



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-107824548-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-107824548-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KEFIDIM / VORICONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, VORICONAZOL 50 mg – 200 mg; aprobado por Certificado N° 59.218.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KEFIDIM / VORICONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, VORICONAZOL 50 mg – 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-122533292-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-122533188-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.218, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-107824548-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rp



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

Kefidim Voriconazol 50 mg y 200 mg Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA CROATA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Kefidim® 50 mg, comprimidos recubierto

Cada comprimido recubierto contiene:

Voriconazol	50,00 mg
Núcleo:	
Lactosa monohidrato	62,50 mg
Croscarmelosa sódica	7,50 mg
Povidona K25	7,50 mg
Almidón pregelatinizado	21,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg
Cubierta:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,98 mg
Glicerol 85%	0,42 mg
Dióxido de Titanio (E171)	0,60 mg

Kefidim® 200 mg, comprimidos recubierto

Cada comprimido recubierto contiene:

Voriconazol	200,00 mg
Núcleo:	
Lactosa monohidrato	250,00 mg
Croscarmelosa sódica	30,00 mg
Povidona K25	30,00 mg
Almidón pregelatinizado	84,00 mg
Estearato de magnesio	6,00 mg
Cubierta:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	11,93 mg
Glicerol 85%	1,67 mg
Dióxido de Titanio (E171)	2,40 mg

ACCION TERAPEUTICA

Grupos farmacoterapéutico: Antimicóticos de aplicación sistémica – Derivados del triazol
Código ATC: J02AC03

INDICACIONES

Voriconazol es un medicamento antifúngico triazólico de amplio espectro indicado en adultos para:



- ✓ El tratamiento de la aspergilosis invasiva,
- ✓ El tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos,
- ✓ El tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*), resistentes a fluconazol,
- ✓ Tratamiento de infecciones fúngicas graves producidas por *Scedosporium* spp y *Fusarium* spp.

Voriconazol se debe administrar principalmente en pacientes con infecciones progresivas que puedan ser una amenaza para la vida.

- ✓ La profilaxis de las infecciones fúngicas en pacientes de alto riesgo que han sido receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH).

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado. Por lo tanto se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir voriconazol.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Voriconazol es un agente antifúngico/antimicótico triazólico. Su mecanismo de acción primario radica en la inhibición de la desmetilación fúngica del 14 alfa-ianosterol que dependen del citocromo P-450, que constituye un paso esencial de la biosíntesis del ergosterol.

La acumulación de 14 alfa-metil esterol se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular del hongo y probablemente sea responsable de la actividad antimicótica de voriconazol. Se ha demostrado que voriconazol posee una mayor selectividad para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que para los diversos sistemas enzimáticos del citocromo P-450 de mamíferos.

Relación farmacocinética/ farmacodinámica

De diez estudios de pacientes en tratamiento se obtuvo una mediana del nivel plasmático promedio y máximo de 2.425 µg/ml (rango intercuartílico de entre 1.193 y 43.80 µg/ml) y de 3.742 µg/ml (rango intercuartílico de entre 2.027 y 6.302 µg/ml) En dichos estudios no se observó correlación positiva entre los niveles plasmáticos medio, máximo y mínimo y la acción clínica. En los estudios profilácticos no se analizó esta relación.

Los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de los datos obtenidos en estudios clínicos dieron por resultado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de voriconazol y las alteraciones de los valores hepáticos o los trastornos de la vista. En los estudios profilácticos no se estudiaron ajustes de la dosificación.

Eficacia clínica y seguridad

Voriconazol muestra un amplio espectro de actividad in vitro, de actividad antimicótica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente al fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, voriconazol muestra actividad fungicida in vitro frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo *Scedosporium* o *Fusarium*, los que sólo limitadamente sensibles a los medicamentos antifúngicos existentes.



La eficacia clínica (definida como remisión parcial o completa) fue demostrada en infecciones por *Aspergillus* spp., incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp. inclusive *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y en un número restringido de infecciones por *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* y *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. incluyendo *S. apiospermum*, *S. prolificans* y *Fusarium* spp.

Otras infecciones por hongos tratadas (frecuentemente con remisión parcial o completa) comprendieron casos particulares de infecciones 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*, *Trichosporon* spp., incluyendo infecciones por *T. beigelii*.

La eficacia in vitro fue probada en los siguientes aislados clínicos: *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. e *Histoplasma capsulatum*, siendo que el crecimiento de la mayoría de las cepas es inhibida en presencia de concentraciones de voriconazol de entre 0,05 y 2 µg/ml.

La eficacia in vitro fue probada en los siguientes patógenos, cuya relevancia clínica todavía se desconoce con claridad: *Curvularia* spp. y *Sporothrix* spp.

Puntos de corte (breakpoints)

La extracción de muestras de cepas de hongos analizadas u otras pruebas de laboratorio relevantes (serología, histopatología) para aislar e identificar a los patógenos causales debe realizarse antes de comenzar el tratamiento. El tratamiento se puede comenzar antes de tomar conocimiento de los resultados de las culturas y de otros estudios de laboratorio. Una vez que se cuente con estos resultados, el tratamiento antiinfeccioso se podrá ajustar de acuerdo con ellos.

Los agentes patógenos que más frecuentemente causan infecciones en el hombre son, entre otros, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*. En general, todos estos patógenos poseen concentraciones mínimas de inhibidores (CMI) de menos de 1 mg/l.

Sin embargo, la actividad in vitro de voriconazol frente a las especies de *Candida* no es un uniforme.

La CMI de voriconazol específica para *C. glabrata* es proporcionalmente mayor en aislados resistentes al fluconazol que en aislados sensibles a éste. Por eso se deben hacer todos los esfuerzos posibles para determinar con precisión cuál es la especie del patógeno *Candida*. Si se dispone de la prueba de sensibilidad antimicótica, es posible interpretar los valores CMI tomando como base los criterios de punto de corte establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Puntos de corte según EUCAST

Especies de Candida	Punto de corte para la CMI (mg/l)	
	= S (sensible/susceptible)	>R (resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	No se cuenta con datos suficientes.	
<i>Candida krusei</i> ³	No se cuenta con datos suficientes.	
Otras <i>Candida</i> spp.	No se cuenta con datos suficientes.	

¹ Las cepas con valores CMI sobre el punto de corte de la sensibilidad son raras o hasta el momento no fueron observadas todavía. En muestras aisladas de este tipo, la identificación y los ensayos de sensibilidad microbiana tuvieron que ser repetidos y al confirmarse los resultados, fue necesario enviar la muestra a un laboratorio de referencia.

² En estudios clínicos, la tasa de respuesta de los pacientes a voriconazol fueron un 21% menores en *C. glabrata* que en *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Los datos in vitro dan cuenta de un ligero incremento de la resistencia de *C. glabrata* a voriconazol.

³ En estudios clínicos, la tasa de respuesta a voriconazol en infecciones con *C. krusei* es comparable con la tasa de respuesta en presencia de *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Ya que sólo en nueve muestras se pudo realizar un análisis EUCAST, en estos momentos no se



cuenta con datos suficientes para establecer los puntos de corte clínicos de *C. krusei*.
⁴Según EUCAST, no se determinaron puntos de corte para voriconazol que no dependieran de alguna especie.

Experiencias clínicas

En la presente sección se definen los resultados del tratamiento como remisión completa o parcial.

Infecciones por *Aspergillus* – Eficacia en pacientes con aspergilosis con mal pronóstico.

Voriconazol ha demostrado tener acción fúngica in vitro contra *Aspergillus* spp. En un ensayo multicéntrico aleatorizado abierto de 12 semanas de duración llevado a cabo en 277 pacientes inmunodeprimidos se probaron la eficacia y los beneficios de voriconazol en relación con la supervivencia en comparación con el empleo de anfotericina B convencional de uso en el tratamiento primario de una infección por *Aspergillus* invasiva aguda.

En estos casos se aplicó una dosis inicial de 6 mg/kg de voriconazol por vía intravenosa cada doce horas, seguida de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg de voriconazol cada doce horas durante al menos siete días. A continuación, el tratamiento se pudo cambiar a una formulación oral de 200 mg cada doce horas. El valor de duración media del tratamiento intravenoso con voriconazol fue de diez días (en un rango de 2 - 85 días). Al cabo del tratamiento intravenoso con voriconazol, la duración media del tratamiento oral con voriconazol fue de 76 días (en un rango de 2 - 232 días).

La respuesta del 53 % de los pacientes tratados con voriconazol fue satisfactoria (remisión completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, hallazgos radiográficos o broncoscópicos al comenzar el estudio) en comparación con el 31 % de la sustancia con la que comparó voriconazol. Con voriconazol, la tasa de supervivencia de 84 días fue significativamente más alta que la de la sustancia con la que se lo comparó. Asimismo se presentaron ventajas significativas tanto clínicas como estadísticas favorables a voriconazol en cuanto al tiempo de supervivencia como a la duración del tratamiento hasta su suspensión debido a intolerancia.

Este estudio confirmó los resultados positivos obtenidos en un estudio prospectivo anterior realizado en pacientes con factores de riesgo y mal pronóstico que incluían la enfermedad de injerto contra huésped y, en particular, infecciones cerebrales (la letalidad de estos casos es normalmente equivalente al 100 %).

Las infecciones tratadas en estos estudios comprendieron aspergilosis cerebral, sinusal, pulmonar y diseminada en pacientes con trasplante de médula ósea y de órganos sólidos, neoplasias hematológicas, cáncer y SIDA.

Candidemia en pacientes no neutropénicos

La eficacia de voriconazol comparada con un régimen de aplicación de anfotericina B seguida de fluconazol como tratamiento inicial de candidemia fue demostrada en un ensayo abierto y comparativo. En este estudio se estudiaron 370 pacientes no neutropénicos (edad > 12 años) con candidemia documentada. En total fueron tratados 248 pacientes con voriconazol. En nueve sujetos del grupo de voriconazol y cinco del grupo de anfotericina/fluconazol también se diagnosticó micosis invasiva mediante exámenes micológicos.

Los pacientes con insuficiencia renal no fueron incluidos en el estudio. La duración media del tratamiento fue de 15 días en ambos grupos de tratamiento. En el análisis primario, el resultado "exitoso" fue definido del siguiente modo por el Comité de Revisión de Datos (CRD) "ciego" a la medicación de ensayo: desaparición o mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de la infección con erradicación de *Candida* de la sangre y de los tejidos profundos al cabo de doce semanas después de finalizar el tratamiento. Los pacientes que no pudieron ser evaluados doce semanas después de finalizado el tratamiento se consideraron fracasos del tratamiento. En este análisis se encontró una respuesta favorable en el 41 % de los pacientes de ambos grupos de tratamiento.

En un estudio secundario que utilizó las evaluaciones del CRD sobre el último momento de medición posible (finalización del tratamiento o 2, 6 o 12 semanas después) se determinó que



voriconazol y el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol demostraron tener tasas de respuesta favorable del 65% y del 71% respectivamente. Los resultados terapéuticos favorables de cada uno de los períodos evaluados se pueden visualizar en la siguiente tabla que surge de la clasificación realizada por el médico evaluador:

Momento	Voriconazol (n = 248)	Anfotericina B fluconazol (n = 122)
Final del tratamiento	178 (72 %)	88 (72 %)
Dos semanas después	125 (50 %)	62 (51 %)
Seis semanas después	104 (42 %)	55 (45 %)
Doce semanas después	104 (42 %)	51 (42 %)

Infecciones refractarias graves por Candida

El ensayo incluyó a 55 pacientes con infecciones sistémicas refractarias graves por Candida (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas), en las que el tratamiento antifúngico previo, en particular con fluconazol, fue ineficaz.

Se observaron resultados favorables en 24 pacientes (15 remisiones completas y nueve parciales). En especies de Candida resistentes a fluconazol que no pertenecían al grupo Albicans se observó un resultado favorable en 3/3 de las infecciones por *C. krusei* (remisiones completas) y en 6/8 de las infecciones por *C. glabrata* (5 remisiones completas, una parcial). Los datos de eficacia clínica se apoyaron en datos limitados de sensibilidad.

Infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*

Voriconazol demostró ser eficaz frente a los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes.

Scedosporium spp.: Se observó una respuesta favorable a voriconazol en 16 (seis remisiones completas y diez parciales) pacientes de un total de 28 con *S. apiospermum* y en dos (en ambos casos remisiones parciales) pacientes de un total de siete con *S. prolificans*. Asimismo se observó respuesta favorable al tratamiento con voriconazol en una paciente de tres, infectada con más de un organismo incluyendo *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: El tratamiento con voriconazol fue exitoso en siete (3 remisiones completas y cuatro parciales) pacientes de un total de 17. De estos siete pacientes, tres tenían infecciones oculares, uno una infección sinusal y tres una infección diseminada). Otros cuatro pacientes sufrían de fusariosis y tenían adicionalmente una infección causada por varios patógenos; dos pacientes pudieron ser tratados exitosamente.

La mayoría de los pacientes que fueron tratados con voriconazol a causa de las infecciones precedentemente mencionadas no habían tolerado tratamientos antimicóticos previos o sus micosis demostraron ser refractarias al tratamiento.

Profilaxis primaria de infecciones fúngicas invasivas (IFI); eficacia en receptores de TCMH sin IFI probada o probable previa.

