



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación e  
Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7637

BUENOS AIRES, 02 DIC 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-025245-07-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),  
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

U



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación e  
Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7637

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

**DISPOSICIÓN Nº 7637**

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PERMANUREK y nombre/s genérico/s VORICONAZOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

57



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación e  
Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7637

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-025245-07-5

DISPOSICIÓN N°: 7637

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**7 6 3 7**

Nombre comercial: PERMANUREK

Nombre/s genérico/s: VORICONAZOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CHIVILCOY 304 ESQ. BOGOTA 3921/25, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y URUGUAY 363, VILLA MARTELLI, PROV. DE BUENOS AIRES (ESTUCHADO EN ENVASES UNITARIOS Y HOSPITALARIOS).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYEC .

Nombre Comercial: PERMANUREK INYECTABLE 200 MG.

Clasificación ATC: J02AC.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE ASPERGILOSIS INVASIVA. TRATAMIENTO DE CANDIDEMIA EN PACIENTES NO NEUTROPENICOS Y EN LAS SIGUIENTES INFECCIONES POR CANDIDA: INFECCIONES CUTANEAS GENERALIZADAS E INFECCIONES ABDOMINALES, RENALES, DE LA PARED DE

Handwritten marks: a checkmark and a signature.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación e  
Institutos  
A.N.M.A.T.

7637

LA VEJIGA Y DE HERIDAS. TRATAMIENTO DE INFECCIONES FUNGICAS GRAVES POR SCEDOSPORIUM SPP. Y FUSARIUM SPP. TRATAMIENTO DE CANDIDIASIS ESOFÁGICA. ESTE PRODUCTO SE DEBE ADMINISTRAR PRINCIPALMENTE A PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS CON INFECCIONES PROGRESIVAS CON POSIBLE AMENAZA PARA LA VIDA.

Concentración/es: 200 MG de VORICONAZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VORICONAZOL 200 MG.

Excipientes: ETER SULFOBUTILICO DE BETA CICLODEXTRINA SODICA 3.2 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: ENVASES POR 1 y 25 FRASCO AMPOLLA.


Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 1 y 25 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 7637

  
Dr. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

**7 6 3 7**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

7637



PROYECTO DE RÓTULO

**PERMANUREK INYECTABLE 200 mg**  
**VORICONAZOL 200 mg**  
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

VENTA BAJO RECETA  
Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada vial contiene:

Voriconazol 200 mg

Eter sulfobutilico de  $\beta$ -ciclodextrina sódica (ESBCD) 3,200 mg

Presentación: Estuche conteniendo 1 vial o 25 viales

Dosis: ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y  
VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Directora Técnica: Valeria Iwanow – Farmacéutica

PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A.

Combate de los Pozos 336 – C.A.B.A.

Elaborado en: Chivilcoy 304 y Bogotá 3921/25 – C.A.B.A.; Uruguay 363 – Villa Martelli, Pcia. Bs As

Lote

Vencimiento



PROYECTO DE PROSPECTO

7637



**PERMANUREK INYECTABLE 200 mg**  
**VORICONAZOL 200 mg**  
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada vial contiene:

Voriconazol 200 mg

Eter sulfobutílico de  $\beta$ -ciclodextrina sódica (ESBCD) 3,200 mg

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

PERMANUREK, Voriconazol, es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro con las indicaciones siguientes:

Tratamiento de aspergilosis invasiva.

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 (ver Propiedades Farmacológicas, Microbiología y Experiencia clínica).

Tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.

Tratamiento de candidiasis esofágica.

PERMANUREK se debe administrar principalmente a pacientes inmunodeprimidos con infecciones progresivas con posible amenaza para la vida.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: J02A C

Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos.

**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  $\alpha$ -esterol desmetilasa fúngica dependiente del citocromo P450, una enzima esencial en la biosíntesis del ergosterol.

Microbiología



Se ha demostrado eficacia clínica (con respuesta parcial o completa) 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 a menudo parcial o completa), incluyeron casos aislados producidos por *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *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. beigellii*.

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

Se ha demostrado actividad *in vitro* frente a los patógenos siguientes, si bien se desconoce el significado clínico: *Curvularia* spp., y *Sporothrix* spp.

Se han identificado muestras clínicas con sensibilidad disminuida a Voriconazol. Sin embargo, las concentraciones inhibitorias mínimas elevadas no siempre se correlacionaban con el fracaso clínico observándose éxito clínico en pacientes infectados con microorganismos resistentes a otros azoles. La correlación entre la actividad *in vitro* y el resultado clínico es difícil debido a la complejidad de los pacientes estudiados en los ensayos clínicos; no se han establecido todavía los puntos de corte de Voriconazol.

