Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2692

BUENOS AIRES, **05 DE MAYO DE 2014.-**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0001-000052-13-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A.QUIMICA E INDUSTRIAL 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 3º del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

DISPOSICIÓN N° 2692

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos 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 GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A.QUIMICA E INDUSTRIAL la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

DISPOSICIÓN N° 2692

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial VORICONAZOL LAZAR y nombre/s genérico/s VORICONAZOL, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF.

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- 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 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 2692

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase 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, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0001-000052-13-7

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

VORICONAZOL LAZAR
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEA ATENTAMENTE ESTA INFORMACION ANTES DE TOMAR EL MEDICAMENTO

¿Qué contiene Voriconazol Lazar®?
Cada comprimido recubierto de Voriconazol Lazar® contiene: Voriconazol de 50 mg o 200 mg; Excipientes c.s.

Acción Terapéutica:
Este medicamento es un antimicótico (sustancia que tiene capacidad de eliminar o evitar el crecimiento de algunos tipos de hongos)

¿Para qué se usa Voriconazol Lazar®?
VORICONAZOL LAZAR pertenece a un grupo de medicamentos denominados antimicóticos triazólicos. Estos fármacos se emplean para tratar una amplia variedad de infecciones micóticas. VORICONAZOL LAZAR logra su efecto al eliminar o detener el crecimiento de los hongos causantes de infección.
Las siguientes infecciones micóticas pueden ser tratadas con VORICONAZOL LAZAR:

- Aspergilosis invasiva.
- Candidemia en pacientes no neutropénicos y las siguientes infecciones por *Candida*: Infecciones diseminadas en la piel e infecciones en el abdomen, riñón, pared de la vejiga y heridas. Candidiasis esofágica.
- Infecciones fúngicas graves causadas por *Scedosporium apiospermum* (forma asexuada de *Pseudallescheria boydii*) y *Fusarium* spp. incluyendo *Fusarium solani*, en pacientes intolerantes o refractarios a otra terapia.

¿Qué personas no pueden recibir Voriconazol Lazar®?
No use este medicamento si usted sabe que es alérgico a algunos de los ingredientes del medicamento.

¿Qué cuidados debo tener antes de tomar este medicamento?
IMPORTANTE: Si Ud. está tomando algún otro medicamento, consulte a su médico antes de tomar este medicamento, porque dada la intensidad e importancia clínica que tenga la interacción con otros medicamentos, en algunos casos se necesitará ajustar o vigilar la dosis o en definitiva discontinuarlo o evitarlo.
VORICONAZOL LAZAR no debe ser ingerido durante el embarazo, a menos que lo autorice el médico. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben emplear un método anticonceptivo eficaz. Informe de inmediato a su médico si se embaraza durante el tratamiento con VORICONAZOL LAZAR.
VORICONAZOL LAZAR no debe ser tomado durante la lactancia. Si está amamantando, consulte a de su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

¿Qué cuidados debo tener mientras estoy tomando este medicamento?
Como todos los medicamentos, VORICONAZOL LAZAR puede tener efectos secundarios.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cuando alguno de estos ocurre, por lo general es menor y pasajero. No obstante, algunos pueden ser importantes y deben ponerse en conocimiento del médico.
Los efectos secundarios más comunes (que en estudios clínicos se observan en poco más de uno de cada 10 pacientes) son alteraciones visuales, fiebre, exantema (erupción en la piel), náusea, vómito, diarrea, cefalea, inflamación de extremidades y dolor de estómago.

¿Cómo se usa Voriconazol Lazar®?
El médico decidirá la dosis de acuerdo con su peso corporal y con el tipo de infección que usted presente. **El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso en particular.**
No se automedique con Voriconazol Lazar®. Es importante que usted no ingiera mayor cantidad de Voriconazol Lazar® que lo indicado por su médico.
Si ingiere más comprimidos que la dosis recetada (o si alguien más toma sus comprimidos) pida instrucciones al médico o acuda de inmediato al servicio de urgencias del hospital más cercano. Lleve consigo la caja de comprimidos de VORICONAZOL LAZAR.

¿Qué debo hacer ante una sobredosis o si tomé más cantidad de la necesaria?
Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Hospital de Pediatría "Ricardo Gutiérrez :(011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas : (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4941-8650
Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011)4961-6001

¿Tiene Ud. alguna pregunta?
Laboratorio Dr. Lazar
011-5550-2900
www.lazar.com.ar
ANMAT Responde
0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservación:
Conservar en lugar fresco y seco, entre 15°C y 30°C.
Proteger de la luz solar directa. No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas."

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

ZIFFER Elena Rut
Apoderada
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e I.
30501190620

CASAS Daniela Andrea
Directora Tecnica
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e I.
30501190620

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

LAZAR

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO Y/O INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VORICONAZOL LAZAR®
VORICONAZOL
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Formula cuali-cuantitativa:
Cada comprimido contiene:
Voriconazol ..... 50,00 mg
Lactosa monohidrato ..... 62,50 mg
Almidón pregelatinizado..... 21,00 mg
Croscarmelosa de sodio.....7,50 mg
Povidona .....7,50 mg
Estearato de magnesio ..... 1,50 mg
Opadry blanco .....3,75 mg

Cada comprimido contiene:
Voriconazol ..... 200,00 mg
Lactosa monohidrato ..... 250,00 mg
Almidón pregelatinizado..... 84,00 mg
Croscarmelosa de sodio..... 30,00 mg
Povidona ..... 30,00 mg
Estearato de magnesio .....6,00 mg
Opadry blanco ..... 15,00 mg

Indicaciones terapéuticas
Voriconazol es un fármaco antifúngico 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 invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol.
- Tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.