En un ensayo multicéntrico, comparativo abierto, voriconazol fue comparado con itroconazol como profilaxis primaria en receptores adultos y adolescentes de TCMH alogénico sin IFI probada o probable previa. El resultado satisfactorio se definió como la capacidad de continuar la profilaxis con el fármaco estudiado durante 100 días después del TCMH (sin interrupciones > 14 días) y la supervivencia sin IFI probada o probable durante 180 días después del TCMH. El grupo AITm (grupo de análisis por intención de tratar modificado) se componía de 465 receptores de TCMH alogénico, el 45% de los cuales padecía leucemia mieloide aguda (LMA). El 58 % del total de pacientes estaba sometido a un régimen de condiciones mielosupresoras. La profilaxis con el fármaco estudiado se inició inmediatamente después del TCMH: 224 pacientes recibieron voriconazol y 241 pacientes itroconazol. La duración media de la profilaxis



con el fármaco estudiado fue de 96 días en el caso de voriconazol y de 68 días en el caso de itraconazol en el grupo AITm.

En la tabla siguiente se enumeran las tasas de valoración de los resultados y los otros parámetros secundarios (puntos finales):

Parámetros (puntos finales)	Voriconazol (n=224)	Itraconazol (n=224)	Diferencias entre las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95 %	Valor de p
Resultado del día 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Resultado del día 100*	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Realización de al menos 100 días de profilaxis con la medicación estudiada.	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Supervivencias hasta el día 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Desarrollo de IFI probada o probable hasta el día 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Desarrollo de IFI probada o probable hasta el día 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
IFI probada o probable durante la aplicación de la aplicación estudiada	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Punto final primario del ensayo.

** Diferencias en los porcentajes, el intervalo de confianza (IC) del 95 % y los valores de p obtenidos tras el ajuste para la aleatorización.

La tasa de IFI hasta el día 180 y el punto final primario del estudio, específicamente el resultado exitoso el día 180 en pacientes con AML y pacientes con condicionamiento mieloablatoivo se presenta en la tabla siguiente:

LMA

Parámetros (puntos finales)	Voriconazol (n=98)	Itraconazol (n=109)	Diferencias entre las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95 %
Avance de la IFI al día 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %)**
Resultado al día 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)**

* Punto final primario del estudio.

** Utilizando un margen del 5 % se prueba que no es inferior (menos eficaz)

** Diferencias en los porcentajes, el intervalo de confianza (IC) del 95 % y los valores de p obtenidos tras el ajuste para la aleatorización.

Acondicionamiento mieloablatoivo

Parámetros (puntos finales)	Voriconazol (n=125)	Itraconazol (n=143)	Diferencias entre las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95 %
Parámetros (puntos finales)			



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

* Punto final primario del estudio.

** Utilizando un margen del 5 % se prueba que no es inferior (menos eficaz)

** Diferencias en los porcentajes, el intervalo de confianza (IC) del 95 % y los valores de p obtenidos tras el ajuste para la aleatorización.

La profilaxis secundaria de la IFI – Eficacia en receptores de TCMH con IFI probada por anticipado o probable.

Voriconazol se estudió como profilaxis secundaria en un ensayo multicéntrico, no comparativo abierto en receptores adultos de TCMH alogénico con IFI probada por anticipado o probable. El punto final primario era la tasa de presentación de IFI probada o probable durante el primer año del TCMH. El grupo AITm comprendía 40 pacientes con IFI previa, incluyendo 31 pacientes con aspergilosis, cinco pacientes con candidiasis y cuatro pacientes con otras IFI. La duración media de la profilaxis con la medicación estudiada fue de 95,5 días en el grupo AITm.

Las IFI probadas o probables se presentaron en el 7,5 % (3/40) de los pacientes en el transcurso del primer año posterior a AITE, incluyendo una candidiasis sistémica, una scedosporiosis (ambas recidivas de IFI anteriores) y una cigomicosis. La tasa de supervivencia al día 180 era del 80,0 % (32/40) y del 70 % (28/40) al cabo de un año.

Duración del tratamiento

En los ensayos clínicos, el 70 % de los pacientes fueron tratados con voriconazol durante más de doce semanas y 164 pacientes fueron tratados con voriconazol durante más de seis meses.

Niños y adolescentes

De 53 pacientes pediátricos de edades que oscilaban entre los 2 y como máximo 18 años, dos fueron tratados con voriconazol en el marco de dos ensayos clínicos multicéntricos, no comparativos abiertos. En el primer ensayo se estudiaron 31 pacientes con aspergilosis invasiva (AI) posible, probada o probable. De los cuales, 14 pacientes sufrían de AI probada o probable y fueron incluidos en los grupos de análisis de intención de tratar modificados para analizar la eficacia. En el segundo ensayo referido se estudiaron 22 pacientes con candidiasis invasiva, incluyendo candidemia (CIC) y candidiasis esofágica (CE) que requerían de tratamiento primario o de rescate. De estos pacientes, 17 fueron incluidos en el grupo AITm para los análisis de eficacia. Después de seis semanas de tratamiento, los pacientes con AI registraron una tasa de respuesta general del 64,3 % (9/14); en los pacientes de entre 2 y 12 años, la tasa de respuesta general fue del 40 % (2/5) y en los paciente de entre doce y 18 años, del 77,8 % (7/9). Al final del tratamiento, en los pacientes con CIC, la tasa de respuesta general fue del 85,7 % (6/7) y en los pacientes con CE del 70 % (7/10). La tasa general de respuesta (combinando CIC y CE) fue del 88,9 % (8/9) en los pacientes entre los dos y los doce años de edad y del 62,5 % (5/8) en los pacientes de entre doce y 18 años.

Ensayos clínicos para identificar el intervalo QTc

En un ensayo de dosis única cruzado y aleatorizado, controlado con placebo, realizado con la finalidad de evaluar el efecto sobre el intervalo QTc en voluntarios, se analizaron tres dosis únicas orales de voriconazol y ketoconazol.

De los ensayos se desprende un aumento promedio del intervalo QTc ajustado con placebo en comparación con el valor inicial de 5,1, 4,8 u 8,2 msec tras 800, 1.200 o 1.600 mg de voriconazol y de 0,7 msec tras 800 mg de ketoconazol respectivamente. En ninguno de los voluntarios de los grupos de tratamiento se observó un aumento del QTc equivalente a 60 msec en comparación con el valor inicial. En ninguno de los voluntarios, la prolongación del intervalo QTc excedió los 500 msec que potencialmente pueden tener relevancia clínica.

Propiedades farmacocinéticas



Propiedades farmacocinéticas generales

La farmacocinética de voriconazol fue estudiada en voluntarios sanos, poblaciones especiales y pacientes. Durante la administración oral de 200 mg o 300 mg de voriconazol dos veces por día durante 14 días en pacientes con riesgo de contraer aspergilosis (principalmente pacientes con neoplasias malignas del tejido linfáticos o de tipo hematopoyético), las características farmacocinéticas observadas, tales como resorción rápida y completa, acumulación y farmacocinética no lineal, concordaron con las observadas en los voluntarios sanos.

La farmacocinética de voriconazol no es lineal en función de su cinética de saturación metabólica. A dosis mayores se midieron niveles plasmáticos desproporcionalmente altos. Se estima que el incremento de la administración oral de 200 mg de voriconazol dos veces por día a dosis de 300 mg dos veces por día conlleva en promedio un incremento de 2,5 veces la exposición (AUC_{0-24}) a voriconazol. Con una dosis de mantenimiento oral de 200 mg (o de 100 mg en paciente con masa corporal de menos de 40 kg) se obtiene una exposición a voriconazol comparable con 3 mg/kg i.v. Con una dosis de mantenimiento oral de 300 mg (o de 150 mg en paciente con masa corporal de menos de 40 kg) se obtiene una exposición a voriconazol comparable con 4 mg/kg i.v. Con la administración intravenosa u oral de las dosis iniciales recomendadas se obtienen niveles similares al estado estacionario (*steady-state*) en plasma durante las primeras 24 horas. Sin la dosis inicial, en gran parte de los pacientes que recibían una dosis de mantenimiento de dos veces por día, el 6° día de tratamiento se obtuvieron niveles plasmáticos de estado estacionario.

Resorción

Voriconazol es resorbido en forma rápida y prácticamente completa después de la ingesta oral, sino que se alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max}) al cabo de una hasta dos horas. La biodisponibilidad absoluta de voriconazol tras la administración oral es de aproximadamente el 96 %. Si se administran varias dosis de voriconazol en combinación con comidas de muy alto contenido graso se reduce un 34 % el C_{max} y un 24 % el AUC_{0-24} . La alteración del valor de pH estomacal no influye en la resorción de voriconazol.

Distribución

El volumen de distribución de voriconazol en estado/equilibrio estacionario es de aproximadamente 4,6 l/kg, lo que permite inferir una marcada distribución en los tejidos. La unión de proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 58 %. De las muestras de líquido cefalorraquídeo extraídas de ocho pacientes del programa de uso compasivo se obtuvieron concentraciones de voriconazol medibles.

Biotransformación

Los estudios in vitro han mostrado que voriconazol se metaboliza por medio 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 tienen una importante participación en la metabolización de voriconazol.

Esta enzima manifiesta polimorfismo genético. Así es que cabe esperar que el 15-20 % de la población asiática metabolice con lentitud, mientras que las poblaciones caucásicas y negra, la prevalencia de una metabolización lenta ronda el 3, como máximo el 5 %. Los estudios realizados en sujetos caucásicos y japoneses sanos han demostrado que los metabolizadores lentos tienen en promedio una exposición a voriconazol (AUC_{0-24}) que cuaduplican los metabolizadores homocigóticos rápidos. Los sujetos heterocigóticos que metabolizan rápidamente tienen en promedio niveles de voriconazol que duplican los de metabolizadores homocigóticos más rápidos.

El metabolito principal de voriconazol es óxido N. Tras la ingesta de voriconazol de voriconazol marcado radioactivamente, el óxido N representa el 72 % de los metabolitos marcados radioactivamente en plasma. Dado que este metabolito tiene una acción antimicótico mínima, es probable que no contribuya a la eficacia de voriconazol.

Eliminación

Voriconazol se elimina a través del hígado, por lo que menos del 2 % de la dosis se elimina sin alteraciones con la orina.



Tras la administración de una dosis radiomarcada de voriconazol, aproximadamente el 80 % de la radioactividad se recupera en la orina; cuando se administran varias dosis orales, este porcentaje en la orina llega al 83 %. La mayor parte de la radioactividad total se elimina dentro de las primeras 94 horas posteriores a la administración oral o intravenosa.

La semivida de eliminación de voriconazol depende de la dosis y lleva seis horas cuando la dosis es de 200 mg por vía oral. Debido a la farmacocinética no lineal no es posible recurrir a la semivida de eliminación para estimar la acumulación o la eliminación de voriconazol.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Sexo

En un ensayo de dosis múltiples por vía oral C_{max} y AUC_T eran un 83 % más altas en mujeres jóvenes sanas y un 113 % más altas que en hombres jóvenes sanos (de entre 18 y 45 años de edad). En el mismo ensayo no se observaron diferencias significativas en C_{max} y AUC_T entre mujeres de mayor edad sanas y hombres de mayor edad sanos (³ 65 años de edad).

En el programa de desarrollo clínico no se procedió a adaptar la dosis debido a la pertenencia a un sexo determinado. El perfil de tolerancia y de niveles plasmáticos de los pacientes hombres y mujeres era similares. Por lo tanto no es necesario ajustar la dosis por sexos.

Pacientes de edad avanzada

En ensayos de dosis múltiples por vía oral C_{max} y AUC_T eran un 61 % más altas en hombres mayores sanos y un 86 % más altos que en hombres jóvenes sanos (de entre 18 y 45 años de edad). Entre las mujeres mayores sanas (³ 65 años de edad) y las mujeres jóvenes sanas (de entre 18 y 45 años de edad) no se observaron diferencias significativas de C_{max} y AUC_T .

En ensayos clínicos no se procedió a realizar ajustes de la dosis en función de edades específicas. Se observó la existencia de relación entre niveles de plasma y edad. El perfil de tolerancia de voriconazol entre paciente jóvenes y ancianos era similar. Por eso no es necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos (véase la sección *Posología y forma de administración*).

Niños y adolescentes

La dosis recomendada en niños y pacientes adolescentes se basa en un análisis farmacocinético poblacional de los datos procedentes de 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos entre los dos y los doce años como máximo, y de 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos entre los doce y los 17 años como máximo. En tres estudios farmacocinéticos pediátricos se evaluaron dosis múltiples intravenosas de 3, 4, 6, 7 y 8 mg/kg dos veces por día y dosis múltiples orales (utilizando el polvo para suspensión oral) de 4 mg/kg, 6 mg/kg y 200 mg/kg dos veces por día. En un estudio farmacocinético practicado en adolescentes se analizaron dosis iniciales intravenosas de 6 mg/kg dos veces por día el primer día, seguidas de una dosis intravenosa de 4 mg/kg dos veces por día y de dos ingestas diarias de 300 mg de comprimidos recubiertos por vía oral. En niños y adolescentes se observó una variabilidad interindividual mayor en comparación con adultos.

La comparación de los datos farmacocinéticos de niños y adultos arrojó que la exposición total esperada (AUC_T) en niños después de una dosis inicial intravenosa de 9 mg/kg era comparable con una dosis inicial intravenosa de 6 mg/kg en adultos. Las exposiciones totales esperadas en niños tras las dosis de mantenimiento por vía intravenosa de 4 y 8 mg/kg dos veces por día eran comparables con una dosis intravenosa de mantenimiento de 3 o 4 mg/kg dos veces por día en adultos. La exposición total esperada en niños después de recibir dosis orales de mantenimiento de 9 mg/kg dos veces por día (350 mg como máximo) era comparable con una dosis oral para adultos de 200 mg, dos veces por día. Una dosis intravenosa de 8 mg/kg dará por resultado una exposición a voriconazol aproximadamente dos veces más alta que una dosis oral de 9 mg/kg.

La dosis intravenosa de mantenimiento en niños y adolescentes comparativamente más alta que la de adultos se debe a la mayor capacidad de eliminación de los niños y adolescentes debido a una relación mayor entre la masa hepática y la corporal. Sin embargo, en niños con malabsorción y una masa corporal muy baja para su edad, la biodisponibilidad oral puede verse restringida. En este caso es recomendable administrar voriconazol por vía intravenosa.