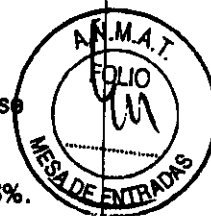
### Propiedades Farmacocinéticas

#### Características farmacocinéticas generales

La farmacocinética de Voriconazol ha sido descrita 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 es no 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 (AUC<sub>t</sub>). Cuando se administran las dosis de carga recomendadas, por vía intravenosa u oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas próximas al estado estable 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 del estado estable en el día 6 en la mayoría de los sujetos.

7637



### **Absorción**

Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) en 1-2 horas tras la administración. La biodisponibilidad absoluta de Voriconazol tras la administración oral se calcula que es del 96%. Cuando se administran dosis múltiples de Voriconazol con comidas ricas en grasas la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> se reducen en un 34% y 24%, respectivamente.

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 de citocromo P450 hepático CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de Voriconazol es alta.

Los estudios *in vivo* indicaron que CYP2C19 participa significativamente en el metabolismo de Voriconazol. Esta enzima muestra un polimorfismo genético. Por ejemplo, cabe esperar que el 15-20% de las poblaciones asiáticas sean metabolizadores lentos. En los pacientes de raza caucásica y negra, la prevalencia de metabolizadores lentos es del 3-5%. Los estudios realizados en sujetos sanos de raza caucásica y japoneses han demostrado que los metabolizadores lentos tienen, en promedio, una exposición a Voriconazol (AUC<sub>t</sub>) cuatro veces superior que los metabolizadores rápidos homocigóticos. Los sujetos metabolizadores rápidos heterocigóticos tienen en promedio 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 metabolito presenta una actividad antifúngica mínima que no contribuye a la eficacia global de Voriconazol.

### **Excreción**

Voriconazol se elimina mediante 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 radioactividad 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 radioactividad total se excreta en las primeras 96 horas tras la administración tanto oral como intravenosa.

La vida media terminal de Voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas con 200 mg (por vía oral). Debido a la farmacocinética no lineal, la vida media 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 2007 a 6302 ng/ml), respectivamente. En los estudios terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, mínima y máxima de Voriconazol y la eficacia. Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de los ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de Voriconazol y las alteraciones tanto de las pruebas de función hepática como de la visión.

#### **Farmacocinética en grupos especiales de pacientes**

##### **Ancianos**

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> de varones ancianos sanos (≥65 años) fueron un 61% y 86% superiores, respectivamente, que la de los varones jóvenes sanos (18-45 años). No se observaron diferencias significativas en la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> entre las mujeres ancianas sanas (≥65 años) y las mujeres jóvenes sanas (18-45 años).

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 y, por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en los ancianos.

##### **Niños**

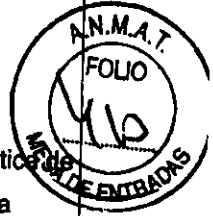
La dosis intravenosa recomendada en pacientes pediátricos se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos combinados procedentes de 82 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad que fueron evaluados en tres estudios farmacocinéticos (estudiando dosis únicas intravenosas de 3 y 4 mg/kg dos veces al día, 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 de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta 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 de 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 Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.



### Insuficiencia hepática

Tras una dosis oral única (200 mg), el AUC fue un 233% más alta en sujetos con cirrosis hepática leve a moderada (Child Pugh A y B) que en los sujetos con 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). Véanse las recomendaciones de posología y monitoreo en Posología y Modo de administración y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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 (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, Cardiovascular).

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

No se requiere la discontinuación de la nutrición parenteral total (NPT) cuando se prescribe con el Voriconazol, aunque es necesario que sea administrado a través de una vía/cánula separada (ver Incompatibilidades).

### Utilización en adultos

#### Aspergilosis invasiva e infecciones fúngicas graves por *Fusarium spp* y *Scedosporium apiospermum*

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de PERMANUREK intravenoso u oral para alcanzar concentraciones plasmáticas el Día 1 cercanas al estado estable.

En la tabla siguiente se proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

	Vía Intravenosa		Vía Oral	
		Pacientes con peso igual o superior a 40 kg	Pacientes con peso inferior a 40 kg	
<b>Dosis de carga</b>	6 mg/kg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)	400 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)	200 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)	
<b>Dosis de Mantenimiento (tras las primeras 24 horas)</b>	4 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día	



### Ajuste de dosis

Si los pacientes no pueden tolerar 4 mg/kg cada 12 horas, se reducirá la dosis de mantenimiento por vía intravenosa a un mínimo de 3 mg/kg cada 12 horas.

