYP3A4.

Tacrolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la C_{max} y el AUC_t (área bajo la curva de concentración frente al tiempo hasta la última determinación cuantificable) de tacrolimus (0,1 mg/kg en dosis única) en un 117% y 221% respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tacrolimus, se recomienda disminuir a la tercera parte la dosis original de tacrolimus y monitorear cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben monitorearse cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus y aumentarse la dosis según sea necesario.

Anticoagulantes orales

Warfarina (sustrato CYP2C9): La administración concomitante de voriconazol (300 mg dos veces al día) con warfarina (30 mg en dosis única) aumentó el tiempo máximo de protrombina en un 93%. Se recomienda controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina si se administran concomitantemente warfarina y voriconazol.

Otros anticoagulantes orales por ejemplo: fenprocumon, acenocumarol (sustratos del CYP2C9, CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes tipo cumarínico y, por lo tanto, pueden causar un incremento en el tiempo de protrombina. En pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarínico simultáneamente con voriconazol deberá controlarse cuidadosamente el tiempo de protrombina a intervalos cortos y ajustar la dosis del anticoagulante de acuerdo a éste.

Sulfonilureas (sustratos del CYP2C9): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede



LAFEDAR

aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (por ejemplo: tolbutamida, glibizida y gliburida) y producir, por lo tanto, hipoglucemia. Durante la administración concomitante con estos fármacos se recomienda un control estrecho de la glucemia.

Estatinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha comprobado que voriconazol inhibe el metabolismo de lovastatina *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de las estatinas que se metabolizan por el CYP3A4. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de estatinas durante la administración concomitante. Se han asociado concentraciones elevadas de estatinas con rabdomiólisis.

Benzodiazepinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha observado que voriconazol inhibe el metabolismo de midazolam *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de benzodiazepinas que sean metabolizadas por el CYP3A4 (midazolam y triazolam) y prolongue el efecto sedante. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de las benzodiazepinas durante la administración concomitante.

Alcaloides de la vinca (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad.

Prednisolona (sustrato CYP3A4): Voriconazol aumentó la C_{max} y el AUC_t de prednisolona (dosis única de 60 mg) alrededor de un 11% y 34%, respectivamente. No se recomienda realizar ajuste de dosis.

Digoxina (transporte mediado por la P-glicoproteína): Voriconazol no tuvo ningún efecto significativo sobre la C_{max} y el AUC_t de digoxina (0,25 mg una vez al día).

Ácido micofenólico (sustrato de la UDP-glucoronil transferasa): Voriconazol no tuvo efecto sobre la C_{max} y el AUC_t del ácido micofenólico (dosis única de 1 g).



LAFEDAR

AINEs (sustratos del CYP2C9): Voriconazol aumentó la Cmax y el AUC de ibuprofeno (dosis única de 400 mg) en un 20% y en un 100%, respectivamente. Voriconazol aumentó la Cmax y el AUC de diclofenac (dosis única de 50 mg) en un 114% y un 78%, respectivamente. Se recomienda monitorear los eventos adversos y la toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.

Interacciones bidireccionales

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante con voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

La administración de fenitoína (300 mg una vez al día) disminuyó la Cmax y el AUCt de voriconazol en un 49% y 69%, respectivamente. La administración de voriconazol (400 mg dos veces al día, ver POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION) aumentó la Cmax y el AUCt de fenitoína (300 mg una vez al día) alrededor de un 67% y un 81%, respectivamente. Se recomienda realizar un control cuidadoso de las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se administre junto con voriconazol.

Se puede administrar fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día o de 200 mg a 400 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg administrados por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg). Ver POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION).

Rifabutina (potente inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la Cmax y el AUCt de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día en un 69% y un 78%, respectivamente. Durante la administración concomitante con rifabutina, la Cmax y el AUCt de voriconazol a la dosis de 350 mg dos veces al día fueron un 96% y un 68% respecto a los niveles alcanzados cuando se administró solo a la dosis de 200 mg dos veces al día. La Cmax y el AUCt de voriconazol a la dosis de 400 mg dos veces al día fueron un 104% y un 87% más altos, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos con la administración aislada de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día. Voriconazol a una dosis de 400 mg



LAFEDAR

dos veces al día incrementó la C_{max} y el AUC_t de rifabutina con un 195% y un 331%, respectivamente.