En la mayoría de los pacientes adolescentes, la exposición a voriconazol era comparable con la de adultos con la misma dosificación. Sin embargo, en adolescentes jóvenes con masa



corporal baja se observó una exposición baja a voriconazol en comparación con adultos. Es probable que estas personas metabolicen voriconazol de un modo más parecido al de los niños que al de los adultos. Sobre la base del análisis de la población farmacocinética, los adolescentes de entre doce y 14 años que pesan menos de 50 kg deben recibir la dosis pediátrica (véase la sección *Posología y forma de administración*).

Insuficiencia renal

Un ensayo realizado con una dosis única de 200 mg que incluyó pacientes con función renal normal o que tenían una insuficiencia renal leve (*clearance* de creatinina de 41 a 60 ml/min) o incluso una disfunción renal grave (*clearance* de creatinina < 20 ml/min) mostró que la insuficiencia renal no influye significativamente en la farmacocinética de voriconazol. El enlace proteínico plasmático de voriconazol era similar en todos los pacientes con insuficiencia renal, con independencia del grado de la insuficiencia.

Insuficiencia hepática

Tras una dosis oral única (200 mg), el AUC_T de los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (*Child-Pugh* A y B) era 233 % más alta que en pacientes con función hepática normal. El enlace proteínico de voriconazol no se vio influenciado por la insuficiencia hepática. En un ensayo en el que se administraron dosis orales múltiples, el AUC_T de los pacientes con cirrosis hepática moderada (*Child-Pugh* B) que recibían una dosis de mantenimiento de 100 mg de voriconazol, dos veces por día, era similar al de los pacientes con función hepática normal de menos de 200 mg, dos veces por día. No se cuenta con datos farmacocinéticos sobre pacientes que sufren de cirrosis hepática grave (*Child-Pugh* C).

Datos preclínicos de seguridad

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de voriconazol arrojaron que el hígado es el órgano diana de la toxicidad. Igual que con otros principios activos de acción antimicótico, se produjo hepatotoxicidad en concentraciones plasmáticas como las que también se presentan en dosis terapéuticas en el hombre. En ratas, ratones y perros, voriconazol también generó trastornos funcionales mínimos en las glándulas suprarrenales. Los estudios convencionales sobre seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinógeno no redundaron en riesgos especiales para el hombre.

En estudios reproductivos, voriconazol resultó ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos en concentraciones que también se alcanzan en el hombre con fines terapéuticos. En el estudio pre y posnatal de ratas expuestas a dosis más bajas que las terapéuticas en humanos, voriconazol prolongó el tiempo de gestación y de las contracciones uterinas en el parto y produjo distocia, con la consecuencia de la mortalidad materna y de la menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el proceso de parto probablemente estén controlados por mecanismos específicos de cada especie, incluyan una disminución de los niveles de estradiol y sean equivalentes a los que se observan en otros antimicóticos azólicos. La administración de voriconazol en concentraciones comparable con las que alcanzadas en el hombre bajo dosis terapéuticas no conllevó alteraciones de la fertilidad en ratas macho y hembra.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Posología

Antes y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorear y eventualmente corregir las alteraciones del metabolismo de los electrolitos, como por ejemplo la hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

KEFIDIM se comercializa en forma de comprimidos recubiertos 50 mg y 200 mg.

Tratamiento

Adultos

El tratamiento debe iniciarse con la dosis inicial de voriconazol que se indica a continuación, para que en el primer día de tratamiento se alcance el nivel de concentración plasmática como el del estado estacionario.

La siguiente tabla proporciona información detallada sobre la posología recomendada:



	Vía oral	
	Pacientes a partir de los 40 kg de masa corporal *	Pacientes con menos de 40 kg de masa corporal *
(Dosis inicial) (dentro de las primeras 24 horas)	400 mg cada doce horas	200 mg cada doce horas
(dosis de mantenimiento) (al cabo de las primeras 24 horas)	200 mg dos veces por día.	100 mg dos veces por día.

*También se aplica a los pacientes de 15 años de edad y mayores.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible en función de la respuesta clínica y micológica del paciente. Cuando un tratamiento prolongado con voriconazol exceda los 180 días (seis meses) se deberá realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio que supone (véase las secciones *Advertencias especiales y precauciones de empleo*, y *Propiedades farmacodinámicas*).

Ajuste de la dosis (adultos)

Si la respuesta del paciente al tratamiento fuera insuficiente, la dosis de mantenimiento, tratándose de administración oral, podrá aumentarse a 300 mg dos veces por día. En paciente cuya masa corporal fuese inferior a los 40 kg, la dosis oral podrá aumentarse a 150 mg dos veces por día.

Si el paciente no tolerase el tratamiento con una dosis mayor, la dosis de mantenimiento por vía oral se deberá reducir gradualmente de a 50 mg cada vez hasta alcanzar los 200 mg dos veces por día (por ejemplo 100 mg dos veces por día en paciente con masa corporal menor de 40 kg).

Uso profiláctico: véase la información siguiente.

Profilaxis en adultos

La profilaxis debe iniciarse el día del trasplante y puede extenderse guante un máximo de 100 días. La profilaxis debe ser lo más breve posible de acuerdo con el riesgo de desarrollar una infección fúngica invasiva (IFI) determinada por neutropenia o inmunosupresión Únicamente puede prolongarse hasta un máximo de 180 días después del trasplante, cuando la inmunosupresión persiste o se presenta enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

Posología

El régimen posológico para la profilaxis es el mismo que el del tratamiento de los respectivos grupos etarios. Consulte al respecto las tablas de tratamiento que se consignan precedentemente.

Duración de la profilaxis

En el marco de estudios clínicos no se ha estudiado en forma suficiente la inocuidad y eficacia de la administración de voriconazol durante más de 180 días.

Cuando la administración de voriconazol con fines profilácticos exceda los 180 días (seis meses) se deberá realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio que supone (véase las secciones *Advertencias especiales y precauciones de empleo*, y *Propiedades farmacodinámicas*).

Las siguientes indicaciones se aplican tanto al tratamiento como a la profilaxis

Ajuste de la dosis

Cuando voriconazol se administre con fines profilácticos no se recomienda realizar ajustes de la dosis ante la falta de eficacia o la presentación de efectos adversos asociados al tratamiento. Si se presentan efectos adversos asociados con el tratamiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y la administración de principios activos



antimicóticos alternativos (véase las secciones *Advertencias especiales y precauciones de empleo*, y *Efectos adversos*).

Ajuste de la dosis en caso de administración concomitante

Es posible administrar fenitoína en forma concomitante con voriconazol, siempre que la dosis de mantenimiento por vía oral de voriconazol se incremente de 200 mg a 400 mg, dos veces por día (100 mg a 200 mg por vía oral dos veces por día en pacientes con masa corporal por debajo de los 40 kg). Véase las secciones *Advertencias especiales y precauciones de empleo* y *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*.

En lo posible debe evitarse la combinación de voriconazol y rifabutina. Sin embargo, si la combinación de ambos principios activos se indica en forma unívoca, la dosis de mantenimiento por vía oral de voriconazol puede incrementarse de 200 mg a 350 mg, dos veces por día (100 mg a 200 mg por vía oral dos veces por día en pacientes con peso corporal por debajo de 40 kg). Véase las secciones *Advertencias especiales y precauciones de empleo* y *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*.

Efavirenz se puede administrar simultáneamente con voriconazol, siempre que la dosis de mantenimiento de voriconazol sea incrementada a 400 mg cada 12 horas y que la dosis de efavirenz sea reducida un 50%, es decir a 300 mg por día. Si se suspende el tratamiento con voriconazol, se deberá restablecer la dosis original de efavirenz (véase las secciones *Advertencias especiales y precauciones de empleo* y *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (véase la sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no influye en la farmacocinética de voriconazol administrado por vía oral. Por eso no es necesario ajustar la dosis oral en aquellos pacientes que sufren de insuficiencia renal leve hasta grave (véase la sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Voriconazol es hemodializado con *clearance* de 121 ml/minuto. La eliminación de voriconazol en el transcurso de una hemodiálisis de cuatro horas no es suficiente como para justificar el ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

A los pacientes afectados por una cirrosis hepática leve hasta moderada (A y B en la Escala *Child-Pugh*) se recomienda aplicar la dosis inicial de voriconazol indicada, pero reducir a la mitad la dosis de mantenimiento (véase la sección *Propiedades farmacocinéticas*).

No se realizaron estudios de voriconazol en pacientes afectados por cirrosis hepática crónica (C en la Escala *Child-Pugh*).

No se cuenta con datos suficientes sobre el uso seguro de voriconazol en pacientes con valores incrementados de la función hepática (aspartato transaminasa [AST], alanino transaminasa [ALT], fosfatasa alcalina [FA] o bilirrubina total cinco veces mayor que el límite superior del valor normal):

Se vinculó Voriconazol con el incremento de los valores hepáticos y los síntomas clínicos de daño en el hígado, como por ejemplo ictericia. Por lo tanto, sólo se permite su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, si los beneficios de usarlo exceden el riesgo potencial de no hacerlo. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deberán ser vigilados cuidadosamente en relación con la toxicidad asociada con el medicamento (véase la sección *Efectos adversos*).

Niños y adolescentes

No fueron estudiadas la inocuidad y eficacia de voriconazol en niños menores de dos años. Los datos con los que se cuenta actualmente se describen en las secciones *Efectos adversos* y *Propiedades farmacodinámicas*, aunque no suponen que se puedan hacer recomendaciones posológicas.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos de voriconazol deben tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.



CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad al principio activo o a uno de los excipientes mencionados en la formulación.

Administración simultánea de sustratos del CYP3A4: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina o ivabradina, dado que las mayores concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden producir que se prolongue el intervalo QTc y rara vez causar *torsade de pointes* (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

Es probable que la administración concomitante de rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan pueda reducir significativamente la concentración plasmática de voriconazol (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

Está contraindicada la administración simultánea de dosis estándar de voriconazol junto con dosis de efavirenz de 400 mg o mayor por día, porque efavirenz administrado en estas dosis reduce significativamente la concentración plasmática de voriconazol en las personas sanas. Además, voriconazol aumenta significativamente la concentración de efavirenz en plasma (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*; en relación con dosis más bajas, véase la sección *Advertencias especiales y precauciones de empleo*).

Administración concomitante con altas dosis de ritonavir (400 mg o más dos veces por día), ya que esta dosis de ritonavir reduce significativamente la concentración de voriconazol en plasma (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*; en relación con dosis más bajas, véase la sección *Advertencias especiales y precauciones de empleo*).

Administración concomitante con alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) que son sustratos del CYP3A4, ya que puede producir ergotismo a causa del incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

Administración concomitante con sirolimus, porque es probable que voriconazol incremente en forma significativa la concentración de sirolimus en plasma (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

La administración concomitante de voriconazol con naloxegol, un sustrato del CYP3A4, ya que el aumento de las concentraciones plasmáticas de naloxegol puede provocar síntomas de abstinencia de opioides (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

La administración concomitante de voriconazol con tolvaptán, ya que los inhibidores potentes del CYP3A4, como el voriconazol, aumentan significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

La administración concomitante de voriconazol con lurasidona, ya que los aumentos significativos en la exposición a lurasidona pueden provocar reacciones adversas graves (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

La administración concomitante con venetoclax al inicio y durante la fase de ajuste de dosis, ya que es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de venetoclax e incremente el riesgo del síndrome de lisis tumoral (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad

A pacientes con hipersensibilidad a otros compuestos azólicos sólo se permite administrar voriconazol con precaución (véase también la sección *Efectos adversos*).

Sistema cardiovascular

Con voriconazol se ha asociado la prolongación del intervalo QTc. Rara vez se han presentado casos de *torsades de pointes* en pacientes que tomaban voriconazol y que presentaban factores de riesgo que también pudieron haber contribuido a su aparición, tales como antecedentes de haber sido tratados con quimioterapia cardiotoxica, de sufrir una cardiomiopatía o hipocaliemia y de haber tomado medicación concomitante. Voriconazol debe



ser administrado con precaución a pacientes con predisposición a sufrir arritmias, p. ej. en los siguientes casos:

- prolongación congénita o adquirida del intervalo QTc;
- cardiomiopatía, en particular pacientes con insuficiencia cardiaca preexistente;
- bradicardia sinusal;
- arritmias sintomáticas preexistentes;
- medicación concomitante cuyo efecto conocido sea la prolongación del intervalo QTc;

Antes y durante el tratamiento con voriconazol se deberán controlar y eventualmente corregir las alteraciones del metabolismo electrolítico, como por ejemplo hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (véase la sección *Posología y forma de administración*). En un ensayo practicado a voluntarios sanos se estudiaron los efectos sobre el intervalo QTc de una dosis única hasta cuatro veces mayor que la dosis diaria habitual de voriconazol. Ninguno de los voluntarios excedió los 500 msec de prolongación del intervalo QTc con potencial relevancia clínica (véase la sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Toxicidad hepática

En los estudios clínicos con voriconazol se produjeron casos de trastornos graves de la función hepática (incluyendo hepatitis, colestasis y falla hepática fulminante, incluso letal). Los casos de insuficiencia hepática se presentaron principalmente en los pacientes con patologías subyacentes graves (predominantemente neoplasias hematológicas). En los pacientes sin otros factores de riesgo identificables se presentaron casos de trastornos transitorios de la función hepática, incluyendo hepatitis e ictericia. En general, los trastornos de la función hepática revirtieron al interrumpir el tratamiento (véase la sección *Efectos adversos*).