Se puede administrar rifabutina o fenitoína con Voriconazol si la dosis de mantenimiento de Voriconazol se aumenta a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento).

Se puede administrar 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 y Precauciones Especiales de Uso e Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento).

La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y micológica del paciente. La duración del tratamiento con la presentación intravenosa no debe ser superior a 6 meses.

### **Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por *Candida* en tejido profundo:**

Para el tratamiento de Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por *Candida* en tejido profundo, el régimen posológico recomendado es una dosis de ataque de 6 mg/kg administrada cada 12 hs durante las primeras 24 horas, seguida por una dosis de mantenimiento de 3-4 mg/kg administrada cada 12 hs o 200 mg administrados por vía oral cada 12 horas.

En los ensayos clínicos, los pacientes con candidemia recibieron 3 mg/kg cada 12 hs 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 a la gravedad y naturaleza de la infección.

Los pacientes deben ser tratados durante un mínimo de 14 días contados a partir de la remisión de los síntomas o del último cultivo positivo, lo que sea posterior.

### **Candidiasis esofágica**

Para el tratamiento de candidiasis esofágica se deben usar formas farmacéuticas orales de PERMANUREK.

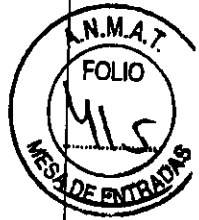
### **Utilización en ancianos**

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes ancianos.

### **Utilización en pacientes con insuficiencia renal**

En pacientes con alteración renal de moderada a grave (clearance de creatinina < 50 ml/min), se produce acumulación del excipiente de la forma intravenosa, ESBCD. Se deberá administrar Voriconazol por vía oral a estos pacientes, a menos que una valoración del riesgo-beneficio en estos pacientes justifique el uso de Voriconazol por vía intravenosa. Los niveles de creatinina sérica deberán ser cuidadosamente monitoreados en estos pacientes y, si se incrementaran, se deberá considerar el cambio al tratamiento con Voriconazol por vía oral.

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento 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.

#### Utilización en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática aguda, manifestada por un aumento de los valores de las pruebas de función hepática (ALAT, ASAT) (si bien, se recomienda un monitoreo continuado de las pruebas de la función hepática por si hubiera elevaciones posteriores).

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 PERMANUREK.

El uso de PERMANUREK no ha sido estudiado en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).

Se ha asociado PERMANUREK con elevaciones de las pruebas de la función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo 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).

#### Utilización en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con una edad inferior a 2 años (ver Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas). Por tanto, no se recomienda el uso de Voriconazol en niños menores de 2 años de edad.

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

#### Niños de 2 a >12 años

	Vía Intravenosa +	Vía Oral ++
Dosis de carga	No se recomienda dosis de carga ni por vía oral ni intravenosa	
Dosis de mantenimiento	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

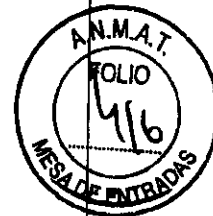
No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con insuficiencia hepática o renal (ver Reacciones Adversas y Propiedades Farmacocinéticas).

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 al 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 (ver Utilización en adultos).

#### Adolescentes (12 a 16 años de edad):

La dosificación deberá ser como la de los adultos.

637



### **Incompatibilidades**

No debe perfundirse PERMANUREK por la misma vía o cánula simultáneamente con otros productos intravenosos.

Cuando se completa la infusión de Voriconazol, la vía o cánula puede ser utilizada para la administración de otros productos intravenosos.

El suero de bicarbonato 4.2 % no es compatible con Voriconazol y no se recomienda su uso como diluyente. Se desconoce la compatibilidad con otras concentraciones.

### **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 Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). El Voriconazol no debe administrarse simultáneamente con algún producto hematológico ni con infusión de soluciones concentradas de electrolitos, aún si ambas infusiones están pasando por vías/cánulas separadas.

### **Nutrición parenteral total (NPT)**

No se requiere que la NPT sea discontinuada cuando es prescrita 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 diferente canal al usado para el Voriconazol.

No se debe mezclar este producto con ningún otro exceptuando los mencionados (ver Instrucciones de Uso y Manipulación).

### **Instrucciones de Uso y Manipulación**

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. Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para asegurar la dispensación de la cantidad exacta (19,0 ml) de agua 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 (ver más adelante) para obtener una solución final de PERMANUREK conteniendo 2-5 mg/ml.

La solución reconstituida puede diluirse con:

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

Solución de lactato de sodio para infusión intravenosa

Solución de glucosa al 5% y lactato sódico 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 PERMANUREK con otros diluyentes distintos a los descritos anteriormente o en Incompatibilidades.