Si la administración concomitante de rifabutina y voriconazol está justificada, la dosis de mantenimiento de voriconazol se puede incrementar a 5 mg/kg por vía intravenosa, dos veces al día, o de 200 mg a 350 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral, dos veces al día en pacientes con peso inferior a 40 kg) (ver POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION). Se recomienda controlar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los eventos adversos a rifabutina (por ejemplo *uvefítis*) cuando se administra concomitantemente rifabutina con voriconazol.

Omeprazol (inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4): La administración de omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la C_{max} y el AUC_t de voriconazol en un 15% y un 41%, respectivamente. No se recomienda el ajuste de dosis de voriconazol.

La administración de voriconazol aumento la C_{max} y el AUC_t de omeprazol en un 116% y 280%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en pacientes que ya reciben omeprazol, se recomienda reducir a la mitad la dosis de omeprazol.

Voriconazol también puede inhibir el metabolismo de otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19.

Anticonceptivos orales: La coadministración de voriconazol con un anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 0,035 mg de etinilestradiol; una vez al día) en mujeres sanas provocó incrementos de la C_{max} y el AUC_t del etinilestradiol (36% y 61%, respectivamente) y de la noretisterona (15% y 53%, respectivamente). La C_{max} y el AUC_t del voriconazol aumentaron en un 14% y 46%, respectivamente. Se espera que los niveles de voriconazol vuelvan a los valores basales durante la semana en la que no se administra el anticonceptivo. Como la relación entre la noretisterona y etinilestradiol permaneció similar durante la interacción con el voriconazol, su actividad de anticoncepción probablemente no estaría afectada. Aunque no se observó aumento de la incidencia de eventos adversos relacionados con la hormona durante el ensayo clínico de interacciones, los niveles más altos de estrógeno y progestágeno podrían producir principalmente náuseas y alteraciones menstruales. No se han estudiado otros anticonceptivos orales que contengan dosis diferentes a las de 1 mg de noretisterona y



LAFEDAR

0,035 mg de etinilestradiol.

Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La administración concomitante de voriconazol por vía oral (400 mg cada 12 horas durante el Día 1, seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol oral (400 mg el Día 1, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 sujetos varones sanos resultó en un incremento en la C_{max} y el AUC_t de voriconazol, en una media del 57 % (IC 9%; 20%, 107%) y del 79% (IC 90%; 40%, 128%), respectivamente. No se ha establecido que reducción de dosis/frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorear los eventos adversos asociados a voriconazol cuando se utiliza voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol.

Indinavir (sustrato e inhibidor del CYP3A4): La administración de indinavir (800 mg tres veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la C_{max}, C_{min} y el AUC_t de voriconazol. La administración de voriconazol no tuvo efectos significativos sobre la C_{max} y el AUC_t de indinavir (800 mg tres veces al día).

Efavirenz (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido; inductor del CYP450; sustrato e inhibidor del CYP3A4): Dosis de efavirenz de 400 mg una vez al día o superiores y dosis estándar de voriconazol no deben ser coadministradas. Una vez alcanzado el estado estable en sujetos sanos (400 mg de efavirenz por vía oral una vez al día administrado concomitantemente con 200 mg de voriconazol dos veces al día), efavirenz disminuyó la C_{max} en estado estable y el AUC_t de voriconazol en un promedio de 61% y 77%, respectivamente. En el mismo estudio, voriconazol, una vez alcanzado el estado estable en sujetos sanos, aumentó la C_{max} en estado estable y el AUC_t de efavirenz en un promedio de 38% y 44%, respectivamente.

En un estudio independiente en voluntarios sanos, con dosis de 300 mg de voriconazol dos veces al día en combinación con dosis bajas de efavirenz (300mg una vez al día) no se alcanzó una exposición suficiente a voriconazol.

Tras la administración de 400 mg de voriconazol dos veces al día con 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día, en voluntarios sanos, el AUC_t de voriconazol disminuyó en un 7%, y la C_{max} se incrementó en un 23%, en comparación con los



LAFEDAR

valores alcanzados cuando se administra 200 mg de voriconazol dos veces al día sin efavirenz. (El AUCt de efavirenz aumentó en un 17% y la Cmax fue equivalente en comparación con los valores alcanzados tras la administración de 600 mg de efavirenz una vez al día sin voriconazol). Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

Cuando el voriconazol es coadministrado junto con efavirenz, la dosis de mantenimiento del voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe disminuirse en un 50%, por ejemplo, a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, se restaurará la dosis inicial de efavirenz. Ver POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Otros inhibidores de la proteasa del VIH (inhibidores del CYP3A4): Estudios *in vitro* sugieren que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo: saquinavir, amprenavir y nelfinavir). Los estudios *in vitro* también demuestran que los inhibidores de la proteasa del VIH pueden inhibir el metabolismo del voriconazol. Sin embargo, los resultados de la combinación de voriconazol con otros inhibidores de la proteasa del VIH pueden no ser predecibles en humanos solo a partir de los estudios *in vitro*.