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

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos, ATC: J02A C03

Mecanismo de acción
Voriconazol es un agente antifúngico triazólico. El mecanismo de acción principal del voriconazol es la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediado por el citocromo P-450 fúngico, que constituye un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroles se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica y puede ser

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

responsable de la actividad antifúngica de voriconazol. Voriconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que para los sistemas enzimáticos del citocromo P-450 de varios mamíferos.

Propiedades farmacocinéticas:

Características farmacocinéticas generales
La farmacocinética de 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 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_T). 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 de 4 mg/kg. Cuando se administran las dosis de carga recomendadas, por vía 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 del equilibrio estacionario 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. 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_{max} y el AUC_T 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 equilibrio estacionario es de 4,6l/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 mostraron concentraciones detectables de voriconazol en todos ellos.

Biotransformación
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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ejemplo, cabe esperar que el 15-20% de la población asiática 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, de media, una exposición a voriconazol (AUCT) 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 metabolito presenta una actividad antifúngica mínima que no contribuye a la eficacia global de voriconazol.

Eliminación
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 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.

Farmacocinética en poblaciones 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% superiores, respectivamente, con respecto a los varones sanos jóvenes (18-45 años). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas del C_{max} y el AUCT entre los varones pacientes de edad avanzada sanos y las mujeres pacientes de edad avanzada sanas (≥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. Por lo tanto, no es necesario ajuste de dosis según el sexo.

Pacientes de edad avanzada
En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C_{max} y el AUCT de varones pacientes de edad avanzada 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_{max} y el AUCT entre las mujeres ancianas sanas (≥ 65 años) y las mujeres jóvenes sanas (18-45 años).
En los ensayos 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 pacientes de edad avanzada fue similar y, por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Niños
La dosis recomendada en niños y en pacientes adolescentes se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad y de 26 pacientes adolescentes

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

inmunocomprometidos de 12 a < 17 años de edad. En 3 estudios pediátricos farmacocinéticos se evaluaron dosis múltiples intravenosas de 3, 4, 6, 7 y 8 mg/kg dos veces al día y dosis múltiples orales (utilizando el polvo para suspensión oral) de 4 mg/kg, 6mg/kg
y 200 mg dos veces al día. En un estudio farmacocinético en adolescentes se evaluaron dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día en el día 1, seguida de una dosis intravenosa de 4 mg/kg dos veces al día y 300 mg de comprimidos orales dos veces al día. Se observó una mayor variabilidad interindividual en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos.
Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y de la adulta indicó que la exposición total esperada (AUC_T) en niños tras la administración de una dosis de carga de 9 mg/kg por vía intravenosa era comparable a la obtenida en adultos tras la administración de una dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa. Las exposiciones totales esperadas en niños tras las dosis de mantenimiento intravenosas de 4 y 8 mg/kg dos veces al día fueron comparables a las observadas en adultos tras la administración de 3 y 4 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, respectivamente. La exposición total esperada en niños tras una dosis oral de mantenimiento de 9 mg/kg (máximo de 350 mg) dos veces al día fue comparable a la de adultos tras la administración de 200 mg por vía oral dos veces al día. Una dosis intravenosa de 8 mg/kg producirá una exposición dos veces mayor que la obtenida con una dosis oral de 9 mg/kg.
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. La biodisponibilidad oral podría, sin embargo, estar limitada en pacientes pediátricos con mala absorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.
Las exposiciones de voriconazol en la mayoría de los pacientes adolescentes fueron comparables a la de los adultos en tratamiento con los mismos regímenes posológicos. Sin embargo, se observó una menor exposición en algunos adolescentes jóvenes con bajo peso corporal en comparación con los adultos. Es probable que estos sujetos pudieran metabolizar voriconazol de forma más parecida a como lo hacen los niños que a la de los adultos. En base al análisis farmacocinético poblacional, los 25 adolescentes de 12 a 14 años de edad con un peso de menos de 50 kg deberían recibir las dosis de niños.

Insuficiencia renal
En un estudio con una dosis única oral (200 mg) en sujetos con función renal normal y con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 41-60 ml/min) a grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min), la insuficiencia 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. Para las recomendaciones de posología y monitorización.

Insuficiencia hepática
Tras una dosis oral única (200 mg), el AUC fue un 233% mayor 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 AUC_T 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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).

Datos preclínicos sobre seguridad
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. La administración de voriconazol no induce alteraciones en la fertilidad de ratas macho y hembra en exposiciones similares a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas.

Posología y forma de administración
Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.
VORICONAZOL LAZAR también se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de 200 mg, de polvo para solución para perfusión 200 mg y de polvo para suspensión oral 40 mg/ml.
Adultos y un subgrupo de adolescentes (12 a 14 años y ≥50 kg; 15 a 17 años independientemente del peso corporal)
El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de VORICONAZOL LAZAR intravenoso u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el día 1 cercanas al equilibrio estacionario. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%) cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

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 *
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 (tras primeras 24	4 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

horas)			

*Se refiere a pacientes con una edad de15 años o superior.

Ajuste de dosis
Si la respuesta del paciente 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 los pacientes no pueden tolerar el tratamiento con estas dosis más altas, se reducirá la dosis oral en pasos 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.
Se puede administrar concomitantemente fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa de 200mg a 400 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).
Siempre que sea posible se debe evitar la combinación de voriconazol con rifabutina. Sin embargo, si la combinación es estrictamente necesaria, la dosis de mantenimiento de voriconazol podría aumentarse 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 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.