### CONTRAINDICACIONES

PERMANUREK está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Voriconazol o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicada la administración concomitante de sustratos de CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina con Voriconazol ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de *torsades de pointes*.

Ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento.

Está contraindicada la administración concomitante de Voriconazol con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de Voriconazol de forma significativa. Ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento.

Está contraindicada la administración concomitante de alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo. Ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento.

Está contraindicada la administración concomitante de Voriconazol y sirolimus, ya que es probable que Voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa. Ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento.

Está contraindicada la administración concomitante de Voriconazol 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. Ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento, para dosis inferiores, ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

Está contraindicado el uso concomitante de Voriconazol con la hierba de San Juan (ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

#### Hipersensibilidad:

Se recomienda tener precaución al prescribir PERMANUREK a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos. Ver Reacciones Adversas.

#### Cardiovascular:

Se ha asociado prolongación del intervalo QT 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 cardiopática, 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 QT 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 QT

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 (ver Posología y Modo de Administración). Se ha realizado un estudio en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QT 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 mseg, considerando como de potencial relevancia clínica (ver Propiedades Farmacológicas, Propiedades Farmacodinámicas).

#### Reacciones relacionadas con la perfusión:

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

#### Toxicidad hepática:

En los ensayos clínicos se han comunicado casos infrecuentes de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con PERMANUREK (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 identificable. La disfunción hepática generalmente ha sido reversible tras la suspensión del tratamiento. Ver Reacciones Adversas.

#### Control de la función hepática:

Los pacientes al comienzo del tratamiento con Voriconazol y los pacientes que presenten alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con PERMANUREK deben ser controlados rutinariamente por si se desarrollara una alteración hepática más grave. El control del paciente deberá incluir una evaluación analítica de la función hepática (concretamente, pruebas de la función hepática y bilirrubina). Debe considerarse la suspensión del tratamiento con PERMANUREK si existen signos y síntomas clínicos compatibles con el desarrollo de una enfermedad hepática. El control de la función hepática debe realizarse tanto en adultos como en niños.

#### Eventos Adversos Visuales:

Han habido reportes post-comercialización de efectos adversos visuales prolongados, que incluyen visión borrosa, neuritis óptica y papiledema. Estos eventos ocurrieron principalmente en pacientes gravemente enfermos que presentaron condiciones subyacentes y/o tratamientos concomitantes que pudieron haber causado o contribuido a su aparición. Ver Reacciones Adversas.



Eventos adversos renales:

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con PERMANUREK. Los pacientes que están siendo tratados con Voriconazol suelen ser tratados al mismo tiempo con otras medicaciones nefrotóxicas y tienen patologías concurrentes que pueden ocasionar la disminución de la función renal. Ver Reacciones Adversas.

Control de la función 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:

Debe monitorizarse cuidadosamente la función pancreática durante el tratamiento con PERMANUREK en los pacientes con factores de riesgo de pancreatitis aguda [por ejemplo, quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT)], especialmente en niños. En estos casos, puede considerarse la monitorización de amilasa sérica y/o lipasa.

Reacciones dermatológicas:

Durante el tratamiento con PERMANUREK, algunos pacientes han presentado excepcionalmente reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson. Si los pacientes presentan una erupción cutánea, deben ser controlados cuidadosamente y si las lesiones progresan debe suspenderse el tratamiento con PERMANUREK. Además, se ha asociado el uso de PERMANUREK con reacciones cutáneas de fotosensibilidad especialmente durante tratamientos prolongados. Se recomienda que se informe a los pacientes para que eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento.

Uso en pediatría:

No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años. Ver Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas. Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Debería monitorizarse 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 malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de Voriconazol intravenoso.

Opiáceos de acción corta (sustrato de CYP3A4):

Cuando se coadministran con Voriconazol, se debe considerar una reducción en la dosis de alfentanil y otros opiáceos de corta duración similares en estructura al alfentanil y a los metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo el sulfentanil) (ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento). Puede ser necesario un período mayor de monitoreo respiratorio, cuando el alfentanil se coadministra con Voriconazol, debido a que la vida media del alfentanil se prolonga hasta 4 veces más.

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450):

Se recomienda monitorear 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. Ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento.



Rifabutin (potente inductor del CYP450):

Se recomienda monitorear cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los eventos adversos a rifabutin (p.ej.: uveítis) cuando se administra rifabutin de forma concomitante con Voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de Voriconazol y rifabutin a menos que el beneficio sea superior al riesgo. Ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento.

Metadona (sustrato del CYP3A4):

Se recomienda una monitorización frecuente de los efectos adversos y la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con Voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de Voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona. Ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento.