Control de los parámetros de la función hepática

En los pacientes que son tratados con voriconazol es necesario realizar un seguimiento atento de la hepatotoxicidad, para lo cual se deben realizar análisis de laboratorio para controlar los indicadores de la función hepática (en especial de AST y ALT) al comenzar el tratamiento con voriconazol, los que luego se deberán repetir al menos una vez por semana durante el primer mes de tratamiento. La duración del tratamiento deberá ser la más breve posible. Si de todos modos se continuase el tratamiento tras realizar una evaluación de riesgos y beneficios (véase la sección *Posología y forma de administración*), la frecuencia de los controles se podrá reducir a una vez por mes, siempre que los valores de la función hepática no se alteren.

Ante un manifiesto aumento de los valores de la función hepática se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol, salvo que la ponderación médica de los riesgos y beneficios para el paciente justifique continuarlo.

El control de los parámetros de la función hepática debe realizarse tanto en niños como en adultos.

Reacciones adversas dermatológicas graves

• Fototoxicidad

Además, se ha asociado el uso de voriconazol con fototoxicidad, incluidas reacciones tales como efélides, lentigo y queratosis actínica, y pseudoporfiria. Se recomienda que todos los pacientes, niños incluidos, eviten la exposición directa a la luz solar durante el tratamiento y que utilicen medidas tales como ropa protectora y pantallas solares con un elevado factor de protección solar (FPS).

• Carcinoma de células escamosas de la piel (CCE)

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel (incluido el CCE cutáneo in situ o enfermedad de Bowen) en pacientes, algunos de los cuales habían notificado reacciones fototóxicas previas. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe solicitar una consulta multidisciplinar, considerar la interrupción del tratamiento con voriconazol y el uso de agentes antifúngicos alternativos y remitir al paciente a un dermatólogo. Si se continúa el tratamiento con voriconazol, aun así, se debe realizar una evaluación dermatológica de manera sistemática y regular, para permitir la detección y manejo temprano de las lesiones precancerosas. Se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol si se identifican lesiones cutáneas precancerosas o carcinoma de células escamosas (ver más abajo la sección *Tratamiento a largo plazo*).

• Reacciones adversas cutáneas graves



Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), que pueden ser potencialmente mortales o mortales con el uso de voriconazol. Si un paciente presenta una erupción cutánea, se debe controlar estrechamente e interrumpir el tratamiento con voriconazol si las lesiones progresan.

Acontecimientos suprarrenales

Se han notificado casos reversibles de insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben azoles, incluyendo voriconazol. Se ha notificado insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben azoles con o sin la administración concomitante de corticosteroides. En pacientes que reciben azoles sin corticosteroides, la insuficiencia suprarrenal está relacionada con la inhibición directa de la esteroidogénesis por los azoles. En pacientes que toman corticosteroides, la inhibición del CYP3A4 asociado al metabolismo de voriconazol puede conducir a un exceso de corticosteroides e inhibición suprarrenal (*ver sección Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*). También se ha notificado síndrome de Cushing con y sin insuficiencia suprarrenal posterior en pacientes que reciben voriconazol de forma concomitante con corticosteroides. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con voriconazol y corticosteroides (incluidos los corticosteroides inhalados, por ejemplo, budesonida y los corticosteroides intranasales) se deben monitorizar estrechamente para detectar insuficiencia de la corteza suprarrenal tanto durante como cuando se suspende el tratamiento con voriconazol (*ver sección Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*). Se debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si presentan signos y síntomas del síndrome de Cushing o insuficiencia suprarrenal

Tratamiento a largo plazo

La exposición prolongada (ya sea terapéutica o profiláctica) durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo y, por lo tanto, los médicos deben considerar la necesidad de limitar la exposición a voriconazol. Se ha notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel (CCE) (incluido el CCE cutáneo in situ o enfermedad de Bowen) relacionados con el tratamiento con voriconazol a largo plazo. En pacientes trasplantados, se han notificado casos de periostitis no infecciosa con niveles elevados de fluoruro y fosfatasa alcalina. Si un paciente desarrolla dolor óseo y existen hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, la interrupción del tratamiento con voriconazol se debe considerar tras la consulta multidisciplinaria.

Reacciones adversas visuales

Se reportaron efectos adversos persistentes en el ojo, incluyendo visión borrosa, neuritis óptica y edema de papila (véase la sección *Efectos adversos*).

Reacciones adversas renales

En los pacientes graves en tratamiento con voriconazol se observó insuficiencia renal aguda. Es frecuente que a los pacientes tratados con voriconazol también se les administren medicamentos nefrotóxicos y que sufran patologías concomitantes que pueden ocasionar insuficiencia renal (véase la sección *Efectos adversos*).

Control de los parámetros de la función renal

Los pacientes deben ser controlados en relación con la aparición de insuficiencia función renal. Los controles deben comprender estudios de laboratorio, ante todo el análisis del valor de la creatinina sérica.

Control de la función pancreática

Los pacientes tratados con voriconazol con factor de riesgo, en especial los niños (p. ej. a causa de quimioterapia precedente o de trasplante hematopoyético de células madre), deben ser sometidos a controles estrictos para detectar pancreatitis agudas. En estos casos pueden realizarse controles de la amilasa o de la lipasa sérica.

Niños y adolescentes

Hasta la fecha no fue estudiada la eficacia e inocuidad de voriconazol en niños menores de dos años (véase también las secciones *Efectos adversos* y *Propiedades farmacodinámicas*). Voriconazol se puede aplicar en niños a partir de los dos años de edad. En niños y



adolescentes se observó con más frecuencia el aumento de las enzimas hepáticas (véase la sección *Efectos adversos*). Tanto en niños como en adultos deben realizarse controles de los parámetros de la función hepática. En niños y adolescentes entre los dos y doce años de edad con malabsorción y muy baja masa corporal para su edad, la biodisponibilidad oral puede ser restringida. En este caso es recomendable administrar voriconazol por vía intravenosa.

La frecuencia de reacciones fototóxicas es mayor en niños y adolescentes. Dado que se refirió evolución hacia CCE, se indican las más estrictas medidas de fotoprotección en estas poblaciones de pacientes. En niños que presentan lesiones de fotoenvejecimiento como lentigos y efélides se recomienda evitar la exposición a la luz del sol y realizar un seguimiento dermatológico posterior, aun cuando se haya interrumpido el tratamiento con voriconazol.

Profilaxis

Si se presentan efectos adversos (hepatotoxicidad, reacciones cutáneas graves incluyendo fototoxicidad y CCE, trastornos visuales graves y prolongados en el tiempo y periostitis) es necesario considerar la interrupción del tratamiento con voriconazol y el uso de principios activos de acción antimicótica alternativos.

Fenitoína (Sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450)

Cuando se administra fenitoína junto con voriconazol se recomienda la rigurosa vigilancia de los niveles de concentración de fenitoína. Se debe evitar el uso simultáneo de voriconazol y fenitoína, a menos que el beneficio terapéutico sea mayor que el riesgo probable (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

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

Si voriconazol se administra junto con efavirenz, la dosis de voriconazol se debe aumentar a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se debe reducir a 300 mg cada 24 horas (véase las secciones *Posología y forma de administración*, *Contraindicaciones* y *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

Glasdegib (sustrato del CYP3A4)

Es posible que la administración concomitante de voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de glasdegib y el riesgo de prolongación del intervalo QTc (*ver sección Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*). Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda una monitorización frecuente del electrocardiograma ECG.

Inhibidores de la tirosin quinasa (sustrato del CYP3A4)

Es posible que la administración concomitante de voriconazol con inhibidores de la tirosin quinasa metabolizados por el CYP3A4 incremente las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la tirosin quinasa y el riesgo de reacciones adversas. Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda una reducción de la dosis del inhibidor de la tirosin quinasa y una estrecha monitorización clínica (*ver sección Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

Rifabutina (potente inductor del CYP450)

Si se administra rifabutina junto con voriconazol, se recomiendan rigurosos controles del cuadro hemático y de los efectos adversos de rifabutina (p. ej. uveítis). Se debe evitar el uso simultáneo de voriconazol y rifabutina, a menos que el beneficio terapéutico sea mayor que el riesgo probable (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

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

Se debe evitar la administración simultánea de voriconazol y de una baja dosis de ritonavir (100 mg, dos veces por día), salvo que con base en una evaluación de los riesgos y beneficios para el paciente se justifique la administración de voriconazol (véase las secciones *Contraindicaciones* y *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

Everolimus (sustrato del CYP450; sustrato de la glicoproteína P)

No se recomienda la administración simultánea de voriconazol y de everolimus, porque se espera que voriconazol aumente significativamente la concentración de everolimus. En este momento se cuenta con datos insuficientes para recomendar la dosificación ajustada a esta situación (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).



Metadona (sustrato del CYP3A4)

Dado que los niveles de concentración de metadona se incrementan cuando se administra metadona simultáneamente con voriconazol, se recomiendan controles frecuentes de los efectos adversos, la toxicidad de metadona e incluso de la prolongación del intervalo QTc durante la co-medicación con voriconazol.

Puede ser necesario reducir la dosis de metadona (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

Opiáceos de acción corta (sustratos del CYP3A4)

Ante la aplicación concomitante de voriconazol es necesario considerar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos (p. ej. sufentanilo) de acción corta de estructura similar a la del alfentanilo y que se metabolizan por medio del CYP3A4 (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*). Dado que cuando alfentanilo se administra en forma concomitante con voriconazol, la vida media de eliminación de alfentanilo se cuadruplica. Asimismo se concluyó en un estudio independiente publicado que la aplicación simultánea de voriconazol y fentanilo produce un aumento de la AUC₀₋₈ promedio de fentanilo. Por eso puede ser necesario controlar frecuentemente los efectos adversos asociados a opiáceos (incluyendo un control de la función respiratoria durante un período largo).

Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4)

Cuando se administren voriconazol y opiáceos de acción prolongada en forma concomitante se debe considerar la reducción de la dosis de oxycodona y de otros opiáceos (p. ej. hidrocodona) de acción prolongada metabolizados por medio de CYP3A4. En tal caso, el control frecuente de efectos adversos asociados a opiáceos puede ser necesario en adelante (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

Fluconazol (Inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A)

En sujetos sanos, la administración simultánea por vía oral de voriconazol y de fluconazol produjo un aumento significativo de la C_{max} y del AUC_T de voriconazol. No fueron estudiadas la reducción de la dosis y/o la frecuencia de aplicación de voriconazol y fluconazol relevantes para contrarrestar este efecto. Cuando voriconazol se aplica secuencialmente después de fluconazol, es recomendable controlar los efectos adversos asociados a voriconazol (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras interacciones*).

Los comprimidos recubiertos de *KEFIDIM* contienen lactosa monohidrato. Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto.

Excipientes

Lactosa Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Voriconazol es metabolizado por acción de las isoenzimas CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450 y al mismo tiempo inhibe la actividad de éstas. Los inhibidores o inductores de dichas isoenzimas pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol y voriconazol a su vez puede probablemente aumentar las concentraciones plasmáticas de las sustancias que son metabolizadas por dichas isoenzimas del CYP450.

Salvo indicación en contrario, se llevaron a cabo estudios de interacción con adultos masculinos sanos, a los que se suministraron varias dosis orales de 200 mg, dos veces por día hasta alcanzar el estado estacionario. Estos resultados también se aplican a otras poblaciones y tipos de administración.

En pacientes con medicación concomitante, de la cual se sabe que prolonga el intervalo QTc, voriconazol debe ser usado con precaución. La administración concomitante está contraindicada, si más allá de ello existe la posibilidad de que voriconazol aumente la concentración en plasma de sustancias que se metabolizan por medio de la isoenzima CYP3A4 (como es el caso de determinados antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida e ivabradina).

Tabla de interacciones

En la siguiente tabla se enumeran las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos. La dirección de la flecha que acompaña los parámetros farmacocinéticos se refiere al nivel de



confianza del 90 % que corresponde a la tasa media geométrica y significa que se encuentra en (\leftrightarrow), por debajo (\downarrow) o por encima (\uparrow) del margen (intervalo de confianza de) entre el 80 y el 125 %. El asterisco (*) remite a una interacción bidireccional. AUC_T , AUC_t y $AUC_{0-\infty}$ representan el área bajo la curva de un intervalo de dosificación, desde el momento/tiempo 0 hasta el límite detectable o desde el momento/tiempo 0 hasta el infinito.

Las interacciones de la tabla se clasifican del siguiente modo: medicamentos contraindicados; medicamentos que requieren de un ajuste de dosis y el control estricto de los parámetros clínicos y/o biológicos; y los medicamentos que no tienen interacciones farmacocinéticas significativas, pero que pueden revestir interés clínicos en este marco terapéutico.