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia durante la administración concomitante de voriconazol e inhibidores de la proteasa del VIH.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) (sustratos e inhibidores del CYP3A4, o inductores del CYP450): Estudios *in vitro* demuestran que delavirdina puede inhibir el metabolismo de voriconazol. Aunque voriconazol inhibe el metabolismo de efavirenz. La administración de voriconazol puede también inhibir el metabolismo de los ITINN, además de efavirenz. Debe controlarse cuidadosamente a los pacientes durante la administración concomitante de voriconazol e ITINN por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se basa en una base de datos de



LAFEDAR

seguridad integrada por más de 2000 sujetos (de ellos 1603 pacientes en ensayos terapéuticos y 270 en ensayos clínicos de profilaxis). Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

La duración del tratamiento con voriconazol fue superior a 12 semanas en 705 pacientes y superior a 6 meses en 164 pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron discapacidad visual, fiebre, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, edema periférico, pruebas de función hepática anormal, dificultad respiratoria y dolor abdominal.

La intensidad de las reacciones adversas fue generalmente de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o género.

Listado de reacciones adversas

En la siguiente tabla, dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, se enumeran todas las reacciones adversas con una relación causal con el tratamiento, clasificadas por órgano del sistema y por frecuencia.

Las categorías de frecuencia son expresadas como:

- Muy frecuente $\geq 1/10$,
- Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$,
- Infrecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$,
- Raros $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$,
- Muy raros $< 1/100000$,
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos obtenidos).

Eventos adversos comunicados en sujetos recibiendo voriconazol.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuente	Infrecuente	Raros	No conocidos
Infecciones e Infestaciones		Sinusitis	Colitis pseudo-membranosa		



LAFEDAR

Neoplasmas benignas, malignas y no específicas (incluye quistes y pólipos)					Carcinoma de células escamosas*
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Agranulocitosis ¹ , Panцитopenia, Trombocitopenia ² , Leucopenia, Anemia (incluye macrocítica, microcítica, normocítica, megaloblástica, aplasia)	Insuficiencia de médula ósea, Linfadenopatía, Eosinofilia	Coagulación intravascular diseminada	
Trastorno del sistema inmune			Hipersensibilidad	Reacción anafilactoide	
Trastornos endócrinos			Insuficiencia adrenal, Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema periférico	Hipoglucemia, Hipopotasemia, Hiponatremia			
Desórdenes psiquiátricos		Depresión, Alucinaciones, Ansiedad, Insomnio, Agitación, Estado confusional			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsión, Síncope, Temblores, Hipertonía ³ , Parestesia, Somnolencia,	Edema cerebral, Encefalopatía ⁴ , Trastorno extrapiramidal ⁵ , Neuropatía	Encefalopatía hepática, Síndrome de Guillain-Barré, Nistagmo	



LAFEDAR

		Mareos	periférica, Ataxia, Hipoestesia, Disgeusia		
Trastornos Oculares	Alteración de la visión ⁶	Hemorragia de la retina	Trastorno del nervio óptico ⁷ , Papiledema ⁸ , Crisis oculogira, Diplopia, Escleritis, Blefaritis	Atrofia óptica, Opacidad corneal	
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacúsia, Vértigo, Tinnitus		
Trastornos cardíacos		Arritmia supraventricular, Taquicardia, Bradicardia	Fibrilación ventricular, Extrasístoles ventriculares, Taquicardia ventricular, Electrocardiograma QT prolongado, Taquicardia supraventricular	<i>Torsades de Pointes</i> , Bloqueo AV completo, Bloqueo de rama, Arritmia nodal	
Trastornos vasculares		Hipotensión, Flebitis	Tromboflebitis, Linfangitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad respiratoria ⁹	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Edema pulmonar			
Trastornos gastro-intestinales	Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Diarrea	Dispepsia, Estreñimiento, Queilitis, Gingivitis	Gastroenteritis, Peritonitis, Pancreatitis, Duodenitis, Glositis, Lengua Hinchada		
Trastornos hepatobiliares	Prueba anormal de función	Ictericia, Ictericia colestática, Hepatitis ¹⁰	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia,		