Niños (de 2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo (de 12 a 14 años y < 50 kg) El régimen de dosis recomendado es el siguiente:

	Vía Intravenosa	**Vía oral**
Dosis de carga (primeras 24 horas)	9 mg/kg cada 12 horas.	No se recomienda.
Dosis de mantenimiento (tras primeras 24 horas)	8 mg/kg dos veces al día.	9 mg/kg dos veces al día (una dosis máxima de 350 mg dos veces al día)

Nota: Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 112 pacientes inmunocomprometidos de 2 a < 12 años de edad y 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos de 12 a < 17 años de edad.

Se recomienda iniciar el tratamiento con el régimen intravenoso y solo debe considerarse el régimen oral tras una mejoría clínica significativa. Se debe tener en cuenta que una dosis intravenosa de 8 mg/kg de voriconazol proporcionará una exposición dos veces mayor que una dosis oral de 9 mg/kg.

Estas recomendaciones posológicas orales para niños están basadas en ensayos clínicos 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 la población pediátrica en comparación con los adultos debido a 4 que el

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

tiempo de tránsito gastrointestinal es más corto en la población pediátrica. Por tanto, en niños de 2 a <12 años de edad, se recomienda usar la suspensión oral.

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

Ajuste de dosis
Si la repuesta del paciente es inadecuada, debería incrementarse la dosis en pasos de 1 mg/kg (o en pasos de 50 mg si inicialmente se utilizó la dosis oral máxima de 350 mg). Si los pacientes son incapaces de tolerar el tratamiento, reducir la dosis en pasos de 1 mg/kg (o en pasos de 50 mg si inicialmente se utilizó la dosis oral máxima de 350 mg).

Duración del tratamiento
La duración del tratamiento debe ser la más corta posible en función de la respuesta clínica y micológica del paciente.
En tratamientos largos con una duración superior a 6 meses, se debe realizar una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.
Pacientes con insuficiencia renal
La insuficiencia renal no influye en la farmacocinética de voriconazol administrado por vía oral. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis oral en pacientes con insuficiencia renal leve a grave.

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

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con daño hepático agudo, manifestado por un aumento de los valores de las pruebas de función hepática (ALAT, ASAT), si bien, se recomienda una monitorización continuada 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 la dosis de mantenimiento en los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Child Pugh A y B) en tratamiento con voriconazol.

VORICONAZOL LAZAR no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).

Se ha asociado VORICONAZOL LAZAR con elevaciones de los valores de las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave si el beneficio es superior al riesgo potencial. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser controlados cuidadosamente por si hubiese toxicidad farmacológica.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de VORICONAZOL LAZAR en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Forma de administración Los comprimidos recubiertos con película de VORICONAZOL LAZAR deben tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
La administración concomitante con sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con VORICONAZOL LAZAR, 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.*
La administración concomitante con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital, ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa.
La administración concomitante con altas dosis de efavirenz (400 mg o superiores una vez al día) ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol en voluntarios sanos en este rango de dosis.
La 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.
La administración concomitante con alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo.
La administración concomitante con sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa.
El uso concomitante con la hierba de San Juan o hipérico.

Advertencias y precauciones especiales de empleo
Hipersensibilidad: Se recomienda tener precaución al prescribir VORICONAZOL LAZAR a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos.

Cardiovascular: Se ha asociado prolongación del intervalo QT con voriconazol. Raramente se han comunicado casos de *torsades de pointes* en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de haber sido tratados con quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatía, hipocaliemia y medicaciones concomitantes, que pueden 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 con insuficiencia cardíaca asociada
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas
- Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QT. Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deben monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Se ha llevado a cabo un ensayo en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QT del tratamiento con voriconazol a dosis únicas hasta cuatro veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Toxicidad hepática: En los ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluso letalidad). 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 insuficiencia hepática generalmente era reversible tras la suspensión del tratamiento

Monitorización 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 VORICONAZOL LAZAR deben ser controlados rutinariamente por si se produjera un daño hepático más grave. El control del paciente debe incluir una evaluación analítica de la función hepática (especialmente pruebas de función hepática y bilirrubina).
Debe considerarse la suspensión del tratamiento con VORICONAZOL LAZAR si existen signos y síntomas clínicos compatibles con el desarrollo de una enfermedad hepática. La monitorización de la función hepática debe realizarse tanto en adultos como en niños.

Reacciones adversas visuales: Se han notificado casos de reacciones adversas visuales prolongados, incluida visión borrosa, neuritis óptica y papiledema

Reacciones adversas renales: Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con VORICONAZOL LAZAR. 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.

Monitorización de la función renal: Los pacientes deben ser monitorizados por si se produjese una insuficiencia renal, lo que debe incluir una evaluación analítica, especialmente de la creatinina sérica.