Ritonavir: Debe evitarse la administración concomitante de Voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance riesgo/beneficio justifique el uso de Voriconazol. Ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento, para dosis más altas de ritonavir, ver Contraindicaciones.

Efavirenz: (inductor de la CYP450; inhibidor y sustrato de la CYP3A4): cuando el Voriconazol es coadministrado con efavirenz, la dosis de Voriconazol debe ser aumentada a 400 mg dos veces al día y la de efavirenz debe ser disminuida a 300 mg una vez al día. Ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Tratamiento, para la contraindicación con dosis estándar de Voriconazol y efavirenz ver Contraindicaciones.

### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO**

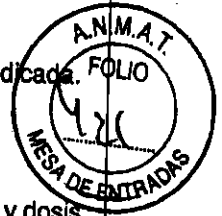
Salvo que se especifique lo contrario, los estudios de interacción farmacológica han sido realizados en varones sanos utilizando dosis múltiples por vía oral de 200 mg de Voriconazol administrado dos veces al día hasta alcanzar el estado estable. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

En este punto 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***

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<sub>max</sub> (concentración plasmática máxima) y el AUC<sub>t</sub> (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 (200 mg dos veces al día) junto con altas dosis (400 mg) 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<sub>max</sub> en estado estable y el AUC<sub>t</sub> del Voriconazol oral en un promedio de 66% y 82%, mientras que las dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) disminuyeron la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> 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<sub>max</sub> y de la AUC<sub>t</sub> del ritonavir en el estudio realizado con la dosis alta, aunque se observó una disminución menor de la C<sub>max</sub> en estado estable y el AUC<sub>t</sub> 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. Está contraindicada la administración del Voriconazol junto 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 y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

**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 junto con carbamazepina y fenobarbital está contraindicada. Ver Contraindicaciones.

**Cimetidina (inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico):** La administración de cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> 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<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> 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<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> 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. Ver Contraindicaciones.

#### **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 antihistaminas, quinidina, cisapride, pimozida) está contraindicada la coadministración (ver debajo y Contraindicaciones).

Terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida y quinidina (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha 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.

Sirolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol incrementó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> de sirolimus (dosis única de 2 mg) en un 556% y 1014%, respectivamente. Está contraindicada la administración concomitante de Voriconazol y sirolimus. Ver Contraindicaciones.

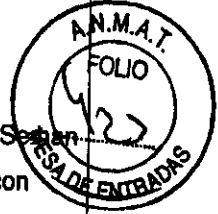
Alcaloides ergotamínicos (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, Voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de alcaloides ergotamínicos (ergotamina y dihidroergotamina) y provocar ergotismo. Está contraindicada la administración concomitante de Voriconazol y alcaloides ergotamínicos.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

Ciclosporina (sustrato del CYP3A4): En pacientes receptores de trasplante renal estabilizados, el tratamiento con Voriconazol aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> 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<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> de la R-metadona farmacológicamente activa un 31% y 47% respectivamente, mientras que la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> del enantiómero-S incrementaron en aproximadamente el 65% y 103%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de Voriconazol durante la administración concomitante de metadona resultaron comparables a los niveles de Voriconazol (datos históricos) en sujetos sanos sin ninguna medicación concomitante. Se recomienda una monitorización 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 QT. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.

Tacrolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> (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

7637



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.

**Opiáceos de acción corta (sustrato de CYP3A4):** En una publicación independiente, la administración en estado estable del Voriconazol oral, aumentó la AUC<sub>∞</sub> 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).

**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 p.ej.: 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, puede 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 (p.ej.: 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 rhabdomiolisis.

**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 (p. ej.: vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad.



Prednisolona (sustrato CYP3A4): Voriconazol aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> 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<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> de digoxina (0,25 mg una vez al día).

Acido micofenólico (sustrato de la UDP-glucuronil transferasa): Voriconazol no tuvo efecto sobre la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> del ácido micofenólico (dosis única de 1 g).

#### **Interacciones bidireccionales**

Efavirenz (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido [inductor del CYP450; sustrato e inhibidor del CYP3A4]): Dosis estándar de efavirenz y dosis estándar de Voriconazol no deben ser coadministradas. Una vez alcanzado el estado estable en sujetos sanos (400 mg oral una vez al día), efavirenz disminuyó la C<sub>max</sub> en estado estable y el AUC<sub>t</sub> 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<sub>max</sub> en estado estable y el AUC<sub>t</sub> 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 (300 mg una vez al día) no se alcanzó una exposición suficiente a Voriconazol.