Medicamento <i>[mecanismo de interacción]</i>	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Astemizol, cisaprida, pimizida, quinidina, terfenadina e ivabradina <i>[sustratos del CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, la mayor concentración plasmática de estos medicamentos puede producir prolongación del intervalo QTc y en raros casos <i>torsade de pointes</i> .	Contraindicados (véase la sección <i>Contraindicaciones</i>)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital, mefobarbital) <i>[inductores potentes del CYP450]</i>	Aunque no se ha estudiado, es probable que la carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada reduzcan significativamente la concentración plasmática de voriconazol.	Contraindicados (véase la sección <i>Contraindicaciones</i>)
<p>Efavirenz (un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos) <i>[Inductor del CYP450; Inhibidor y sustrato del CYP3A4]</i></p> <p>Efavirenz 400 mg, una vez por día junto con 200 mg de voriconazol dos veces por día*</p> <p>Efavirenz 300 mg, una vez por día junto con 400 mg de voriconazol dos veces por día*</p>	<p>C_{max} de efavirenz \uparrow 38 % AUC_T de efavirenz \uparrow 44 % C_{max} de voriconazol \downarrow 61 % AUC_T de voriconazol \downarrow 77 %</p> <p>En comparación con efavirenz 600 mg, una vez por día, C_{max} de efavirenz \leftrightarrow AUC_T de efavirenz \uparrow 17 %</p> <p>En comparación con voriconazol 200 mg dos veces por día, C_{max} de voriconazol \uparrow 23 % AUC_T de voriconazol \downarrow 7 %</p>	<p>La administración de dosis estándar de voriconazol junto con dosis de efavirenz de 400 mg o más, una vez por día está contraindicada (véase la sección <i>Contraindicaciones</i>).</p> <p>Voriconazol puede administrarse junto con efavirenz, siempre que la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumente a 400 mg, dos veces por día, y la dosis de efavirenz se reduzca a 300 mg, una vez por día.</p> <p>En caso de suspender el tratamiento con voriconazol, es necesario restablecer la dosis original de efavirenz (véase la sección <i>Posología y forma de administración y</i></p>



		<i>Advertencias especiales y precauciones de empleo).</i>
Alcaloides del cornezuelo (p. ej. ergotamina y dihidroergotamina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente la concentración plasmática de los alcaloides del cornezuelo y produzca ergotismo.	Contraindicados (véase la sección <i>Contraindicaciones</i>)
Lurasidona [Sustrato del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de lurasidona.	Contraindicados (véase la sección <i>Contraindicaciones</i>)
Naloxegol [Sustrato del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol.	Contraindicados (véase la sección <i>Contraindicaciones</i>)
Rifabutin [potente inductor del CYP450] 300 mg, una vez por día 300 mg, una vez por día (junto 350 mg de voriconazol, dos veces por día)* 300 mg, una vez por día (junto con 400 mg de voriconazol, dos veces por día)*	 C_{max} de voriconazol ↓ 69 % AUC_T de voriconazol ↓ 78 % En comparación con 200 mg de voriconazol, dos veces por día, C_{max} de voriconazol ↓ 4 % AUC_T de voriconazol ↓ 32 % C_{max} de rifabutin ↑ 195 % AUC_T de rifabutin ↑ 331 % En comparación con 200 mg de voriconazol, dos veces por día. C_{max} de voriconazol ↑ 104 % AUC_T de voriconazol ↑ 87 %	Se debe evitar la administración simultánea de voriconazol y rifabutin, salvo que los beneficios superen los riesgos. La dosis de mantenimiento de voriconazol puede aumentarse a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces por día (de 100 a 200 mg por vía oral dos veces por día en pacientes con masa corporal por debajo de los 40 kg) (véase la sección <i>Posología y forma de administración</i>). Cuando rifabutin se administra junto con voriconazol se recomienda realizar un control estricto del cuadro hemático y controlar los efectos adversos de rifabutin (p. ej. uveítis).
rifampicina (600 mg, una vez por día) [potente inductor del CYP450]	C_{max} de voriconazol ↓ 93 % AUC_T de voriconazol ↓ 96 %	Contraindicado (véase la sección <i>Contraindicaciones</i>)
Ritonavir (inhibidor de proteasa) [potente inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4] Dosis alta (400 mg, dos veces por día) Dosis baja (100 mg, dos veces por día)	 C_{max} y AUC_T de ritonavir C_{max} de voriconazol ↓ 66 % AUC_T de voriconazol ↓ 82 % C_{max} de ritonavir ↓ 25 % AUC_T de ritonavir ↓ 13 % C_{max} de voriconazol ↓ 24 %	La administración simultánea de voriconazol y una alta dosis de ritonavir (400 mg, dos veces por día o más) está contraindicada (véase la sección <i>Contraindicaciones</i>). Se debe evitar la administración simultánea de



	AUC _T de voriconazol ↓39 %	voriconazol y de una baja dosis de ritonavir (100 mg, dos veces por día), salvo que con base en una evaluación de los riesgos y beneficios para el paciente se justifique la administración de voriconazol.
Hierba de San Juan [Inductor del CYP450; inductor de la glicoproteína P] 300 mg, tres veces por día (junto con 400 mg de voriconazol, dos veces por día)*	En un estudio independiente publicado: AUC _{0-12h} de voriconazol ↓59 %	Contraindicado (véase la sección <i>Contraindicaciones</i>)
Tolvaptán [Sustrato del CYP3A]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán.	Contraindicado (véase la sección <i>Contraindicaciones</i>)
Venetoclax [sustrato del CYP3A]	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de venetoclax.	La administración concomitante de voriconazol al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis de venetoclax está contraindicada (véase la sección <i>Contraindicaciones</i>). Se requiere una reducción de la dosis de venetoclax como se indica en el prospecto de venetoclax durante la dosis diaria fija; se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de signos de toxicidad.
Fluconazol (200 mg, una vez por día) [Inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A]	C _{max} de voriconazol ↑ 57 % AUC _T de voriconazol ↑79 % C _{max} de fluconazol, no determinado AUC _T fluconazol, no determinado	No se ha determinado la reducción de dosis y/o de la frecuencia de ingesta necesaria para evitar este efecto. Si se administra voriconazol secuencialmente después de fluconazol, se recomienda que controlar la presentación de efectos adversos asociados con voriconazol.
Fenitoína [Sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450] 300 mg, una vez por día 300 mg, una vez por día (junto con 400 mg de	 C _{max} de voriconazol ↓ 49 % AUC _T de voriconazol ↓69 % C _{max} de fenitoína ↑67 % AUC _T de fenitoína ↑81 %	Se debe evitar la administración simultánea de voriconazol y fenitoína, salvo que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda el cuidadoso control del nivel plasmático de fenitoína. Fenitoína puede administrarse junto con voriconazol, si la dosis de



voriconazol, dos veces por día)*	En comparación con 200 mg de voriconazol, dos veces por día. C _{max} de voriconazol ↑34 % AUC _τ de voriconazol ↑39 %	mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces por día o de 200 mg a 400 mg por vía oral, dos veces por día (de 100 mg a 200 mg por vía oral, dos veces por día en paciente con masa corporal por debajo de los 40 kg) (véase la sección <i>Posología y forma de administración</i>).
Letermovir [Inductor del CYP2C9 y CYP2C19]	C _{max} voriconazol ↓ 39% AUC ₀₋₁₂ voriconazol ↓ 44% C ₁₂ voriconazol ↓ 51%	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con letermovir, se debe monitorizar si hay pérdida de eficacia de voriconazol.
Flucloxacilina [Inductor CYP450]	Se han notificado concentraciones plasmáticas de voriconazol significativamente reducidas	Si no puede evitarse la administración concomitante de voriconazol con flucloxacilina, se debe vigilar la posible pérdida de eficacia de voriconazol (p. e., mediante la monitorización terapéutica del medicamento); puede ser necesario aumentar la dosis de voriconazol.
Glasdegib [Sustrato del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de glasdegib y el riesgo de prolongación del QTc.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda una monitorización frecuente del ECG (véase la sección <i>Advertencias y Precauciones</i>).
Inhibidores de la tirosin quinasa (p. ej., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [Sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la tirosin quinasa metabolizados por el CYP3A4.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda la reducción de la dosis del inhibidor de la tirosin quinasa (véase la sección <i>Advertencias y Precauciones</i>).
Anticoagulantes: warfarina (dosis única de 30 mg junto con 300 mg de voriconazol, dos veces por día). [sustrato de CYP2C9] Otros preparados orales de cumarina (p. ej. fenprocumón, acenocumarol) [sustratos del CYP2C9 y del CYP3A4]	El tiempo de protombina se había prolongado como máximo al doble. Aunque no se ha estudiado en mayor detalle, voriconazol puede incrementar la concentración de cumarinas en plasma, lo que puede prolongar el tiempo de protombina.	Se recomienda el control estricto del tiempo de protombina o realizar otros análisis de coagulación de la sangre y ajustar en consecuencia la dosis de anticoagulantes.



<p>Ivacaftor [Sustrato del CYP3A4]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de ivacaftor con riesgo de un incremento de las reacciones adversas.</p>	<p>Se recomienda la reducción de la dosis de ivacaftor</p>
<p>Benzodiazepinas [sustratos del CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg dosis IV única)</p> <p>Midazolam (7,5 mg dosis oral única)</p> <p>Otras benzodiazepinas (p. ej., triazolam, alprazolam)</p>	<p>En un estudio independiente publicado, AUC_{0-∞} midazolam ↑ 3,7 veces</p> <p>En un estudio independiente publicado, C_{máx} midazolam ↑ 3,8 veces AUC_{0-∞} midazolam ↑ 10,3 veces</p> <p>Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de otras benzodiazepinas que se metabolizan por el CYP3A4 causando un efecto sedante prolongado.</p>	<p>Se debe considerar la reducción de la dosis de la respectiva benzodiazepina.</p>
<p>Inmunosupresores [sustratos del CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (dosis única de 2 mg)</p> <p>Everolimus [también sustrato de la P-gP]</p> <p>Ciclosporina (en pacientes estables con trasplante de riñón bajo terapia permanente con ciclosporina)</p>	<p>En un estudio independiente publicado: C_{max} de sirolimus ↑ 6,6 veces. AUC₀₋₈ de sirolimus ↑ 11 veces.</p> <p>Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus.</p> <p>C_{max} de ciclosporina ↑ 13 % AUC_T de ciclosporina ↑ 70 %</p>	<p>La administración concomitante de voriconazol y sirolimus está contraindicada. (véase la sección Contraindicaciones).</p> <p>No se recomienda la administración concomitante de voriconazol y everolimus, ya que se espera que voriconazol incremente significativamente las concentraciones de everolimus (véase la r sección Advertencias y precauciones).</p> <p>Al comenzar un tratamiento con voriconazol en pacientes que ya toman ciclosporina se recomienda reducir la dosis de ciclosporina a la mitad y controlar cuidadosamente los niveles de ciclosporina. El aumento del nivel de ciclosporina se asocia con nefrotoxicidad. <u>Al suspender la administración de voriconazol se deberán</u></p>



<p>Tacrolimus (dosis única de 0,1 mg/kg)</p>	<p>C_{max} de tacrolimus ↑117 % AUC_T de tacrolimus ↑221 %</p>	<p><u>vigilar cuidadosamente los niveles de ciclosporina y, de ser necesario, aumentar la dosis.</u></p> <p>Al comenzar un tratamiento con voriconazol en pacientes que ya toman tacrolimus se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a un tercio y controlar cuidadosamente los niveles de tacrolimus. El aumento del nivel de tacrolimus se asocia con nefrotoxicidad. <u>Al suspender la administración de voriconazol se deberán vigilar cuidadosamente los niveles de tacrolimus y, de ser necesario, aumentar la dosis.</u></p>
<p>Opiáceos de acción prolongada <i>[sustratos del CYP3A4]</i></p> <p>Oxicodona (dosis única de 10 mg)</p>	<p>En un estudio independiente publicado :</p> <p>C_{max} de oxicodona ↑1,7 veces. AUC₀₋₈ de oxicodona ↑3,6 veces.</p>	<p>Se recomienda considerar la reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por CYP3A4 (por ejemplo la hidrocodona). Puede ser necesario realizar controles frecuentes de los efectos adversos asociados con opiáceos.</p>
<p>Metadona (32 hasta 100 mg, una vez por día) <i>[sustrato del CYP3A4]</i></p>	<p>C_{max} de R-metadona (activa) ↑31 % AUC_T de R-metadona (activa) ↑47 % C_{max} de S-metadona ↑ 65 % AUC_T de S-metadona ↑103 %</p>	<p>Se recomienda la realización de controles frecuentes de los efectos adversos y de la toxicidad de la metadona (incluyendo la prolongación de QTc). Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.</p>
<p>Antiinflamatorios no esteroides (AINEs) <i>[sustratos del CYP2C9]</i></p> <p>Ibuprofeno (dosis única de 400 mg)</p> <p>Diclofenac (dosis única de 50 mg)</p>	<p>C_{max} de S-ibuprofeno ↑ 20 % AUC₀₋₈ de S-ibuprofeno ↑ 100 %</p> <p>C_{max} de diclofenac ↑114 % AUC₀₋₈ de diclofenac ↑78 %</p>	<p>Se recomienda realizar controles frecuentes de los efectos adversos y la toxicidad de los AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis del respectivo AINEs.</p>
<p>Omeprazol (40 mg, una vez por día) <i>[Inhibidor del CYP2C9, sustrato del CYP2C19 y del CYP3A4]</i></p>	<p>C_{max} de omeprazol ↑116 % AUC_T de omeprazol ↑280 % C_{max} de voriconazol ↑15 % AUC_T de voriconazol ↑ 41 %</p> <p>Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 también pueden</p>	<p>No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.</p> <p>Cuando se comienza un tratamiento con voriconazol en pacientes que ya toman 40 mg o más de omeprazol es recomendable reducir la</p>