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

Reacciones adversas dermatológicas: Durante el tratamiento con VORICONAZOL LAZAR, algunos pacientes han presentado en raras ocasiones 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 VORICONAZOL LAZAR.
Además, se ha asociado el uso de VORICONAZOL LAZAR con fototoxicidad y pseudoporfiria. Se recomienda que los pacientes eviten la exposición intensa o prolongada a la luz solar durante el tratamiento y que utilicen medidas tales como ropa protectora y pantallas solares cuando sea adecuado.
Tratamiento a largo plazo Las siguientes reacciones adversas graves se han notificado con relación al tratamiento de VORICONAZOL LAZAR a largo plazo. Por lo tanto, los médicos deben, considerar la necesidad de limitar la exposición a VORICONAZOL LAZAR: se han notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel en pacientes con fototoxicidad y factores de riesgo adicionales, incluyendo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

inmunosupresión. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe considerar la retirada del tratamiento con VORICONAZOL LAZAR tras una valoración multidisciplinar y se debe remitir al paciente a un dermatólogo. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con VORICONAZOL LAZAR.
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, la suspensión del tratamiento con VORICONAZOL LAZAR debe considerarse tras la valoración multidisciplinar.

Población pediátrica: No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años. Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con mala absorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.
Fenitoína (sustrato del 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 de efavirenz se debe reducir a 300 mg cada 24 horas.
Rifabutina (inductor del CYP450) Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de la rifabutina (p.ej. 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 el balance beneficio/riesgo 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 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.
Opiáceos de acción corta (sustratos del CYP3A4): Se deber valorar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y de otros opiáceos de acción corta con estructura similar a alfentanilo y metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo sufentanilo) cuando se administren de forma concomitante con voriconazol. Dado que la semivida de eliminación de alfentanilo se cuadruplica cuando éste se administra conjuntamente con voriconazol, y que en un estudio independiente publicado se evidenció un incremento de la AUC 0-∞ de fentanilo, puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos (incluido un período más largo de monitorización de la función respiratoria).
Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4): Debería considerarse una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 AUCτ 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 VORICONAZOL LAZAR contienen lactosa y no deben administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosagalactosa.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
El voriconazol es metabolizado por, e inhibe, las enzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden incrementar o reducir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y voriconazol tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustancias que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.
A menos que se indique otra cosa, 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), está contraindicada la administración concomitante
Tabla de interacciones
En la siguiente tabla se enumeran las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos ("QD" significa una vez al día, "BID" dos veces al día como, "TID" tres veces al día y "ND" no determinado). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la tasa media geométrica, estando dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción bidireccional. AUCτ, AUCt and AUC0-∞ representa el área bajo la curva sobre un intervalo de dosis, desde tiempo cero hasta el tiempo con medida detectable, y de tiempo cero hasta el infinito, respectivamente.
Las interacciones se presentan en la tabla en el siguiente orden: contraindicaciones, aquellas que requieren ajuste de dosis y monitorización clínica y/o biológica cuidadosa, y finalmente aquellas que no representan interacciones farmacocinéticas significativas pero que pueden ser de interés clínico en este campo terapéutico.

Medicamento *[Mecanismo de Interacción]*	**Interacción cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina y terfenadina *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede producir prolongación del	Contraindicado

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (p.ej. fenobarbital, mefobarbital) *[inductores potentes del CYP450]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada reduzcan de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	Contraindicado
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) *[inductor del CYP450 ; inhibidor y sustrato del CYP3A4]*		
Dosis alta (400 mg QD)*	C_{max} efavirenz ↑ 38% AUCT efavirenz ↑ 44% C_{max} voriconazol ↓ 61% AUCT voriconazol ↓ 77%	Uso de dosis estándar de voriconazol con dosis estándar de efavirenz (400 mg QD o mayores) están **contraindicadas.**
Dosis baja (300 mg QD, administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID)*	Comparado con efavirenz 600 mg QD, C_{max} efavirenz ↔ AUCT efavirenz ↑ 17% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑ 23% AUCT voriconazol ↓ 7%	Voriconazol puede ser Administrado concomitantemente con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 400 mg BID y la dosis de efivarenz se reduce a 300 mg QD. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz.
Alcaloides ergotamínicos (p.ej. ergotamina y dihidroergotamina) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergotamínicos y produzca ergotismo.	Contraindicado
Rifabutina		Se debe evitar la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

[inductor potente del CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (adminsitrado concomitantemente con 350 mg de voriconazol BID)	Cmáx voriconazol ↓69 % AUCT voriconazol ↓78% Comparado con 200 mg BID de voriconazol. C_{max} voriconazol ↓4% AUCT voriconazol AUCT voriconazol ↓32% C_{max} rifabutina ↑195% AUCT rifabutina ↑331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑104% AUCT voriconazol ↑87%	administración concomitante de voriconazol y rifabutina, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se debe incrementar la dosis de mantenimiento de voriconazol a 5 mg/kg BID por vía intravenosa, o de 200 a 350 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) Se recomienda monitorizar estrechamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (p. ej. Uveítis) cuando se administra rifabutina concomitantemente con voriconazol.
Rifampicina (600 mg QD) [inductor potente del CYp450]	C_{max} voriconazol ↓93% AUCT voriconazol ↓96%	Contraindicado
Ritonavir (inhibidor de la proteasa) [inductor potente del CYP450: inhibidor t sustrato del CYP3A4] Dosis alta (400 mg DIB) Dosis baja (100 mg DIB)	C_{max} y AUCT ritonavir ↔ C_{max} voriconazol ↓66% AUCT voriconazol ↓82 C_{max} ritonavir ↓25% AUCT ritonavir ↓13% C_{max} voriconazol ↓24% AUCT voriconazol ↓39%	La administración concomitante de voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y mayores BID) está contraindicada. Se debe evitar la administración con dosis bajas de ritonavir (100 mg BID) a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique la utilización de voriconazol.
Hierba de San Juan [inductor del CYP450;	En un estudio independiente publicado, AUC0−∞	Contraindicado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