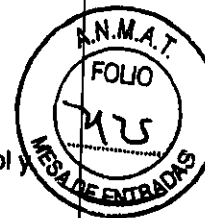
Tras la administración de 400 mg de voriconazol dos veces al día y 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día en voluntarios sanos, el AUC<sub>t</sub> de Voriconazol disminuyó en un 7%, y la C<sub>max</sub> se incrementó en un 23%, en comparación con los valores alcanzados cuando se administra 200 mg de Voriconazol dos veces al día. (El AUC<sub>t</sub> de efavirenz aumentó en un 17% y la C<sub>max</sub> 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 con el efavirenz, la dosis de mantenimiento del Voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe reducirse 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.

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<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> de Voriconazol en un 49% y 69%, respectivamente. La administración de Voriconazol (400 mg dos veces al día, ver Posología y Modo de Administración) aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> 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 Posología y Modo de Administración.



7637



Rifabutin (inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de Voriconazol y rifabutin a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Rifabutin (300 mg una vez al día) disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> de Voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día en un 69% y un 78%, respectivamente. Durante la administración concomitante con rifabutin, la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> 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 sólo a la dosis de 200 mg dos veces al día. La C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> 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<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> de rifabutin en un 195% y un 331%, respectivamente.

Si la administración concomitante de rifabutin 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 Posología y Modo de Administración). Se recomienda controlar cuidadosamente el recuento total de células

sanguíneas y los eventos adversos a rifabutin (p.ej.: uveítis) cuando se administra concomitantemente rifabutin con Voriconazol.

Omeprazol (inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4): La administración de omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> de Voriconazol en un 15% y un 41%, respectivamente. No se recomienda el ajuste de dosis de Voriconazol. La administración de Voriconazol aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> 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 (sustrato de la CYP3A4): 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<sub>max</sub> y AUC<sub>t</sub> del etinilestradiol (36% y 61%, respectivamente) y de la noretisterona (15% y 53%, respectivamente). La C<sub>max</sub> y AUC<sub>t</sub> del Voriconazol aumentaron en un 14% y 46%, respectivamente. No se han estudiado otros anticonceptivos orales que contengan dosis diferentes a las de 1 mg de noretisterona y 0,035 mg de etinilestradiol. Como la relación entre la noretisterona y etinilestradiol permaneció similar durante la interacción con el Voriconazol, su actividad de anticoncepción probablemente no estaría afectada. Durante la coadministración se recomienda el monitoreo de los eventos adversos relacionados con los anticonceptivos orales.

Indinavir (sustrato e inhibidor del CYP3A4): La administración de indinavir (800 mg tres veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> y el AUC<sub>t</sub> de Voriconazol. La administración de Voriconazol no tuvo efectos significativos sobre la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> de indinavir (800 mg tres veces al día).



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 (p.ej.: saquinavir, amprenavir y nelfinavir). Los estudios *in vitro* también demuestran que los inhibidores de la proteasa del VIH pueden inhibir el metabolismo de Voriconazol. Sin embargo, los resultados de la combinación de Voriconazol con otros inhibidores de la proteasa del VIH pueden no ser predecibles en humanos sólo 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.

Otros 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 no se ha estudiado, nevirapina puede inducir el metabolismo de Voriconazol. La administración de Voriconazol puede también inhibir el metabolismo de los ITINN. Dada la ausencia de estudios *in vivo*, debe controlarse cuidadosamente a los pacientes durante la administración concomitante de Voriconazol e ITINN por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia.

**EMBARAZO** No se dispone de información adecuada sobre la utilización de PERMANUREK en mujeres embarazadas.

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

PERMANUREK 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 PERMANUREK.

#### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS**

PERMANUREK 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.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

El perfil de seguridad de Voriconazol se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (1655 pacientes en ensayos terapéuticos). 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 561 pacientes y superior a 6 meses en 136 pacientes.

Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la tabla siguiente se enumeran todos los acontecimientos adversos, con una posible relación causal con el tratamiento, por sistemas orgánicos y frecuencias (muy frecuente  $\geq 1/10$ ; frecuente  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ; infrecuente  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ , raros  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$  y muy raros  $< 1/10000$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los eventos adversos comunicados con más frecuencia fueron alteraciones de la visión, fiebre, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal. La intensidad de los eventos adversos fue generalmente de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo.