	ser inhibidos por voriconazol, y así incrementar las concentraciones de estos medicamentos en plasma.	dosis de omeprazol a la mitad.
Anticonceptivos orales* [sustratos del CYP3A4; inhibidores del CYP2C19] Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg, una vez por día)	C_{max} de etinilestradiol ↑36 % AUC _T de etinilestradiol ↑61 % C_{max} de noretisterona ↑15 % AUC _T de noretisterona ↑53 % C_{max} de voriconazol ↑14 % AUC _T de voriconazol ↑46 %	En forma adicional se recomienda controlar si los anticonceptivos orales presentan efectos adversos, además de controlar los posibles efectos adversos del voriconazol.
Opiáceos de acción corta [sustratos del CYP3A4] Alfentanilo (dosis única de 20 µg/kg , junto con naloxona) Fentanilo (dosis única de 5 µg/kg)	En un estudio independiente publicado: AUC ₀₋₈ de alfentanilo ↑ 6 veces. En un estudio independiente publicado: AUC ₀₋₈ de fentanilo ↑1,34 veces.	Se recomienda considerar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y de otros opiáceos de acción corta que poseen una estructura similar a la del alfentanilo y se metabolizan por medio del CYP3A4 (p. ej. sufentanilo). Se recomienda el control frecuente y de largo plazo los controles de depresión respiratoria y de otros efectos adversos asociados con los opiáceos.
Estatinas (p. ej. lovastatina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clínicamente en mayor detalle, es probable que voriconazol aumente la concentración plasmática de las estatinas metabolizadas por medio del CYP3A4, y produzca rabdomiólisis.	Se debe considerar la reducción de la dosis de estatina.
Sulfonilúreas (p. ej. tolbutamida, glipizida, gliburida) [sustratos del CYP2C9]	Aunque no se ha estudiado en mayor detalle, es probable que voriconazol incremente la concentración plasmática de las sulfonilúreas y produzca hipoglucemia.	Se recomienda el control cuidadoso de los valores de la glucosa en sangre. Se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilúreas.
Alcaloides de la Vinca (p. ej. vincristina y vinblastina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado en mayor detalle, es probable que voriconazol incremente la concentración plasmática de los alcaloides de la Vinca y cause neurotoxicidad.	Se debe considerar la reducción de la dosis de alcaloides de la Vinca.
Otros inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. saquinavir, amprenavir y nelfinavir) [sustratos e inhibidores del CYP3A4]	No se han realizado estudios clínicos. Estudios in-vitro dan cuenta de que voriconazol puede inhibir el metabolismo de la proteasa del VIH y que del mismo modo, los inhibidores de la proteasa del VIH pueden inhibir el metabolismo de voriconazol.	Puede ser necesario controlar cuidadosamente la toxicidad farmacológica y/o de la pérdida de eficacia, y hacer necesario un ajuste de la dosis.
Otros inhibidores de la transcriptasa inversa no	No se han realizado estudios clínicos. Estudios in-vitro dan	Puede ser necesario controlar cuidadosamente la



análogos de los nucleósidos (ITIANs) (p.ej. delavirdina, nevirapina)* [Sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450]	cuenta de que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los ITIANs y que del mismo modo, los ITIANs pueden inhibir el metabolismo de voriconazol. Los conocimientos con los que se cuenta sobre los efectos de efavirenz en voriconazol permiten inferir que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por un ITIAN.	toxicidad farmacológica y/o de la pérdida de eficacia, y hacer necesario el ajuste de la dosis.
Tretinoína [Sustrato del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones de tretinoína y el riesgo de reacciones adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia)	Se recomienda ajustar la dosis de tretinoína durante el tratamiento con voriconazol y después de su suspensión.
Cimetidina (400 mg, dos veces por día) [inhibidor inespecífico del CYP450, aumenta el pH gástrico]	C_{max} de voriconazol ↑18 % AUC_T de voriconazol ↑23 %	No es necesario ajustar la dosis.
Digoxina (0,25 mg, una vez por día) [sustrato de la glicoproteína P]	C_{max} de digoxina ↔ AUC_T digoxina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Indinavir (800 mg, tres veces por día) inhibidor y sustrato del CYP3A4]	C_{max} de indinavir ↔ AUC_T de indinavir ↔ C_{max} de voriconazol ↔ AUC_T de voriconazol ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Antibióticos macrolíticos Eritromicina (1 g, dos veces por día) [inhibidor del CYP3A4] Acitromicina (500 mg, una vez por día)	C_{max} y AUC_T de ritonavir ↔ C_{max} y AUC_T de voriconazol ↔ Se desconoce el efecto de voriconazol sobre eritromicina o azitromicina.	No es necesario ajustar la dosis.
Ácido micofenólico (dosis única de 1 g) [sustrato de la UDP-glucoroniltransferasa]	C_{max} de ácido micofenólico ↔ AUC_T de ácido micofenólico ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Corticosteroides Prednisolona (dosis única de 60 mg) [sustrato del CYP3A4]	C_{max} de prednisolona ↑11 % AUC_{0-8} de prednisolona ↑34 %	No es necesario ajustar la dosis.
Ranitidina (150 mg, dos veces por día) [aumenta el valor de pH gástrico]	C_{max} y AUC_T de voriconazol ↔	No es necesario ajustar la dosis.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo



No se dispone de información suficiente sobre la utilización de voriconazol en mujeres embarazadas.

Los ensayos realizados en animales dan cuenta de toxicidad reproductiva (véase la sección *Datos preclínicos de seguridad*). No se conoce riesgo potencial para el hombre.

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

Mujeres en edad fértil

Durante el tratamiento con voriconazol las mujeres en edad fértil siempre deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Lactancia

No fue estudiada la transferencia de voriconazol a la leche materna. Al iniciar un tratamiento con voriconazol se deberá interrumpir la lactancia materna.

Fertilidad

En un ensayo experimental con animales no se comprobó que voriconazol afecte la fertilidad de ratas macho y hembra (véase la sección *Datos preclínicos de seguridad*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Voriconazol influye en forma moderada en la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas. Puede alterar la visión de modo transitorio y reversible (incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada o intensificada y/o fotofobia). Al presentarse estos síntomas, los pacientes deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o la operación de máquinas.

EFFECTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se evaluó mediante los datos reunidos en una base de datos de seguridad sobre más de 2.000 sujetos estudiados (de los cuales, 1.603 son pacientes adultos en ensayos clínicos terapéuticos) y otros 270 son adultos en ensayos clínicos profilácticos. 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.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron alteraciones de la vista, fiebre, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico, prueba anormal de función hepática, dificultad respiratoria y dolor abdominal.

La gravedad de los efectos adversos en general era leve a moderada. No se observaron diferencias clínicas significativas al analizar los datos de seguridad clasificándolos por edades, pertenencia étnica o sexo.

Tabla de efectos adversos

Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la siguiente tabla se enumeran todas las reacciones adversas (eventos) con las que pudo establecerse una relación causal con el tratamiento y sus categorías de frecuencia en un total de 1.873 adultos (suma de los pacientes de estudios terapéuticos [1.603] y profilácticos[270]) clasificadas por sistemas órganos.

Los datos relativos a la frecuencia se clasificaron en las siguientes categorías: muy frecuentes (= 1/10), frecuentes (= 1/100 bis < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000 bis < 1/100), raros (= 1/10.000 bis < 1/1.000), muy raros (< 1/10.000) y desconocidos (sobre la base de los datos disponibles, imposible estimar la frecuencia).

Dentro del grupo de frecuencia, los efectos adversos se han listado por gravedad en orden decreciente.

Efectos adversos reportados en personas tratadas con voriconazol:

Clase de sistema u órgano	Muy frecuentes: = 1/10	Frecuentes = 1/100, < 1/10	Poco frecuentes: = 1/1.000, < 1/100	Raros = 1/10.000, < 1/1.000	Desconocidos (sobre la base de los datos disponibles, imposible estimar la frecuencia)
---------------------------	---------------------------	-------------------------------	--	--------------------------------	---



Infecciones y parasitosis		Sinusitis	Colitis pseudomembranosa		
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)					Carcinoma de células escamosas (incluido el CCE cutáneo <i>in situ</i> o enfermedad de Bowen)*
Enfermedades de la sangre y del sistema linfático.		Agranulocitosis ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia.	Insuficiencia de médula ósea, linfadenopatía, eosinofilia	coagulación intravascular diseminada	
Enfermedades del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
Enfermedades del sistema endócrino			Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo	Hipertiroidismo	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Edema periférico	Hipoglucemia, hipopotasemia, hipoatremia			
Enfermedades psiquiátricas		Depresión, alucinaciones, angustia, insomnio, agitación, confusión			
Enfermedades del sistema neurológico	Dolor de cabeza	Convulsiones, síncope, temblores, parestesia, hipertonia, somnolencia, mareos	Edema cerebral, encefalopatía ⁴ , trastorno extrapiramidal ⁵ , neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia.	Encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Enfermedades oftalmológicas	Alteraciones de la vista ⁵	Hemorragia de la retina	neuritis óptica ⁷ , papiloedema ⁶ , espasmos de mirada, visión doble, escleritis, blefaritis	Atrofia óptica, opacidad de la córnea.	
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia, vértigo, tinnitus		
Cardiopatías		Arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, taquicardia supraventricular	Torsade de pointes, bloqueo atrioventricular completo, bloqueo de rama, arritmia nodal.	
Trastornos vasculares		Hipotonía, flebitis	Tromboflebitis,, linfangitis		
Enfermedades respiratorias, torácicas y del mediastino	Dificultad respiratoria ⁹	Síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas	Queilitis, dispepsia, estreñimiento, gingivitis	Peritonitis, pancreatitis, lengua hinchada, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Enfermedades hepáticas y biliares	Funcionamiento anormal del hígado	Ictericia, ictericia colestática, hepatitis ¹⁰	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis		
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Dermatitis exfoliativa, alopecia, erupción maculopapular, prurito, eritema	Síndrome de Stevens-Johnson ⁸ , fototoxicidad, púrpura, urticaria, dermatitis alérgica, erupción papular, erupción macular, eccema	Necrólisis epidérmica tóxica ⁸ , exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS) ⁸ , angioedema, queratosis actínica*, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoriasis, erupción medicamentosa.	lupus eritematoso cutáneo*, efélides*, lentigo*
Enfermedades musculoesqueléticas del tejido conjuntivo		Dolor de espalda,	Artritis		Periostitis*



óseas					
Enfermedades renales y de las vías urinarias		Insuficiencia renal aguda, hematuria	Necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis		
Enfermedades generales y trastornos localizados en el lugar de administración	Fiebre	Dolor torácico, edema facial ¹¹ , astenia, escalofríos	Enfermedades de tipo gripal		
Estudios y análisis		Niveles aumentados de creatinina en sangre	Alto nivel de urea en sangre y de colesterol en sangre.		

* Efecto adverso identificado después de comenzar la comercialización del medicamento.

¹ Incluye neutropenia febril y neutropenia.

² Incluye púrpura trombocitopénica inmune.

³ Incluye rigidez de la nuca y tetania.

⁴ Incluye encefalopatía hipóxica-isquémica y encefalopatía metabólica.

⁵ Incluye acatisia y parkinsonismo.

⁶ Véase el párrafo "Alteraciones de la vista" en la sección Efectos adversos.

⁷ Se reportó neuritis óptica prolongada después de la puesta en venta del medicamento. Véase la sección Advertencias especiales y precauciones de empleo.

⁸ Véase la sección Advertencias especiales y precauciones de empleo.

⁹ Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

¹⁰ Incluye lesión hepática inducida por medicamentos, hepatitis tóxica, lesión traumática hepatocelular y hepatotoxicidad.

¹¹ Incluye edema periorbital, edema de labio y edema de la boca.

Descripción de efectos adversos escogidos

Alteraciones de la vista

En el tratamiento con voriconazol, las alteraciones visuales eran muy frecuentes en los ensayos clínicos. Las alteraciones visuales incluyen visión borrosa, fotofobia, clorosis, cromatopsia, ceguera cromática, cianopsia, enfermedades oculares, halo ocular, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual disminuida, claridad visual, defecto del campo visual, células flotantes en el vítreo y xantopsia. Dicho trastornos que afectan la visión eran transitorios y en su mayoría remitían espontánea y completamente en el transcurso de 60 minutos. No se observaron trastornos visuales persistentes largo tiempo y clínicamente significativos. Se presentaron indicios de que la frecuencia disminuía cuando se repitió la aplicación de voriconazol. En general, las alteraciones visuales eran leves, en raros casos llevaron al abandono del tratamiento y no estuvieron asociados con secuelas a largo plazo. Es probable que las alteraciones visuales se relacionaran con las mayores concentraciones plasmáticas y las dosis más altas.

Se desconoce el mecanismo de acción; existe una alta probabilidad de que el lugar de acción sea la retina. En un estudio con voluntarios en el que se estudió cómo influye voriconazol en la función de la retina, voriconazol conllevó el 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 se intensificaron durante el tratamiento de 29 días y remitieron completamente tras interrumpir la administración.

Después de iniciar su comercialización se reportaron casos de efectos adversos persistentes en el ojo (véase la sección *Advertencias especiales y precauciones de empleo*).

Reacciones cutáneas

Los ensayos clínicos revelaron reacciones cutáneas muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol, aunque vale decir que estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones era leve a moderada. Algunos pacientes desarrollaron reacciones cutáneas graves (RCG) inducidas por el medicamento durante el tratamiento con voriconazol, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS, poco frecuentes), necrólisis epidérmica tóxica (NET, rara), exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y también eritema multiforme (raro) (véase la sección *Advertencias especiales y precauciones de empleo*). Si un paciente desarrollase erupción cutánea, deberá ser sometido a controles estrictos, y si el daño cutáneo avanza, voriconazol deberá suspenderse.



Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser monitorizado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con KEFIDIM si las lesiones progresan. En especial en el tratamiento prolongado se reportó sensibilidad a la luz, incluyendo reacciones como efélides, lentigo y queratosis actínica (véase la sección *Advertencias especiales y precauciones de empleo*).

Ha habido notificaciones de carcinoma de células escamosas en la piel (incluido el CCE cutáneo *in situ* o enfermedad de Bowen) en pacientes tratados con voriconazol durante largos períodos de tiempo; no se ha establecido el mecanismo (véase la sección *Advertencias especiales y precauciones de empleo*).

Pruebas de la función hepática

En el marco del programa de desarrollo clínico de voriconazol se observó que el aumento del valor de las transaminasas $>3 \times \text{LSN}$ (que no constituían necesariamente un evento no deseado) fue del 18,0 % (319/1.768) en los adultos y del 25,8 % (73/283) en los sujetos pediátricos que recibieron voriconazol con fines terapéutico y profiláctico. Es probable que las alteraciones visuales se relacionaran con las mayores concentraciones plasmáticas y las dosis más altas. La mayoría de las anomalías registradas en los valores hepáticos remitieron durante el tratamiento, sin que hubiera necesidad de ajustar la dosis o después de un ajuste de dosis. En pacientes con otros trastornos subyacentes graves, voriconazol fue asociado a toxicidad hepática grave, de los cuales forman parte: ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática seguida de muerte (véase la sección *Advertencias especiales y precauciones de empleo*).