LAFEDAR

	hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma glutamil trans- peptidasa (GGT), Lactato deshidrogenasa (LDH), Bilirrubina)		Colecistitis, Colelitiasis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Dermatitis exfoliativa, Erupción maculopapular, Prurito, Alopecia, Eritema	Síndrome de Stevens-Johnson, Fototoxicidad, Púrpura, Urticaria, Dermatitis alérgica, Erupción papular, Erupción macular, Eczema	Necrólisis epidémica tóxica, Angioedema, Pseudoporfiria, Eritema multiforme, Erupción medicamentosa fija	Lupus eritematoso cutáneo**
Trastornos musculo- esqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	Artritis		Pericostitis*
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal aguda, Hematuria	Necrosis tubular renal, Nefritis, Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Dolor torácico, Edema facial, Escalofríos, Astenia	Enfermedad de tipo gripal, Reacción en el lugar de inyección		
Investigaciones		Niveles	Niveles		



LAFEDAR

complementarias		aumentados de creatinina en sangre	aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre		
-----------------	--	------------------------------------	--	--	--

*Efectos adversos observados post-comercialización.

- 1 Incluye neutropenia y neutropenia febril.
 - 2 Incluye púrpura inmune trombocitopénica.
 - 3 Incluye tétano y rigidez nuchal.
 - 4 Incluye encefalopatía isquémica-hipotóxica y encefalopatía metabólica.
 - 5 Incluye acatisia y parkinsonismo.
 - 6 Ver párrafo "Alteraciones Visuales".
 - 7 Neuritis óptica prolongada se ha observado en post-mercado.
 - 8 Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.
 - 9 Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
 - 10 Incluye lesiones hepáticas inducidas por drogas, hepatitis tóxica, lesiones hepatocelulares y hepatotoxicidad.
 - 11 Incluye edema periorbital, edema en labios y edema en la boca.
- ** Efecto adverso identificado durante el uso post-autorización.

Alteraciones visuales

En los estudios clínicos, las alteraciones visuales con voriconazol (incluyendo visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, trastorno ocular, visión halo, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, flotadores vítreos y xantopsia) fueron muy frecuentes. Estos trastornos visuales fueron transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hubo evidencias de atenuación con la administración repetida del voriconazol. Los trastornos visuales fueron generalmente leves, raramente obligaron al abandono del tratamiento y no se asociaron con secuelas a largo plazo. Los trastornos visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.



LAFEDAR

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el lugar de acción sea en la retina. En un estudio con voluntarios sanos en el que se investigaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.

Se han notificado eventos adversos visuales prolongados después de la comercialización. Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones fueron de intensidad leve a moderada. Algunos pacientes han presentado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (poco frecuente), necrólisis epidérmica tóxica (raro) y eritema multiforme (raro) durante el tratamiento con voriconazol.

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con voriconazol si las lesiones progresan.

Se han registrado reacciones de fotosensibilidad especialmente durante tratamientos prolongados. Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel en los pacientes tratados con voriconazol durante largos periodos de tiempo, el mecanismo no se ha establecido. Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Pruebas de función hepática

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global de transaminasas, aumento $> 3xVN$ (no siendo un evento adverso necesariamente), y fue del 18,0% (319/1768) en adultos y 25,8% (73/283) en los sujetos pediátricos tratados con voriconazol, en un grupo combinado de uso terapéutico y profiláctico. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. En la mayoría de los casos se resolvieron durante el tratamiento con o sin ajuste de dosis,



LAFEDAR

siendo necesaria, en algunos casos, la suspensión del tratamiento.

En pacientes con otros trastornos subyacentes graves se ha asociado voriconazol a casos poco frecuentes de toxicidad hepática grave, incluyendo ictericia y casos ocasionales de hepatitis y fallo hepático letales.