inductor de gp-P] 300 mg TID (administrado concomitantemtente con una dosis única de 400 mg de voriconazol)	voriconazol ↓ 59%.	
Everolimus [sustrato del CYP3A4, sustrato de gP-P]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus.	No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus debido a que se espera que voriconazol incremente significativamente las concentraciones de everolimus.
Fluconazol (200 mg QD) [inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]	C_{max} voriconazol ↑ 57% AUCT voriconazol ↑ 79% C_{max} fluconazol ND AUCT fluconazol ND	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 si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.
Fenitoína [sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450) 300 mg QD 300 mg QD (administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID)	C_{max} voriconazol ↓ 49 % AUCT voriconazol ↓ 69% C_{max} fenitoína ↑ 67% AUCT fenitoína ↑ 81% Comparado a voriconazol 200 mg BID, C_{max} voriconazol ↑ 34% AUCT voriconazol ↑ 39%	Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y fenitoína, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles plasmáticos de fenitoína. Fenitoína puede administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg IV BID, o de 200 mg a 400 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg)
Anticoagulantes	El incremento máximo del	Se recomienda

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Warfarina (dosis única de 30 mg, adminsitrada concomitantemente con 300 mg BID de voriconazol) [sustrato del CYP2Cp] Otras cumarinas orales (p. ej. Fenprocumon, acenocumarol) [sustratos del CYP2C9 y CYP3A4]	tiempo de protrombina fue aproximadamente del orden de dos veces. Aunque no se ha estudiado, voriconazol peude incrementar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas pudiendo provocar un incremento del tiempo de protrombina.	monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación, y se debe ajustar la dosis del anticoagulante convenientemente.
Benzodiazepinas (p. ej. Midazolam, triazolam, alprazolam) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clinicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de la enzodiacepinas que se metabolizan por el CYP3A4 causando un efectos sendante prolongado.	Se debe considerar la reducción de la dosis de las benzodiacepinas.
Inmunosupresores [sustratos del CYP3A4) Sirolimus (dosis única de 2 mg) Tacrolimus (0.1 mg/kg en dosis única)	En un estudio independiente pyublicado, C_{max} sirolimus ↑ 6,6 veces. AUC0−∞ sirolimus ↑ 11 veces C_{max} ciclosporina ↑ 13% AUCT ciclosporina ↑ 70% C_{max} de Tacrolimus ↑ 117% AUCT tacrolimus ↑ 221%	La administración concomitante de voriconazol con sirolimus está contraindicada. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con ciclosporina se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cudiadosamente los niveles de ciclosporina. Se han asociado niveles elevados de ciclosporina con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol se deben monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con Tacrolimus, se

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

		recomeinda reducir la dosis de Tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorizar cuidadosamente los niveles de Tacrolimus. Se han asociado niveles altos de Tacrolimus con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol, se deben monitorizar cuidadosamente los niveles de Tacrolimus e incrementar la dosis tanto como sea necesario.
Opiáceos de acción prolongada [sustratos del CYP3A] Oxicodona (dosis única de 10 mg)	En un estudio independiente, C_{max} oxicodona ↑ 1,7 veces AUC0−∞ oxicodona ↑3,6 veces	Se debe considerar una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por el CYP3A4 (p. ej. Hidrocodona). Puede ser necesario monitorizar frecuentemente las reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Metadona (32-100 mg QD) [sustrato del CYP3A4]	C_{max} R-metadona (activa) ↑31% AUCT R-metadona (activa) ↑47% C_{max} S-metadona ↑65% AUCT S-metadona ↑103%	Se recomienda monitorizar frecuentemente las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con metadona, incluida la prolongación del intervalo QT. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.
Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroirdes (AINEs) [sustratos del CYP2C9] Ibuprofeno (dosis única de 400 mg) Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	C_{max} S-Ibuprofeno ↑20% AUC0−∞ S-Ibuprofeno ↑100% C_{max} diclofenaco ↑114% AUC0−∞ diclofenaco ↑78%	Se recomienda monitorizar las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con los AINEs. Puede ser necesario reducir la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