Profilaxis

En un ensayo multicéntrico, comparativo y abierto, en el que se compararon voriconazol e itraconazol como profilaxis primaria de receptores alógenos TCMH en adultos y adolescentes sin IFI probada previamente o probable se reportó la interrupción permanente de la medicación a causa de los efectos adversos del 39,3% de los voluntarios a los que se administró voriconazol en comparación con el 39,6% del grupo de voluntarios medicados con itraconazol. La interrupción permanente de la aplicación de la medicación ensayada en 50 voluntarios (21,4%) tratados con voriconazol y en 18 voluntarios (7,1%) tratados con itraconazol se atribuyó a los efectos hepáticos adversos asociados al tratamiento.

Niños y adolescentes

La seguridad de voriconazol fue analizada en estudios clínicos practicados a 288 pacientes pediátricos de 2 hasta < 12 años (169) y de 12 hasta < 18 años (119) de edad. A 183 se les administró voriconazol con fines profilácticos y a 105 con fines terapéuticos. Además, la seguridad de voriconazol se estudiaron otros 158 pacientes pediátricos de entre 2 y < 12 años de edad en programas de uso compasivo (método *compassionate use*). En general, el perfil de seguridad de voriconazol observado en niños y adolescentes era similar al observado en adultos. Sin embargo, en los estudios clínicos practicados a pacientes pediátricos se informó en comparación con los adultos, una tendencia a la aparición con mayor frecuencia de valor enzimático aumentado como evento no deseado (aumento de las transaminasas en el 14,2 % de los pacientes pediátricos en comparación con el 5,3 % de los adultos). Las experiencias posteriores a la puesta en venta permiten inferir que las reacciones cutáneas (en especial los eritemas) pueden presentarse con más frecuencia en niños que en adultos. En 22 pacientes menores de dos años que recibieron voriconazol en el marco de un programa de uso compasivo se informó sobre las siguientes reacciones adversas, cuya relación con voriconazol no se pudo descartar: mayor fotosensibilidad dérmica (1), arritmias (1), pancreatitis (1), aumento del nivel de bilirrubina en la sangre (1), incremento de las enzimas hepáticas, erupción cutánea (1) y papiledema (1). Después de iniciar la comercialización se reportaron casos de pancreatitis en niños y adolescentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar.



También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

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

ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

SOBREDOSIFICACION:

En los estudios clínicos se registraron tres casos de sobredosificación no intencional. Todos los pacientes eran niños, a los que se suministró por vía intravenosa hasta cinco veces la dosis recomendada de voriconazol. El único efecto adverso observado fue una fotofobia que duró 10 minutos.

No se conoce antídoto contra el voriconazol.

Voriconazol es hemodializado con un *clearance* de 121 ml/minuto. En caso de sobredosis, una hemodiálisis podría 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

MODO DE CONSERVACION

No almacenar a temperatura mayor a 25 ° C.

Para la conservación de este medicamento no se requieren condiciones especiales.

PRESENTACION

Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos.

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

Elaborado en: PLIVA HRVATSKA D.O.O (Pliva Croatia Ltd) Prilaz baruna Filipovica 25, 10000 Zagreb, HR, Croacia.

Acondicionado en: PLIVA HRVATSKA D.O.O (Pliva Croatia Ltd) Prilaz baruna Filipovica 25, 10000 Zagreb, HR, Croacia.

Importado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de la última revisión:

[LOGO]

COLOMBO
Rosana
Beatriz

Digitally signed by
COLOMBO Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2023.09.13 11:35:05
-03'00'



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-107824548- IVAX - Prospectos - Certificado N59.218

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.17 07:58:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.17 07:58:33 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Kefidim Voriconazol 50 mg y 200 mg Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA CROATA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORME A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Contenido del prospecto:

- 1. Qué es *KEFIDIM* y para qué se utiliza.**
- 2. Qué necesita saber antes de comenzar a usar *KEFIDIM*.**
- 3. Cómo usar *KEFIDIM*.**
- 4. Posibles efectos adversos.**
- 5. Conservación de *KEFIDIM*.**
- 6. Información adicional**

1. Qué es *KEFIDIM* y para qué se utiliza.

KEFIDIM contiene el principio activo voriconazol. KEFIDIM es un medicamento (antifúngico) que actúa en contra de las enfermedades ocasionadas por hongos. Actúa eliminando o impidiendo el crecimiento de hongos que producen infecciones.

Se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con:

- aspergilosis invasiva (un tipo de infección producida por el hongo *Aspergillus spp.*);
- candidemia (un tipo de infección producida por el hongo *Candida spp.*) en pacientes neutropénicos (es decir, pacientes en los cuales el recuento o la cantidad de glóbulos blancos es anormalmente bajo);
- infecciones graves producidas por *Candida*, cuando este hongo es resistente a fluconazol (otro medicamento antifúngico),
- infecciones fúngicas graves producidas por los hongos *Seedosporium spp* o *Fusarium spp.* (dos especies de hongos diferentes).

KEFIDIM se ha previsto para pacientes con infecciones fúngicas que empeoran y que probablemente puedan poner en riesgo la vida.

Prevención de infecciones fúngicas en pacientes de alto riesgo receptores de trasplantes de médula ósea.

El presente medicamento solamente debe ingerirse bajo supervisión médica.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir voriconazol.



El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la “Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina”.

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas

2. Qué necesita saber antes de comenzar a tomar **KEFIDIM**.

No debe tomar KEFIDIM,

- Si es alérgico al voriconazol o a uno de los otros componentes (excipientes) de este medicamento mencionados en la sección 6.

Por favor informe indefectiblemente a su médico, farmacéutico o al personal de atención médica especializado, si está tomando otros medicamentos o los tomó recientemente, aunque se trate de medicamentos de venta libre o medicamentos en base a plantas medicinales.

A continuación de enumeran los medicamentos que no se deben tomar durante el tratamiento con KEFIDIM:

- Terfenadina (antialérgico),
- Astemizol (antialérgico),
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos),
- Pimozida (utilizada para el tratamiento de enfermedades psíquicas),
- Quinidina (utilizada para tratar trastornos del ritmo cardíaco),
- Ivabradina (utilizada para los síntomas de la insuficiencia cardíaca crónica)
- Rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis),
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento de infecciones por VIH) en dosis de 400 mg o más por día,
- Carbamazepina (utilizada para tratar convulsiones),
- Fenobarbital (utilizado en casos de insomnio grave y convulsiones),
- Alcaloides del cornezuelo del centeno (p. ej. ergotamina, dihidroergotamina; para tratar migrañas),
- Sirolimus (para pacientes trasplantados),
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento de infecciones por VIH) en dosis de 400 mg, dos veces por día o más,
- Hierba de San Juan (o hipérico; planta medicinal).
- Naloxegol (utilizado para tratar el estreñimiento causado específicamente por analgésicos, llamados opioides [p. ej., morfina, oxicodona, fentanilo, tramadol, codeína]).
- Tolvaptán (utilizado para tratar la hiponatremia [niveles bajos de sodio en sangre] o para
- ralentizar el deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal poliquística).
- Lurasidona (utilizada para tratar la depresión).
- Venetoclax (usado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica [LLC]).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con KEFIDIM en los siguientes casos:

- Si ha sufrido alguna reacción alérgica a otros azoles.
- Si sufre o sufrió alguna vez alguna insuficiencia hepática. Si sufre alguna insuficiencia hepática, su médico probablemente le prescriba una dosis más baja de KEFIDIM.



Además, durante el tratamiento con KEFIDIM su médico deberá vigilar el funcionamiento de su hígado realizando análisis de sangre.

- Si sabe que padece una cardiomiopatía o su corazón late a ritmo irregular o lento o su electrocardiograma (ECC) consigna algún trastorno como el llamado "síndrome de QT largo".

Durante el tratamiento evite toda exposición a la luz solar y a la radiación solar intensa. Es importante que cubra las zonas de la piel expuestas al sol y utilice pantalla solar con alto factor de protección (FPS), ya que es posible que se incremente la sensibilidad de la piel a la radiación UV del sol. Estas medidas de precaución también se aplican a los niños.

Durante el tratamiento con KEFIDIM comuníquese de inmediato a su médico si le ocurre lo siguiente:

- Enrojecimiento de la piel por acción del sol (eritema o quemadura solar);
- Erupción grave de la piel o formación de ampollas;
- Dolor de huesos.

Si desarrolla trastornos de la piel como los precedentemente descritos, es probable que su médico lo derive a un dermatólogo que después de la consulta puede decidir que para Ud. es importante presentarse regularmente a la consulta con él. Existe un riesgo mínimo de desarrollar cáncer de piel cuando el uso de KEFIDIM se prolongue durante un tiempo más extenso.

Si desarrolla signos de "insuficiencia suprarrenal" en los que las glándulas suprarrenales no producen cantidades suficientes de ciertas hormonas esteroides, tales como cortisol, que puede producir síntomas como: cansancio crónico o prolongado, debilidad muscular, pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, informe a su médico.

Si presenta signos del "síndrome de Cushing" en los que el cuerpo produce demasiada hormona cortisol que puede provocar síntomas como: aumento de peso, joroba de grasa entre los hombros, cara redondeada, oscurecimiento de la piel del vientre, muslos, senos y brazos, piel fina, aparición de moretones con facilidad, nivel alto de azúcar en sangre, crecimiento excesivo de vello o sudoración excesiva, informe a su médico.

Durante el tratamiento, su médico debe controlar el funcionamiento de su hígado y riñones realizando análisis de sangre.

Niños y adolescentes

KEFIDIM no debe administrarse a niños menores de dos años.

Ingesta de KEFIDIM junto con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico, si ingiere/utiliza otros medicamentos, ingirió/utilizó recientemente otros medicamentos o tiene la intención de ingerir/utilizar otros medicamentos.

Ciertos medicamentos pueden afectar la acción de KEFIDIM si se utilizan simultáneamente o KEFIDIM puede afectar la acción de éstos.

Informe por favor a su médico, si utiliza el siguiente medicamento, ya que en lo posible se debe evitar el tratamiento simultáneo con KEFIDIM.

- Ritonavir (utilizado para el tratamiento de infecciones por VIH) en dosis de 100 mg, dos veces por día o más.
- Glasdegib (utilizado para el tratamiento del cáncer);
- si necesita utilizar ambos medicamentos, su médico monitorizará su ritmo cardíaco frecuentemente.



Informe por favor a su médico, si toma alguno de los siguientes dos medicamentos, ya que en lo posible debe evitarse el tratamiento simultáneo con KEFIDIM y puede ser necesario adaptar la dosis de Voriconazol.

- Rifabutina (utilizada para tratar la tuberculosis). Si ya esta tratado con rifabutina, debe ser vigilado su cuadro hemático y los efectos adversos de la rifabutina.
- Fenitoina (utilizada como antiepiléptico). Si ya esta tratado con fenitoína, es necesario controlar la concentración de fenitoína en sangre y, dado el caso, ajustar la dosis.

Informe por favor a su médico, si ingiere uno de los siguientes medicamentos, ya que puede ser necesario ajustar la dosis o realizar estudios de control para garantizar que este medicamento y/o KEFIDIM sigan teniendo la acción pretendida.

- Warfarina y otros anticoagulantes (p. ej. fenprocumon, acenocumarol; medicamentos que disminuyen la formación de coágulos en la sangre).
- Ciclosporina (para pacientes trasplantados).
- Tacrolimus (para pacientes trasplantados).
- Sulfonilúreas (p. ej. tolbutamida, glibizida o gliburida) (para el tratamiento de la diabetes).
- Estatinas (p. ej. atorvastatina, simvastatina) (medicamentos para reducir los niveles de colesterol).
- Benzodiazepinas (p. ej. midazolam, triazolam) (medicamentos para combatir el insomnio grave y el estrés).
- Omeprazol (para tratar úlceras estomacales e intestinales)
- Anticonceptivos orales (“la píldora anticonceptiva”, si toma anticonceptivos orales junto con KEFIDIM, pueden presentarse efectos adversos consistentes en náuseas o alteraciones del ciclo menstrual).
- Alcaloides de la vinca (p. ej. vincristina y vinblastina) (para el tratamiento del cáncer).
 - Inhibidores de la tirosin quinasa (por ejemplo, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (utilizados para tratar el cancer.
- □ Tretinoína (utilizado para tratar la leucemia).
- Indinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH (para el tratamiento del VIH).
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (p. ej. efavirenz, delavirdina, nevirapina) (para el tratamiento de la infección por VIH). (Junto con la toma de KEFIDIM NO deben ingerirse determinadas dosis de efavirenz.)
- Metadona (para el tratamiento de dependencia de la heroína).
- Alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta, como p. ej. sufentanilo (analgésicos usados en operaciones).
- Oxycodona y otros opiáceos de acción prolongada, como p. ej. hidrocodona (para tratar dolores entre moderados y graves).
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. ibuprofeno, diclofenaco) (para tratar dolores e inflamaciones).
- Fluconazol (para el tratamiento de infecciones por hongos).
- Everolimus (para el tratamiento del cáncer de riñón en estado avanzado y en pacientes receptores de un trasplante de órgano).
- Letemovir (utilizado para prevenir la infección por citomegalovirus (CMV) tras un trasplante
 - de médula ósea).
 - Ivacaftor: utilizado para tratar la fibrosis quística.
 - Flucloxacilina (antibiótico utilizado contra infecciones bacterianas).