Profilaxis

En un ensayo abierto, comparativo, multicéntrico, que comparó voriconazol e itraconazol como profilaxis primaria en adultos y adolescentes receptores de TCMH alogénicos sin IFI probada o probable previa, se notificó la suspensión permanente del tratamiento con voriconazol debido a acontecimientos adversos en el 39,3% de los sujetos, frente al 39,6% de los sujetos tratados con itraconazol. Los acontecimientos adversos hepáticos emergentes durante el tratamiento, provocaron la suspensión permanente de la medicación del estudio en 50 sujetos (21,4%) tratados con voriconazol y en 18 sujetos (7,1%) tratados con itraconazol.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Durante la perfusión de la presentación intravenosa de voriconazol en individuos sanos, han tenido lugar reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, desmayo, náuseas, prurito y erupción. Los síntomas aparecían inmediatamente tras el inicio de la perfusión. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Uso pediátrico

Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 288 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad (169) y entre 12 a <18 años de edad que recibieron voriconazol como uso profiláctico, y en uso terapéutico, durante estudios clínicos. La seguridad de voriconazol se ha investigado en 158 pacientes pediátricos adicionales, entre 2 a <12 años de edad, en programas de uso compasivo. En general, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. Sin embargo, se han reportado en estudios clínicos como efecto adverso frecuente, una mayor tendencia al aumento de enzimas hepáticas en pacientes pediátricos en comparación con adultos (14,2% de las transaminasas aumentadas en pacientes pediátricos, en comparación con 5,3% en



LAFEDAR

adultos). Los datos de la experiencia post-comercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas (especialmente eritema) en la población pediátrica en comparación con los adultos. En 22 pacientes menores a 2 años de edad que recibieron voriconazol en un programa de uso compasivo, se notificaron los siguientes eventos adversos (para los que no se pudo excluir relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), bilirrubinemia (1), elevación de enzimas hepáticas (1), rash (1) y papiledema (1).

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se comunicó un único evento adverso de fotofobia de 10 minutos de duración.

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

Voriconazol es hemodializado con un clearance de 121 ml/min. El excipiente intravenoso, ESBCD, es hemodializado con un clearance de 55 ml/min. En caso de sobredosis la hemodiálisis puede contribuir a la eliminación de voriconazol y de ESBCD del organismo.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 ó (011) 4962-2247
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777

PRESENTACIONES

VORINAZOL LAFEDAR polvo liofilizado para solución inyectable: estuche conteniendo 1 frasco ampolla y caja conteniendo 100 unidades, siendo esta última de uso hospitalario exclusivo.



LAFEDAR

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Este es un liofilizado estéril sin conservantes, de dosis única. Una vez reconstituido debe utilizarse inmediatamente, de lo contrario debe mantenerse refrigerado (entre 2 y 8°C) por un periodo no mayor a 24 horas (a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas, controladas y validadas).

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida por un periodo no mayor a 24 horas, cuando se conserva refrigerado entre 2 y 8°C.

La solución reconstituida puede diluirse con:

Solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) para infusión.

Solución Ringer lactato para infusión intravenosa.

Solución de glucosa al 5% y Ringer lactato para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% con cloruro de sodio al 0,45% para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% con 20 mEq de cloruro de potasio para infusión intravenosa.

Solución de cloruro de sodio al 0,45% para infusión intravenosa.

Solución de glucosa al 5% con cloruro de sodio al 0,9% para infusión intravenosa.

Se desconoce la compatibilidad de voriconazol con otros diluyentes distintos a los descritos anteriormente o en incompatibilidades.

Una vez diluida la solución concentrada, con cualquiera de los solventes antes mencionados, debe administrarse inmediatamente.

Este medicamento NO contiene lactosa.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



LAFEDAR

Fecha de la última revisión:/...../.....

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disposición N°:

Elaborado y fraccionado por: Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Bogotá 3925, Ciudad Autónoma de Bs. As., República Argentina.

Acondicionado en: LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Ente Ríos.

Director Técnico: Gustavo O. Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas.



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

8 de Julio de 2020

DISPOSICIÓN N° 4815

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

CERTIFICADO N° 59237

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000224-19-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troqueles

VORICONAZOL 200 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

66178

VORICONAZOL 50 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

66177

VORICONAZOL 200 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

66179



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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 665
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 08 DE JULIO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 4815

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59237

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

Razón Social: LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.)