		dosis de los AINEs.
Omperazol (40 mg QD) [Inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4]	C_{max} omeprazol ↑ 116% AUCT omperazol ↑ 280% C_{max} voriconazol ↑ 15% AUCT voriconazol ↑ 41% Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 también podrían ser inhibidos por voriconazol y productor concentraciones plasmáticas incrementadas de estos medicamentos.	No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con dosis de 40 mg o mayores de omeprazol, se recomienda reducir la dosis de omeprazol a la mitad.
Anticonceptivos orales [sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19] Noretisterona/etilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	C_{max} etilestradiol ↑ 36% AUCT etilestradiol ↑ 61% C_{max} noretisterona ↑ 15% AUCT noretisterona ↑ 53% Cmax voriconazol ↑ 14% AUCT voriconazol ↑ 46%	Se recomienda monitorizar las reacciones adversas relacionadas con los anticoncepticos orales, además de los de voriconazol.
Opiáceos de acción corta [sustratos del CYP3A4] Alfentanilo (dosis única de 20 µg/kg, con naloxona de forma concomitante) Fentanilo (dosis única de 5 µg/kg)	En un estudio independiente publicado, AUC0−∞ alfntanilo ↑ 6 veces. En un estudio independiente publicado, AUC0−∞ fentanilo ↑ 1,34 veces.	Se debe considerar una reducción de la dosis de alfentanilo, de fentanilo y de otros opiáceos de acción corta de estructura similar al fentanilo y que se metabolizan por el CYP3A4 (por ej. Sufentail) Se recomienda monitorizar frecuentemente en busca de síntomas de depresión respiratoria y de otras reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Estatinas (por ej. Lovastatina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clincamente, es probable que voricnazol incremente las concentraciones plasmáticas de las estatinas que son metabolizadas por el CYP3A4, pudiendo producir rabdomiolisis.	Se debe considerar reducir la dosis de las estatinas.
Sulfonilureas (por ej. Tolbutamida, glipizida, gliburida) [sustratos del CYP2C9]	Aunque no se ha estudado, es probable que voriconazol incremente las conentraciones plasmáticas de las sulfonilureas y causar hipoglucemia.	Se recomienda monitorizar estrechamente la glucemia. Se debe considerar reducir la dosis de las sulfonilureas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Alaloides de la Vinca (por ej. Vincristina y vinblastina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.	Se debe considerar reducir la dosis de los alcaloides de la vinca.
Otros inhibidores de la Proteasa del VIH (por ej. Saquinavir, amprenavir y nelfinavir) [sustratos e inhibidores del CYP3A4]	No se ha estudiado clinicamente. En estudios in vitro se ha observado que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH, y el metabolismo de voriconazol puede tambien inhibidrse por los inhibidores de la proteasa del VIH.	Monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Otros inhibidores de la Transcriptasa Inversa NO Nucleosidos (ITINNs) (por ej. Delavirdina, nevirapian) [sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450]	No se ha estudiado clincamente. En estudios in vitro se ha observado que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por ITINN y que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los ITINNs. Los hallazgos del efecto de efavirenz sobre voriconazol sugieren que el metabolimo de voriconazol puede ser inducido por un ITINN.	Monitorizar cuidadosamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Cimetidina (400 mg BID [inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico]	C_{max} voriconazol ↑ 18% AUCT voriconazol V23%	No se precisa ajuste de dosis.
Digoxina (0.25 mg QD) [sustrato de gp-P]	C_{max} digoxina AUCT digoxina	No se precisa ajuste de dosis.
Indinavir (800 mg TID) [Inhibidor y sustrato del CYP3A4]	C_{max} indinavir ↔ AUCT T indinavir ↔ C_{max} voriconazol ↔ AUCt voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis.
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) *[inhibidor del CYP3A4]*	C_{max} y AUCT voriconazol ↔ C_{max} y AUCT voriconazol ↔ Se desconoce el efecto de	No se precisa ajuste de dosis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Azitromicina (500 mg QD)	voriconazol sobre eritromicina o azitromicina.	
Ácido micofenólico (dosis única de 1 g) *[sustrato de UDP-glucuronil transferasa]*	C_{max} ácido micofenólico↔ AUCt ácido micofenólico↔	No se precisa ajuste de dosis.
Prednisolona (dosis única de 60 mg) *[sustrato CYP3A4]*	C_{max} prednisolona ↑ 11% AUC0−∞ prednisolona ↑ 34%	No se precisa ajuste de dosis.
Ranitidina (150 mg BID) *[incremente el pH gástrico]*	C_{max} y AUCT voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se dispone de información adecuada sobre la utilización de VORICONAZOL LAZAR en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para humanos.
VORICONAZOL LAZAR 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 estudiado la excreción de voriconazol en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia al comienzo del tratamiento con VORICONAZOL LAZAR.

Fertilidad
En un estudio con animales, no se ha demostrado alteraciones en la fertilidad en ratas macho y hembra

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de VORICONAZOL LAZAR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. 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 maquinaria mientras presenten estos síntomas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
El perfil de seguridad de voriconazol se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (1.655 pacientes en ensayos clínicos terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos. La duración del tratamiento con voriconazol fue superior a 12 semanas en quinientos sesenta y un pacientes (561) y superior a 6 meses en 136 pacientes.
Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron alteraciones de la visión, erupción cutánea, vómitos, nauseas, diarrea, dolor de cabeza, edema periférico y dolor abdominal.
Generalmente la gravedad de estas reacciones adversas fue de leve a moderada. No se observaron diferencias significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo.

Listado tabulado de reacciones adversas
Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la tabla siguiente, se enumeran todas las reacciones adversas con una relación causal con el tratamiento, clasificadas por órgano del sistema y por frecuencia.
Las categorías de frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000); No conocidas (no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles).
Dentro de cada intervalo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas notificadas en sujetos tratados con voriconazol

Sistema/Órgano
Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones
Frecuentes: Gastroenteritis, enfermedad de tipo gripal
Raras: Colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuentes: Pancitopenia, depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia, púrpura.
Poco frecuentes: Coagulación intravascular diseminada, agranulocitosis, linfadenopatía, eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico
Frecuentes: Sinusitis
Poco frecuentes: Reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos
Poco frecuentes: Insuficiencia suprarrenal
Raras: Hipertiroidismo, hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: Hipoglucemia, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: Depresión, alucinaciones, ansiedad,
Raras: Insomnio
Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea
Frecuentes: Mareos, estado confusional, temblores, agitación, parestesia
Poco frecuentes: Edema cerebral, ataxia, diplopía, vértigo, hipoestesia
Raras: Convulsión, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barre, síntomas extrapiramidales, neuropatía periférica
Trastornos oculares