Embarazo y lactancia



No debe tomar KEFIDIM durante el embarazo a menos que lo prescriba su médico. Las mujeres en edad fértil deben emplear un sistema anticonceptivo eficaz. Informe de inmediato a su médico, si queda embarazada durante el tratamiento con KEFIDIM.

Si estuviera embarazada o en periodo de lactancia o si presume estar embarazada o tiene la intención de quedar embarazada acuda a su médico o farmacéutico para pedir consejo antes de ingerir el presente medicamento.

Capacidad para conducir vehículos y operar máquinas

KEFIDIM puede producir visión borrosa o una desagradable hipersensibilidad a la luz. Si se presentan estos síntomas, no debe conducir vehículos u operar herramientas o máquinas. Informe a su médico, si estos síntomas se presentan en Ud.

KEFIDIM contiene lactosa

Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto.

3. Cómo usar KEFIDIM.

Siempre tome este medicamento ateniéndose estrictamente a lo acordado con su médico o farmacéutico. Pregunte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

Su médico determinará la dosis adecuada con arreglo a su peso corporal y al tipo de infección que lo aqueja.

La dosis recomendada para adultos (incluyendo pacientes mayores) es la siguiente:

	Comprimidos	
	<u>Pacientes a partir de los 40 kg de peso corporal.</u>	<u>Pacientes debajo de los 40 kg de peso corporal.</u>
Dosis durante las primeras 24 horas (dosis inicial)	400 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas.	200 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas.
Dosis durante las primeras 24 horas (dosis de mantenimiento)	200 mg dos veces por día.	100 mg dos veces por día.

De acuerdo con lo que Ud. consulte sobre el tratamiento, su médico podrá incrementar la dosis diaria a 300 mg dos veces por día.

Si sufre de cirrosis de leve a moderada su médico puede decidir reducir la dosis.

Si Ud. o su hijo o hija toman KEFIDIM para prevenir las infecciones por hongos y desarrollan reacciones adversas que es necesario tratar, su médico puede suspender el uso de KEFIDIM.

Si ha ingerido una cantidad mayor de KEFIDIM, Ud. debe:

Si tomó más comprimidos recubiertos de los que le han sido recetados (o si un tercero hubiera ingerido los comprimidos), informe de inmediato a un médico o diríjase de inmediato a la guardia de emergencias del hospital más próximo. Lleve con Ud. el envase de comprimidos KEFIDIM.

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.

Si ingiere una cantidad mayor de KEFIDIM que la debida, puede desarrollar hipersensibilidad a la luz fuera de lo normal.

Si ha olvidado tomar KEFIDIM



Es importante que tome sus comprimidos recubiertos de KEFIDIM con regularidad, es decir a diario a la misma hora. Si hubiera olvidado tomar la medicación, tome la siguiente dosis a la hora acostumbrada. No ingiera una doble dosis para compensar la ingesta omitida.

Si interrumpe la ingesta de KEFIDIM

Se ha demostrado que la ingesta de los comprimidos recubiertos según la posología indicada en los horarios previstos mejora significativamente la eficacia del medicamento. Por eso ingiera KEFIDIM con regularidad y de acuerdo con las instrucciones precedentemente mencionadas, salvo que su médico finalice el tratamiento.

Tome KEFIDIM regularmente hasta que su médico de por terminado el tratamiento. No interrumpa el tratamiento antes de tiempo, porque si lo hace puede ocurrir que su infección no se haya curado por completo. Los pacientes cuyo sistema inmunológico está deprimido o los pacientes afectados por una infección difícil de tratar requieren eventualmente de un tratamiento prolongado para evitar la reinfección.

El hecho de que su médico dé por finalizado su tratamiento con KEFIDIM no debería tener efectos en Ud.

Si tiene alguna duda sobre la ingesta de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o al personal de atención médica especializado.

4. Posibles efectos adversos

Igual que todos los medicamentos también éste puede producir efectos adversos, pero que no necesariamente se tienen que presentar en todas las personas.

Si se presentan efectos adversos, en su mayoría son leves y pasajeros. No obstante, algunos pueden ser graves y demandan atención.

Efectos adversos graves – Interrumpa la ingesta de KEFIDIM y acuda de inmediato a su médico:

- Erupción cutánea
- Ictericia (aspecto amarillo del paciente), los análisis muestran alteraciones de la función del hígado.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis).

Otros efectos adversos

Muy frecuentes: (pueden afectar a más de uno de cada diez pacientes):

- Alteraciones de la vista (incluyendo visión borrosa, trastornos del reconocimiento de los colores, hipersensibilidad de los ojos a la luz, ceguera cromática, enfermedades oculares, halo ocular, ceguera nocturna, visión desenfocada, visión de chispas (fotopsia), aura visual, disminución de la agudeza visual, espectro visual, pérdida parcial del campo visual normal, manchas [máculas] en el campo visual),
- Fiebre,
- Erupción cutánea,
- Náuseas, vómitos, diarrea,
- Dolor de cabeza,
- Hinchazón de las extremidades,
- Dolor de estómago,
- Dificultad en la respiración,
- Aumento del nivel de enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar como máximo a uno de cada diez pacientes):

- Sinusitis, inflamación de las encías, escalofríos, debilidad,
- Recuento bajo, en parte excesivamente bajo, de determinados tipos de glóbulos rojos (puede estar relacionado con el sistema inmunológico) y/o de los glóbulos blancos (en



- parte acompañado de fiebre), recuento bajo de plaquetas que contribuyen a la coagulación de la sangre,
- Bajos niveles de glucosa, potasio y sodio en sangre.
 - Inquietud, depresión, confusión, excitación, insomnio, alucinaciones,
 - Convulsiones, temblores o movimientos musculares involuntarios, hormigueo o sensaciones anormales en la piel, incremento de la tensión muscular, somnolencia, mareo,
 - Hemorragia ocular,
 - Trastornos del ritmo cardiaco que incluyen latido cardiaco acelerado, latido cardiaco muy lento, desmayos,
 - Baja presión arterial, inflamación venosa que pueda estar asociada a la formación de coágulos,
 - Dificultad aguda para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la cara (boca, labios y alrededor de los ojos), acumulación de líquido en los pulmones,
 - Estreñimiento, síntomas/molestias en el abdomen superior, inflamación de los labios,
 - Ictericia, inflamación del hígado y daño hepático,
 - Erupción cutánea que puede evolucionar en grave formación de ampollas y desprendimiento de la piel, caracterizada por cubrir una zona plana y roja cubierta de pequeñas ampollas agrupadas, enrojecimiento de la piel,
 - Picazón,
 - Pérdida de cabello (alopecia),
 - Dolor de espalda,
 - Insuficiencia renal, presencia de sangre en la orina, alteración de las pruebas de la función renal.

Poco frecuentes: (pueden afectar como máximo a uno de cada cien pacientes):

- Síntomas similares a los de la gripe, irritación e inflamación del tracto gastrointestinal, inflamación del tracto gastrointestinal con diarrea asociada a antibióticos, inflamación de los vasos linfáticos,
- Inflamación del tejido delgado que reviste la pared interior del abdomen y cubre los órganos abdominales,
- Aumento del tamaño de los nódulos linfáticos (a veces doloroso), insuficiencia de la médula ósea, incremento del número de eosinófilos,
- Reacción alérgica o respuesta inmune exagerada,
- Reducción del funcionamiento de la glándula adrenal, hipoactividad de la glándula tiroidea,
- Alteración de la función cerebral, síntomas similares a la enfermedad de Parkinson, daño neurológico que puede manifestarse con sensación de adormecimiento, dolor, hormigueo o quemazón de las manos o de los pies,
- Pérdida de equilibrio o falta de coordinación,
- Hinchazón del cerebro (edema cerebral),
- Visión doble, graves trastornos oculares incluyendo dolor e irritación de los ojos y párpados, movimientos oculares involuntarios, daño del nervio óptico, lo que puede manifestarse en trastornos de la visión e hinchazón papilar,
- Disminución de la sensibilidad por estímulo táctil,
- Alteración del sentido del gusto,
- Alteraciones de la audición, tintineo/silbido en los oídos, mareo,
- Inflamación de determinados órganos internos (páncreas y duodeno), hinchazón e inflamación de la lengua,
- Agrandamiento del hígado, falla hepática, trastornos biliares y cálculos biliares,
- Inflamación de las articulaciones y de las venas debajo de la piel asociada a la formación de coágulos,
- Inflamación renal, proteína en la orina, daño renal,



- Muy alta frecuencia cardiaca o extrasístoles, ocasionalmente con impulsos eléctricos erráticos,
- Alteraciones del electrocardiograma (EEC),
- Alto nivel de colesterol y de urea en sangre,
- Reacciones alérgicas de la piel (a veces graves), incluyendo enfermedad en la piel con riesgo de vida con formación de ampollas dolorosas y llagas en la piel y mucosas, en especial en la boca; inflamación de la piel, urticaria, enrojecimiento de la piel por acción del sol (eritema solar) o reacción cutánea grave después de exponerse a la luz o a los rayos del sol; enrojecimiento de la piel e irritación, pigmentación rojiza o púrpura de la piel que puede ser ocasionada por la menor cantidad de plaquetas en sangre, erupciones cutáneas (eccema),

Raros (pueden afectar como máximo a uno de cada mil pacientes):

- Hiperactividad de la tiroides (hipertiroidismo),
- Deterioro de la función cerebral como grave complicación de la enfermedad hepática,
- Pérdida de casi todas las fibras del nervio óptico, opacidad (lesiones) de la córnea, movimientos involuntarios de los ojos,
- Formación de ampollas por fotosensibilidad,
- Un trastorno que conlleva que el propio sistema autoinmune ataque a una parte del sistema nervioso periférico,
- Trastornos del ritmo cardiaco y del sistema de transmisión de estímulos (a veces con peligro para la vida),
- Reacción alérgica con peligro para la vida,
- Alteración de la coagulación,
- Reacciones alérgicas de la piel (a veces también graves), incluyendo la rápida hinchazón de la piel (edema), del tejido subcutáneo, de la mucosa y submucosa, placas pruriginosas y ulceradas de piel engrosada y enrojecida con escamas plateadas, irritación de la piel y de las mucosas, enfermedad cutánea con peligro de perder la vida, en la que se desprenden grandes porciones de epidermis (la capa exterior de la piel) de las capas debajo de ella,
- Pequeñas manchas secas y escamosas en la piel que pueden estar provistas ocasionalmente de porciones engrosadas y en punta o con “cuernos”,

Efectos adversos de frecuencia desconocida:

- Pecas y manchas pigmentadas.

Otros efectos adversos de frecuencia desconocida, pero que Ud. debe comunicar de inmediato a su médico:

- Cáncer de piel,
- Inflamación del tejido que rodea el hueso,
- Manchas rojas y escamosas o lesiones de la piel en forma aureolar que pueden ser síntoma de la enfermedad autoinmune cutánea *lupus erythematoses* (lupus eritematoso).

Puesto que se sabe que KEFIDIM afecta el funcionamiento del hígado y de los riñones, su médico deberá vigilar el funcionamiento de su hígado y de sus riñones mediante análisis de sangre. Por favor, informe a su médico si le duele el estómago o si se ha alterado la consistencia de sus heces.

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

El enrojecimiento de la piel por acción del sol (eritema solar) o las reacciones cutáneas graves tras la exposición a la luz o a los rayos del sol se presentaron más frecuentemente en niños. Si advirtiese en Ud. o en su hijo o hija la aparición de enfermedades de la piel, puede ocurrir que su médico lo derive a un dermatólogo que después de la consulta



probablemente decida que Ud. o su hijo o hija requiera de controles dermatológicos regulares. El aumento de las enzimas en el hígado también se observaron más frecuentemente en los niños.

Por favor informe a su médico, si los efectos adversos persisten o resultan molestos.

Comunicación de los efectos adversos

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto podés llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

5. ¿Cómo debe conservarse KEFIDIM?

No almacenar a temperatura mayor a 25 ° C.

Para la conservación de este medicamento no se requieren condiciones especiales.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes señalado.

No tire los medicamentos en los desagües o en la basura doméstica. Pregunte a su farmacéutico cual es la vía de disposición correcta para el medicamento, si ya no lo usa. De este modo contribuirá a la protección del medioambiente.

6. Información adicional

Qué contiene KEFIDIM

El principio activo es voriconazol.

- **Kefidim, Voriconazol 50 mg:**

Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de voriconazol.

Los otros componentes (excipientes) son lactosa monohidrato (véase la sección 2, donde dice que "KEFIDIM contiene lactosa"), almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio (ph. eur.), hidromelosa, glicerol 85 % y dióxido de titanio (E171).

- **Kefidim, Voriconazol 200 mg:**

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de voriconazol.

Los otros componentes (excipientes) son lactosa monohidrato (véase la sección 2, donde dice que "KEFIDIM contiene lactosa"), almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio (ph. eur.), hidromelosa, glicerol 85 % y dióxido de titanio (E171).

Presentaciones

Kefidim, Voriconazol 50 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos.

Kefidim, Voriconazol 200 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos.

RECORDATORIO

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



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

Elaborado en: PLIVA HRVATSKA D.O.O (Pliva Croatia Ltd) Prilaz baruna Filipovica 25, 10000 Zagreb, HR, Croacia.

Acondicionado en: PLIVA HRVATSKA D.O.O (Pliva Croatia Ltd) Prilaz baruna Filipovica 25, 10000 Zagreb, HR, Croacia.

Importado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“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”

Fecha de última revisión:

[LOGO]

COLOMBO
Rosana
Beatriz

Digitally signed by
COLOMBO Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2023.09.13 11:34:42
-03'00'



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-107824548- IVAX - inf pacientes- Certificado N59.218

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.17 07:58:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.17 07:58:16 -03:00