N° de Legajo de la empresa: 7161

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VORINAZOL LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): VORICONAZOL

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

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

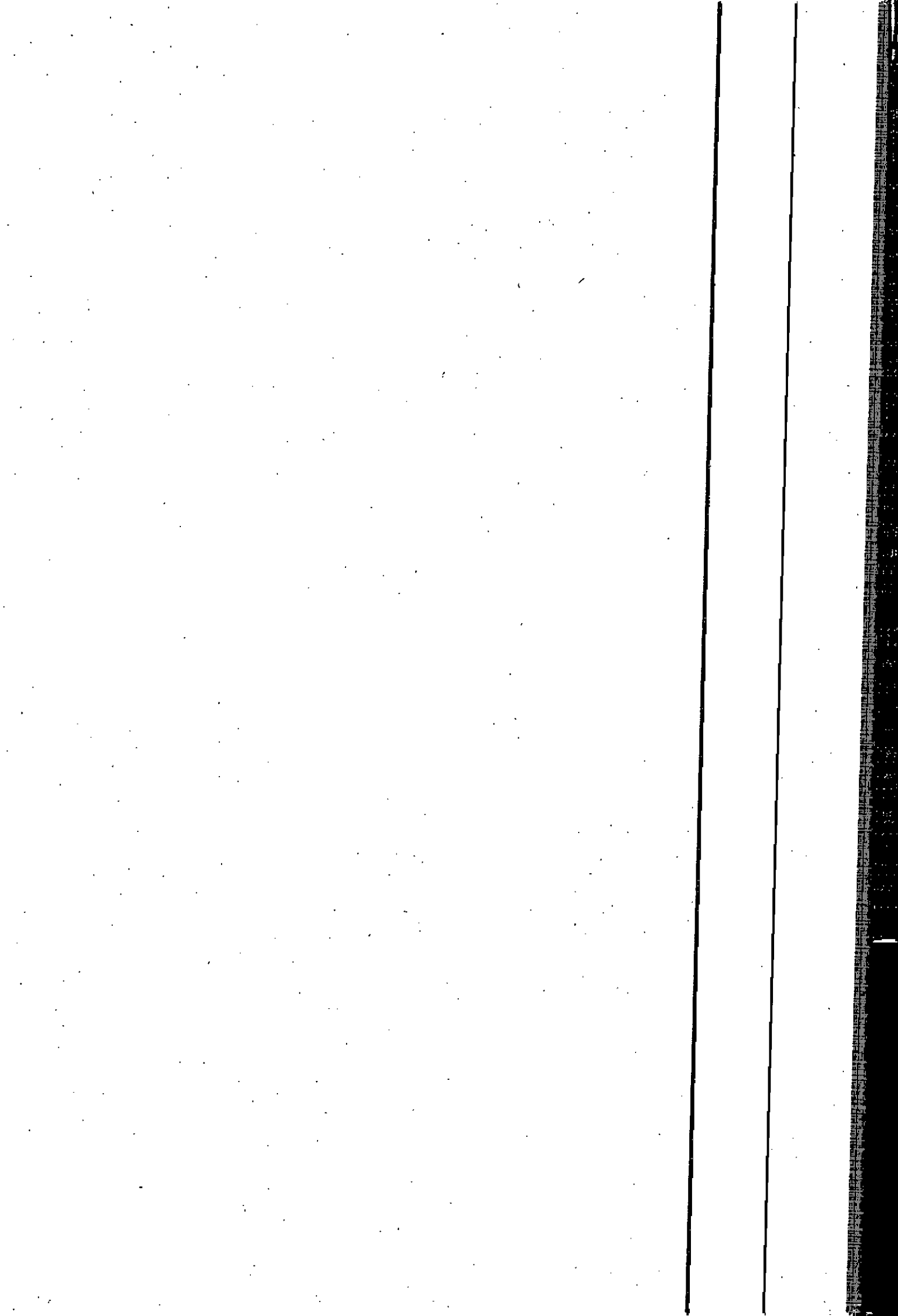
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 555
(C1064AAD), CABA





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
VORICONAZOL 200 mg

Excipiente (s)
ETER SULFOBUTILICO DE BETA CICLODEXTRINA SODICA 3200 mg

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 Y 100 FRASCO AMPOLLA DE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, MAS PROSPECTO

Presentaciones: 1, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C. ESTE ES UN LIOFILIZADO ESTÉRIL SIN CONSERVANTES, DE DOSIS ÚNICA.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HS

Forma de conservación, desde: 2° C Hasta: 8° C

Otras condiciones de conservación: SE HA DEMOSTRADO ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DE LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA CUANDO SE REALIZA EN CONDICIONES ASÉPTICAS, CONTROLADAS Y VALIDADAS, POR UN PERÍODO NO MAYOR A 24 HS REFRIGERADO ENTRE 2 Y 8°C. DE LO CONTRARIO DEBE UTILIZARSE

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
(C1084AAC), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

INMEDIATAMENTE.

LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA PUEDE DILUIRSE CON: SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 9 MG/ML(AL 0,9%)PARA INFUSIÓN, SOLUCIÓN RINGER LACTATO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, SOLUCIÓN DE GLUCOSA AL 5%, SOLUCIÓN GLUCOSADA AL 5% CON CLORURO DE SODIO AL 0,45% PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, SOLUCIÓN GLUCOSADA AL 5% PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA.

SOLUCIÓN GLUCOSADA AL 5% CON 20 MEQ DE CLORURO DE POTASIO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO AL 0,45% PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, SOLUCIÓN DE GLUCOSA AL 5% CON CLORURO DE SODIO AL 0,9% PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA.

SE DESCONOCE LA COMPATIBILIDAD DE VORICONAZOL CON OTROS DILUYENTES DISTINTOS A LOS DESCRIPTOS ANTERIORMENTE.

UNA VEZ DILUIDA LA SOLUCION CONCENTRADA DEBE ADMINISTRARSE INMEDIATAMENTE.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J02AC03

Acción terapéutica: Antimicótico

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Voriconazol es un antimicótico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de 2 años de edad o mayores, para: • Tratamiento de aspergilosis invasiva. • Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos. • Tratamiento de infecciones por *Cándida*: infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas. • Tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. Y *Fusarium* spp. • Tratamiento de candidiasis esofágica. Voriconazol se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas que impliquen una posible amenaza para la vida. Voriconazol también se utiliza para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 259
(C1064AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.	2670/18	BOGOTA 3925	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.	2670/18	BOGOTA 3925	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13 Y6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANÁ - ENTRE RÍOS	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: VORINAZOL LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): VORICONAZOL

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

VORICONAZOL 50 mg

Excipiente (s)

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
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 859
(C1054AAC), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

ALMIDON PREGELATINIZADO 21 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 7,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 7,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO CSP 150 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 2,31 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,1 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,34 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL/PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO, MAS PROSPECTO

Presentaciones: 30, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J02AC03

Acción terapéutica: Antimicótico

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
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C2084AAC), CABA

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Voriconazol es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro, indicado para los siguientes tratamientos: • Aspergilosis invasiva. • Candidemia en pacientes no neutropénicos. • Infecciones por Candida: infecciones cutáneas generalizadas, abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas (ver ACCION FARMACOLOGICA). • Candidiasis esofágica. • Infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp. Voriconazol se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas que impliquen una posible amenaza para la vida. Voriconazol se utiliza para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13 y6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13 y6943/13	VALENTIN TORRA	PARANA - ENTRE RÍOS	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13 y6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPUBLICA ARGENTINA

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
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 565
(C1054AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Nombre comercial: VORINAZOL LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): VORICONAZOL

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

VORICONAZOL 200 mg

Excipiente (s)

ALMIDON PREGELATINIZADO 84 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SÓDICA 30 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 30 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO CSP 600 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 9,23 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,42 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 1,35 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL/PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO, MAS PROSPECTO

Presentaciones: 30, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A

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 865
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Nombre comercial: VORINAZOL LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): VORICONAZOL

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
VORICONAZOL 200 mg

Excipiente (s)
ALMIDON PRÉGELATINIZADO 84 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 30 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 30 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO CSP 600 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 9,23 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,42 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 1,35 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL/PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO, MAS PROSPECTO

Presentaciones: 30, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A

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 669
(C1064AAC), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J02AC03

Acción terapéutica: Antimicótico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Voriconazol es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro, indicado para los siguientes tratamientos: • Aspergilosis invasiva. • Candidemia en pacientes no neutropénicos. • Infecciones por Candida: infecciones cutáneas generalizadas, abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas (ver ACCION FARMACOLOGICA). • Candidiasis esofágica. • Infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp. Voriconazol se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas que impliquen una posible amenaza para la vida. Voriconazol se utiliza para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13 y6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

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
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 565
(C1064AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13 y6943/13	VALENTIN TORRA	PARANA - ENTRE RÍOS	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13 y6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000224-19-8



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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 569
(C1064AAD), CABA