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Muy frecuentes: Alteración de la visión (incluida visión borrosa, cromatopsia y fotofobia)
Poco frecuentes: Papiledema, trastorno del nervio óptico (incluida neuritis óptica), nistagmo, escleritis, blefaritis
Raras: Atrofia óptica, hemorragia de la retina, movimiento oculógiro, opacidad corneal
Trastornos del oído y del laberinto
Rara:s Hipoacusia, tinnitus
Trastornos cardíacos
Muy frecuentes: Edema periférico
Poco frecuentes: Fibrilación ventricular, arritmia ventricular, síncope, arritmia supraventricular, taquicardia supraventricular, taquicardia, bradicardia
Raras: *Torsades de pointes*, taquicardia ventricular, bloqueo AV completo, bloqueo de rama, arritmia nodal
Trastornos vasculares
Frecuentes: Tromboflebitis, hipotensión, flebitis
Raras: Linfangitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar, dificultad respiratoria, dolor torácico
Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea
Poco frecuentes: Pancreatitis, peritonitis, duodenitis, gingivitis, glositis, lengua hinchada, dispepsia, estreñimiento
Raras: Disgeusia
Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: Ictericia, Ictericia colestática
Poco frecuentes: Insuficiencia hepática, hepatitis, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis
Raras: Coma hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: Erupción/exantema
Frecuentes: Dermatitis exfoliativa, edema facial, reacción fototóxica, erupción maculopapular, erupción macular, erupción papular, queilitis, prurito, alopecia, eritema
Poco frecuentes: Síndrome de Stevens-Johnson, edema angioneurótico, dermatitis alérgica, urticaria, hipersensibilidad medicamentosa, psoriasis
Raras: Necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, lupus eritematoso discoide, pseudoporfiria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: Dolor de espalda
Poco frecuentes: Artritis
Raras: Hipertonía muscular
No conocidas: Periostitis
Trastornos renales y urinarios
Frecuentes: Fallo renal agudo, hematuria
Poco frecuentes: Proteinuria, nefritis
Raras: Necrosis tubular renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy Frecuentes: Pirexia
Frecuentes: Reacción local o inflamación en el lugar de inyección, escalofríos, astenia
Exploraciones complementarias
Frecuentes: Pruebas de función hepática elevadas (incluyendo ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, GGT, LDH, bilirrubina), niveles aumentados de creatinina en sangre.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Poco frecuentes: Prolongación del intervalo QT corregido en electrocardiograma, niveles aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en Sangre.

Descripción de algunas reacciones adversas

Alteraciones visuales:

En los ensayos clínicos fueron muy frecuentes las alteraciones visuales relacionadas con el tratamiento con voriconazol. En estos ensayos, tanto con tratamiento a corto plazo como con tratamiento a largo plazo, 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. 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 de 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 sea a nivel de la retina. En un ensayo con voluntarios sanos en el que se estudiaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electrorretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante los 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de 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 cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado ocasionalmente reacciones cutáneas graves durante el tratamiento con VORICONAZOL LAZAR, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis tóxica epidérmica y eritema multiforme.

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser monitorizado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con VORICONAZOL LAZAR si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, especialmente durante tratamientos prolongados.

Pruebas de función hepática

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global de 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 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.

Población pediátrica

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

en comparación con los adultos. En 22 pacientes de menos de 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.

Sobredosis
En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron una dosis de voriconazol por vía intravenosa hasta cinco veces mayor que la recomendada.
Se notificó una única reacción adversa 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. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar 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 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Presentaciones:
Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario.

Condiciones de conservación y almacenamiento:
Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

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

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 - B1606ARI - Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha de aprobación de prospecto: ...../...../.....

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

LAZAR

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

CASAS Daniela Andrea
Directora Tecnica
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e I.
30501190620

ZIFFER Elena Rut
Apoderada
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e i.
30501190620

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

LAZAR

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

Para comprimidos de 50 mg

VORICONAZOL LAZAR®
VORICONAZOL 50 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina

Para comprimidos de 200 mg

VORICONAZOL LAZAR®
VORICONAZOL 200 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

CASAS Daniela Andrea
Directora Tecnica
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e I.
30501190620

ZIFFER Elena Rut
Apoderada
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e i.
30501190620

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

LAZAR

PROYECTO DE ROTULOS

VORICONAZOL LAZAR®
VORICONAZOL 50 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Contenido
10 comprimidos recubiertos.

Formula cuali-cuantitativa:
Cada comprimido contiene:
Voriconazol ..... 50,00 mg
Lactosa monohidrato ..... 62,50 mg
Almidón pregelatinizado..... 21,00 mg
Croscarmelosa de sodio ..... 7,50 mg
Povidona ..... 7,50 mg
Estearato de magnesio ..... 1,50 mg
Opadry blanco ..... 3,75 mg

Posología:
Ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Condiciones de conservación y almacenamiento:
Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

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

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 - B1606ARI - Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.
Lote:.....
Vence:.....

NOTA:
El mismo texto acompañará a las presentaciones 14, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

LAZAR

PROYECTO DE ROTULOS

VORICONAZOL LAZAR®
VORICONAZOL 50 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Contenido
100 comprimidos recubiertos.

Formula cuali-cuantitativa:
Cada comprimido contiene:
Voriconazol ..... 50,00 mg
Lactosa monohidrato ..... 63,50 mg
Almidón pregelatinizado..... 21,00 mg
Croscarmelosa de sodio ..... 7,50 mg
Povidona ..... 7,50 mg
Estearato de magnesio ..... 1,50 mg
Opadry blanco ..... 3,75 mg

Posología:
Ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y ALCANCE DE LOS NIÑOS

Condiciones de conservación y almacenamiento:
Conservar a menos de 30°C y a humedad.