#### Efectos adversos comunicados en sujetos recibiendo Voriconazol

##### Sistema orgánico Reacciones Adversas

###### Generales

Muy frecuentes	Fiebre, cefalea, dolor abdominal
Frecuentes	Escalofríos, astenia, dolor de espalda, dolor torácico, reacción o inflamación en el sitio de inyección, edema facial, síndrome gripal
Infrecuentes	Reacción alérgica, reacción anafilactoide, angioedema, peritonitis

###### Cardiovascular

Frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis, flebitis
Infrecuentes	Arritmia auricular, bradicardia, síncope, taquicardia, arritmia ventricular, arritmia supraventricular, fibrilación ventricular, taquicardia supraventricular, intervalo QT prolongado
Raros Bloqueo	AV completo, bloqueo de rama, arritmia nodal, taquicardia ventricular (incluye torsades de pointes)

###### Digestivo

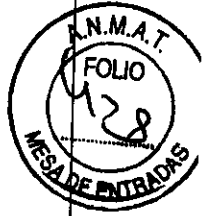
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Elevación de los parámetros en las pruebas de función hepática (incluyendo ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, GGT, LDH, bilirrubina), ictericia, queilitis, ictericia colestática, gastroenteritis
Infrecuentes	Colecistitis, colelitiasis, estreñimiento, duodenitis, dispepsia, hepatomegalia, gingivitis, glositis, hepatitis, insuficiencia hepática, pancreatitis, edema de lengua
Raros	Colitis pseudomembranosa, coma hepático, disgeusia.

###### Endócrino

Infrecuentes	Insuficiencia de la corteza suprarrenal
--------------	---

###### Linfático y sanguíneo

Frecuentes	Trombocitopenia, anemia (incluyendo macrocítica, microcítica, normocítica, megaloblástica, aplásica), leucopenia, pancitopenia, púrpura
------------	---



Infrecuentes	Linfadenopatía, agranulocitosis, eosinofilia, coagulación intravascular diseminada, depresión medular
Raros	Linfangitis
<b>Metabolismo y Nutrición</b>	
Muy frecuentes	Edema periférico
Frecuentes	Hipocaliemia, aumento de la creatinina, hipoglucemia
Infrecuentes	Aumento de los niveles plasmáticos de urea, albuminuria, hipercolesterolemia
Raros	Hipertiroidismo, hipotiroidismo
<b>Músculo esquelético</b>	
Infrecuentes	Artritis
<b>Sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Mareos, alucinaciones, desorientación, depresión, ansiedad, temblores, agitación, parestesia
Infrecuentes	Ataxia, edema cerebral, diplopia, hipoestesia, nistagmus, vértigo
Raros	Síndrome de Guillain-Barré, crisis oculogiras, hipertonía, síndrome extrapiramidal, insomnio, encefalopatía, somnolencia durante la infusión, convulsión
<b>Respiratorio</b>	
Frecuentes	Síndrome de <i>distrés</i> respiratorio, edema pulmonar, sinusitis
<b>Piel y anexos</b>	
Muy frecuentes	Erupción cutánea
Frecuentes	Prurito, exantema maculopapular, exantema macular, exantema papular, reacción cutánea de fotosensibilidad, alopecia, dermatitis exfoliativa
Infrecuentes	Exantema fijo medicamentoso, eczema, psoriasis, síndrome de Stevens Johnson, edema angioneurótico, urticaria, hipersensibilidad
Raros	Lupus eritematoso discoide, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica
<b>Organos de los sentidos</b>	
Muy frecuentes	Alteración de la visión (incluyendo percepción visual alterada/aumentada, disminución de la amplitud del ERG, visión borrosa, cambio en la visión de los colores, fotofobia)
Infrecuentes	Blefaritis, trastorno del nervio óptico (incluyendo neuritis óptica ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso), edema de papila, escleritis, percepción alterada del gusto
Raros	Hemorragia de la retina, opacidad corneal, atrofia óptica, hipoacusia, tinnitus
<b>Genitourinario</b>	
Frecuentes	Insuficiencia renal aguda, hematuria
Infrecuentes	Nefritis, proteinuria
Raros	Necrosis tubular renal
<b>Alteraciones visuales</b>	



Fueron muy frecuentes las alteraciones visuales relacionadas con el tratamiento con Voriconazol. En los ensayos clínicos, aproximadamente el 30% de los sujetos sufrieron una alteración/intensificación de la percepción visual, visión borrosa, cambio en la visión de los colores o fotofobia. Los trastornos visuales son transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos. Hay evidencias de atenuación con la administración repetida del Voriconazol. El trastorno visual suele ser generalmente leve, raramente obliga al abandono del tratamiento y no se ha asociado con secuelas a largo plazo. Los trastornos visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

Existen reportes post-comercialización sobre eventos adversos visuales prolongados (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

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.

El efecto a largo plazo de Voriconazol (promedio de 169 días, rango 5-353 días) sobre la función visual ha sido evaluado en sujetos con paracoccidioidomicosis. El Voriconazol no ha demostrado tener efecto clínico relevante sobre la función visual, de acuerdo a la evaluación realizada por ensayo de la agudeza visual, campos visuales, visión de colores y sensibilidad de contraste. No ha habido signos de toxicidad retiniana. 17/35 pacientes con Voriconazol experimentaron eventos adversos visuales. Estos eventos no han llevado a discontinuar el tratamiento; en general, han sido leves, han ocurrido durante la primer semana del tratamiento y han revertido durante el tratamiento continuo con Voriconazol.

#### **Reacciones dermatológicas**

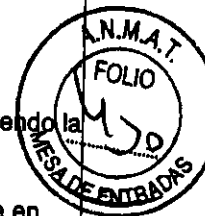
Las reacciones dermatológicas fueron frecuentes en pacientes tratados con Voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes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

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con PERMANUREK si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, especialmente durante tratamientos prolongados. Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

#### **Pruebas de función hepática**

En el programa clínico de Voriconazol, la incidencia global de las alteraciones clínicamente significativas de transaminasas fue del 13,4% (200/1493) en los sujetos tratados con Voriconazol. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas con mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. La mayoría de las alteraciones de las pruebas de función

7637



hepática se resolvieron durante el tratamiento sin ajuste de dosis o tras ajustar la dosis, incluyendo la suspensión del tratamiento.

De forma poco frecuente se ha relacionado Voriconazol con casos de toxicidad hepática grave en pacientes con otros trastornos subyacentes graves. Estos incluyen casos de ictericia y casos ocasionales de hepatitis e insuficiencia hepática con resultado de muerte. Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

#### **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 Especiales de Uso.

#### **Reacciones adversas en Uso Pediátrico**

Se ha investigado la seguridad de Voriconazol en 245 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad que fueron tratados con Voriconazol en estudios farmacocinéticos (87 pacientes pediátricos) y en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de acontecimientos adversos en estos 245 pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron Voriconazol en un programa de uso compasivo, se notificaron los siguientes acontecimientos 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.

#### **SOBREDOSIS**

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 a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648

#### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

El polvo liofilizado se debe mantener a temperatura no mayor a 30°C.

7637



PERMANUREK es un liofilizado estéril sin conservantes de dosis única. Por lo tanto, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación antes de su utilización, son responsabilidad del usuario debiéndose mantener a 2-8°C durante un período máximo de 24. Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas entre 2°C y 8°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

**PRESENTACIONES:**

PERMANUREK se presenta en Estuches que contienen 1 vial y en estuches que contienen 25 viales  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Directora Técnica: Valeria Iwanow - Farmacéutica

PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A.

Elaborado en: Chivilcoy 304 y Bogotá 3921/25 - C.A.B.A.; Uruguay 363 - Villa Martelli, Pcia. Bs As

Fecha de última revisión:



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-025245-07-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **7637**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PERMANUREK

Nombre/s genérico/s: VORICONAZOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CHIVILCOY 304 ESQ. BOGOTA 3921/25, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y URUGUAY 363, VILLA MARTELLI, PROV. DE BUENOS AIRES (ESTUCHADO EN ENVASES UNITARIOS Y HOSPITALARIOS).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYEC .

Nombre Comercial: PERMANUREK INYECTABLE 200 MG.





*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A. 7.*

Clasificación ATC: J02AC.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE ASPERGILOSIS INVASIVA. TRATAMIENTO DE CANDIDEMIA EN PACIENTES NO NEUTROPENICOS Y EN LAS SIGUIENTES INFECCIONES POR CANDIDA: INFECCIONES CUTANEAS GENERALIZADAS E INFECCIONES ABDOMINALES, RENALES, DE LA PARED DE LA VEJIGA Y DE HERIDAS. TRATAMIENTO DE INFECCIONES FUNGICAS GRAVES POR SCEDOSPORIUM SPP. Y FUSARIUM SPP. TRATAMIENTO DE CANDIDIASIS ESOFÁGICA. ESTE PRODUCTO SE DEBE ADMINISTRAR PRINCIPALMENTE A PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS CON INFECCIONES PROGRESIVAS CON POSIBLE AMENAZA PARA LA VIDA.

Concentración/es: 200 MG de VORICONAZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VORICONAZOL 200 MG.

Excipientes: ETER SULFOBUTILICO DE BETA CICLODEXTRINA SODICA 3.2 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (1) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: ENVASES POR 1 y 25 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 1 y 25 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses.



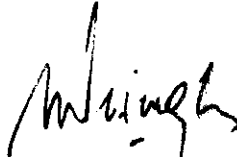
*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A. el Certificado N°  
**55931**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **02 DIC 2010**  
de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7 6 3 7**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.