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

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.
Sársfield 5855 - B1606ARI - Carapachay
Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:.....
Vence:.....

Uso Exclusivo Hospitalario

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

LAZAR

VORICONAZOL LAZAR®
VORICONAZOL 200 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Contenido
10 comprimidos recubiertos.

Formula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido contiene:
Voriconazol ..... 200,00 mg
Lactosa monohidrato ..... 250,00 mg
Almidón pregelatinizado..... 84,00 mg
Croscarmelosa de sodio..... 30,00 mg
Povidona ..... 30,00 mg
Estearato de magnesio ..... 6,00 mg
Opadry blanco ..... 15,00 mg

Posología:
Ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Condiciones de conservación y almacenamiento:
Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

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

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 - B1606ARI - Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.
Lote:.....
Vence:.....

NOTA:
El mismo texto acompañará a las presentaciones 14, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

LAZAR

VORICONAZOL LAZAR®
VORICONAZOL 200 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Contenido
100 comprimidos recubiertos.

Formula cuali-cuantitativa:
Cada comprimido contiene:
Voriconazol ..... 200,00 mg
Lactosa monohidrato ..... 250,00 mg
Almidón pregelatinizado..... 84,00 mg
Croscarmelosa de sodio ..... 30,00 mg
Povidona 30,00
Estearato de magnesio 6,0
Opadry blanco 1

Posología:
Ver prospecto adjunto.

MANTENER F CANCE DE LOS NIÑOS

Condiciones de conser cenamiento:
Conservar a menos de de la humedad.

Espe nal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° .....

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.
Vélez Sársfield 5855 - B1606ARI - Carapachay
a Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.
Lote:.....
Vence:.....

Uso Exclusivo Hospitalario

firma Digital
CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

firma Digital
CASAS Daniela Andrea
Directora Tecnica
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e I.
30501190620

firma Digital
ZIFFER Elena Rut
Apoderada
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e i.
30501190620

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 05 DE MAYO DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 2692

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57427

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: DR. LAZAR Y CIA. S.A.QUIMICA E INDUSTRIAL

Nº de Legajo de la empresa: 6535

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VORICONAZOL LAZAR

Nombre Genérico (IFA/s): VORICONAZOL

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
VORICONAZOL 50 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 62,5 mg
ALMIDON PREGELATINIZADO 21 mg
CROSCARMELOSA SODICA 7,5 mg
POVIDONA 7,5 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg
OPADRY BLANCO 3,75 mg

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER X 10

BLISTER X 7

BLISTER X 14

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 14, 28,30,50, 56 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15 ºC hasta 30 ºC

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: J02AC

Clasificación farmacológica: ANTIMICÓTICOS PARA USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: VORICONAZOL ES UN FÁRMACO ANTIFÚNGICO 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 INVASIVAS GRAVES POR CANDIDA (INCLUYENDO C. KRUSEI) RESISTENTES A FLUCONAZOL. TRATAMIENTO DE INFECCIONES FÚNGICAS GRAVES POR SCEDOSPORIUM SPP. Y FUSARIUM SPP. VORICONAZOL LAZAR SE DEBE ADMINISTRAR PRINCIPALMENTE A PACIENTES CON INFECCIONES PROGRESIVAS QUE IMPLIQUEN UNA POSIBLE AMENAZA PARA LA VIDA.

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
DR LAZAR Y CIA S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL	1854/94	AV. VÉLEZ SARSFIELD 5855	MUNRO - PROVINCIA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL	1854/94	AV. VELEZ SARSFIELD 5855	MUNRO - PROVINCIA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S. A. QUIMICA E INDUSTRIAL	1854/94	AV. VELEZ SARSFIEL 5855	MUNRO - PROVINCIA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: VORICONAZOL LAZAR

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)
LACTOSA MONOHIDRATO 250 mg
ALMIDON PREGELATINIZADO 84 mg
CROSCARMELOSA SODICA 30 mg
POVIDONA 30 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg
OPADRY BLANCO 15 mg

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER X 2

BLISTER X 7

BLISTER X 10

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO EL ÚLTIMO DE USO EXCLUSIVO

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

HOSPITALARIO.

Presentaciones: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15 ºC hasta 30 ºC

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: J02AC

Clasificación farmacológica: ANTIMICÓTICOS PARA USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: VORICONAZOL ES UN FÁRMACO ANTIFÚNGICO 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 INVASIVAS GRAVES POR CANDIDA (INCLUYENDO C. KRUSEI) RESISTENTES A FLUCONAZOL. TRATAMIENTO DE INFECCIONES FÚNGICAS GRAVES POR SCEDOSPORIUM SPP. Y FUSARIUM SPP. EL VORICONAZOL SE DEBE ADMINISTRAR PRINCIPALMENTE A PACIENTES CON INFECCIONES PROGRESIVAS QUE IMPLIQUEN UNA POSIBLE AMENAZA PARA LA VIDA.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

d) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL	1854/94	AV. VELEZ SARSFIELD 5855	MUNRO - PROVINCIA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

e) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL	1854/94	AV. VELEZ SARSFIELD 5855	MUNRO - PROVINCIA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

f) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL	1854/94	AV. VELEZ SARSFIELD 5855	MUNRO - PROVINCIA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-0001-000052-13-7

Firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -