República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-5054-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 13 de Julio de 2021

Referencia: EX-2020-68058271-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-68058271-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VFEND / VORICONAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VORICONAZOL 50 mg y 200 mg y POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE / VORICONAZOL 200 mg; aprobada por Certificado Nº 51.137.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 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 PFIZER S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

VFEND / VORICONAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VORICONAZOL 50 mg y 200 mg y POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE / VORICONAZOL 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-50659100-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-50658740-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 51.137, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-68058271-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.13 23:50:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.13 23:50:19 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VFEND
VORICONAZOL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg – 200 mg

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:	**50 mg**	**200 mg**
Voriconazol	50 mg	200 mg
Lactosa monohidrato	62,50 mg	250 mg
Almidón pregelatinizado	21,00 mg	84 mg
Croscarmelosa sódica	7,5 mg	30 mg
Povidona	7,5 mg	30 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	6 mg
Opadry blanco	3,75 mg	15 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos.
Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: J02A C03.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
VFEND, voriconazol, es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de 2 años de edad o mayores para:
Tratamiento de aspergilosis invasiva.
Candidemia en pacientes no neutropénicos y en las siguientes infecciones por *Candida*: infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Microbiología y Experiencia clínica).
Tratamiento de infecciones fúngicas graves causadas por *Scedosporium spp.* y *Fusarium spp.*
Tratamiento de candidiasis esofágica.
VFEND se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas con posible amenaza para la vida.
Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

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

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

Página 1 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Otras infecciones micóticas tratadas (a menudo, con respuesta parcial o completa), incluyeron casos aislados producidos por *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium spp.*, incluyendo *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon* spp, incluyendo infecciones por *T. beigelii.*
Se ha observado actividad *in vitro* frente a muestras clínicas de *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.*e *Histoplasma capsulatum,* siendo inhibidas la mayoría de las cepas por concentraciones de voriconazol entre 0,05 y 2 µg/ml.
Se ha demostrado actividad *in vitro* frente a los patógenos siguientes, si bien se desconoce el significado clínico: *Curvularia spp.*, y *Sporothrix spp.*
Deben obtenerse muestras para cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio relevantes (serología, histopatología) antes de comenzar el tratamiento, con el fin de aislar e identificar el microorganismo causal. Puede instaurarse el tratamiento antes de disponer del resultado de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio pero, una vez que se disponga de estos resultados, el tratamiento antiinfeccioso debe ajustarse de acuerdo con ellos.
Las especies que están implicadas más frecuentemente en infecciones humanas incluyen *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* and *C. krusei*, todas ellas especies que normalmente muestran concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) menores de 1 mg/l para voriconazol.
Sin embargo, la actividad *in vitro* de voriconazol frente a especies de *Candida* no es uniforme. Específicamente, para *C. glabrata,* las CIMs de voriconazol para aislados resistentes a fluconazol son proporcionalmente más altas que las correspondientes a las de aislados sensibles a fluconazol. Por tanto, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar la especie de *Candida*. Si se dispone del test de sensibilidad antifúngico, la CIM resultante debe interpretarse utilizando los criterios de los puntos de corte establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Susceptibilidad a Antimicrobianos (EUCAST).

Puntos de corte EUCAST

Especies de Candida	**Punto de corte CIM (mg/L)**	
	≤S (Susceptible)	**>R (Resistente)**
Candida albicans[1]	0,125	0,125
Candida tropicalis[1]	0,125	0,125
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,125
Candida glabrata[2]	Evidencia insuficiente	
Candida krusei[3]	Evidencia insuficiente	
Otras Candida sp.[4]	Evidencia insuficiente	

[1] Las cepas con valores CIM superiores al punto de corte Sensibilidad (S) son raras, o no se han notificado todavía. Debe repetirse la identificación y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana de cada aislado, y si se confirma el resultado debe remitirse el aislado a un laboratorio de referencia.
[2] En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C glabrata* fue el 21% más baja, en comparación con *C. albicans, C. parapsilosis* y *C. tropicalis.* Los datos in vitro mostraron un ligero incremento de la resistencia de *C. glabrata* a voriconazol.
[3] En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. krusei* fue similar a *C. albicans, C. parapsilosis* y *C. tropicalis.* Sin embargo, como sólo hubo 9 casos disponibles para el análisis EUCAST, la evidencia de que se dispone en la actualidad es insuficiente para establecer puntos de corte clínicos para *C. krusei*.
[4] EUCAST no han establecido puntos de corte inespecíficos para voriconazol.

Experiencia clínica
En este apartado se define el resultado satisfactorio como respuesta completa o parcial.

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

Página 2 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

radiográficas/broncoscópicas presentes al inicio del tratamiento) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol frente al 31% en pacientes tratados con el fármaco comparativo. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior en forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparativo y se demostró un beneficio estadística y clínicamente significativo a favor de voriconazol, tanto con relación al tiempo hasta el fallecimiento como al momento de abandono debido a la toxicidad.
Este estudio confirmó hallazgos de un estudio anterior, diseñado prospectivamente en donde se obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo de mala evolución, incluyendo enfermedad injerto contra huésped y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad de casi el 100%).
Los estudios incluyeron aspergilosis cerebral, sinusal, pulmonar y diseminada en pacientes con trasplante de médula ósea y de órganos sólidos, neoplasias hematológicas, cáncer y SIDA.

Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por Candida en tejidos profundos
Se comparó voriconazol con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol en un estudio abierto y comparativo realizado en pacientes no neutropénicos con candidemia asociada a los signos clínicos de infección (Estudio 608). Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1 a grupos que recibieron voriconazol (n = 283) o el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (n = 139). Los pacientes fueron tratados con la droga de estudio aleatorizada durante una mediana de 15 días. En la evaluación de eficacia, la mayoría de los casos de candidemia fue causada por *C. Albicans* (46%), seguida por *C. tropicalis* (19%), *C. parapsilosis* (17%), *C. glabrata* (15%) y *C. krusei* (1%).
Un Comité de revisión de datos (DRC) independiente, cegado para el tratamiento de estudio, revisó los datos micológicos y clínicos obtenidos a partir de este estudio y produjo una evaluación de la respuesta para cada paciente. Para una respuesta exitosa se requiere que el paciente presente todas las condiciones que se describen a continuación: remisión por mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de infección, cultivos de sangre con resultado negativo para *Candida*, áreas de tejido profundo infectado con resultado negativo para *Candida* o remisión de todos los signos de infección sin terapia antifúngica sistémica distinta de la droga del estudio. El análisis primario, que incluyó los éxitos evaluados por el DRC en un momento determinado [12 semanas después de la Finalización del tratamiento (FT)], demostró que voriconazol fue comparable con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (índices de respuesta del 41% y 41%, respectivamente) para el tratamiento de la candidemia. Los pacientes que por cualquier motivo no fueron evaluados durante 12 semanas, fueron considerados fracasos del tratamiento.
En la siguiente tabla se presentan los índices generales de éxito micológico y clínico del Estudio 608, por la especie Candida:

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

Patógeno basal	Éxito clínico y micológico (%)	
	Voriconazol	Anfotericina B →Fluconazol
C. albicans	46/107 (43%)	30/63 (48%)
C. tropicalis	17/53 (32%)	1/16 (6%)
C. parapsilosis	24/45 (53%)	10/19 (53%)
C. glabrata	12/36 (33%)	7/21 (33%)
C. krusei	¼	0/1

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

En un análisis secundario, que incluyó la evaluación del DRC en cualquier momento (FT, o 2, 6 o 12 semanas después de la FT), los índices de respuesta fueron del 65% para voriconazol y del 71% para el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol.
En los Estudios 608 y 309/604 (estudio no comparativo realizado en pacientes con infecciones fúngicas invasivas que presentaron resistencia o intolerancia a otros agentes antifúngicos), se evaluó voriconazol en 35 pacientes con infecciones por *Candida* en el tejido profundo. Se observó una respuesta favorable en 4 de 7 pacientes con infecciones intraabdominales, 5 de 6 pacientes con infecciones en la pared de la vejiga y el riñón, 3 de 3 pacientes con infección de heridas o abscesos en tejido profundo, 1 de 2 pacientes con infecciones del espacio pleural/neumonía, 2 de 4 pacientes con lesiones cutáneas, 1 de 1 paciente con infección mixta intraabdominal y pulmonar, 1 de 2 pacientes con flebitis supurativa,

Página 3 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

1 de 3 pacientes con infección hepatoesplénica, 1 de 5 pacientes con osteomielitis, 0 de 1 con infección hepática y 0 de 1 con infección del nódulo linfático cervical.

Candidiasis Esofágica

La eficacia de voriconazol, 200 mg administrados de manera oral dos veces al día, comparado con fluconazol, 200 mg administrados una vez al día, como tratamiento primario de la candidiasis esofágica se demostró en el Estudio 150-305; un estudio doble ciego y de doble simulación en pacientes inmunocomprometidos con candidasis esofágica comprobada endoscópicamente. Los pacientes fueron tratados durante una mediana de 15 días (rango de 1 a 49 días). El resultado fue evaluado mediante endoscopía repetida al final del tratamiento. Se definió un resultado satisfactorio como una endoscopía normal al final del tratamiento o, por lo menos, una mejora de 1 grado sobre la calificación endoscópica inicial. Para pacientes en la población de intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) con sólo endoscopía inicial, se definió un resultado satisfactorio como cura sintomática o mejora al final del tratamiento comparado con el estado inicial. Voriconazol y fluconazol (200 mg una vez al día) demostraron tasas de eficacia comparables para la candidiasis esofágica, según se observa en la siguiente tabla.

Población	**Voriconazol**	**Fluconazol**	**Diferencia % (IC del 95%)[a]**
PP[b]	113/115 (98,2%)	134/141 (95,0%)	3.2 (-1,1, 7,5)
ITT[c]	175/200 (87,5%)	171/191 (89,5%)	-2.0 (-8,3, 4,3)

[a] Intervalo de confianza para la diferencia (Voriconazol – Fluconazol) en las tasas de resultado satisfactorio.
[b] Los pacientes por protocolo (PP) con confirmación de esofagitis por *Candida* por endoscopía, recibieron por lo menos 12 días de tratamiento, y se evaluaron mediante endoscopía repetida al final del tratamiento
[c] Los pacientes con intención de tratar (ITT por sus siglas en inglés) que no tuvieron evaluación clínica o endoscopía al final del tratamiento se consideraron fracasos del tratamiento

Las tasas de resultado microbiológico satisfactorio para las especies de *Candida* se presentan a continuación:

Patógeno[a]	**Voriconazol**		**Fluconazol**	
	Respuesta endoscópica favorable[b]	Erradicación Micológica[b]	Respuesta endoscópica favorable[b]	Erradicación Micológica[b]
	Respuesta Favorable/Total (%)	Erradicación/ Total (%)	Respuesta Favorable /Total (%)	Erradicación/Total (%)
C. albicans	134/140 (96%)	90/107 (84%)	147/156 (94%)	91/115 (79%)
C. glabrata	8/8 (100%)	4/7 (57%)	4/4 (100%)	1/4 (25%)
C. krusei	1/1	1/1	2/2 (100%)	0/0

[a] Algunos pacientes tuvieron más de una especie aislada en la línea base
[b] Pacientes con evaluación endoscópica y/o micológica al final de la terapia

Infecciones refractarias graves por *Candida*

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

Infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*

Se ha demostrado que voriconazol es eficaz frente a los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes:
Scedosporium spp.: Se observó una respuesta favorable a voriconazol en 16 (6 respuestas completas, 10 respuestas parciales) de 28 pacientes con infección por *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de 7 pacientes con infección por *S. prolificans.* Además, se observó una respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un microorganismo incluyendo *Scedosporium spp.*

Página 4 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fusarium spp.: El tratamiento con voriconazol tuvo éxito en 7 (3 respuestas completas, 4 respuestas parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaron infecciones oculares, 1 sinusal y 3 diseminadas. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis padecían una infección por varios microorganismos y en 2 de ellos el resultado fue favorable.
La mayoría de los pacientes que recibían tratamiento con voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente habían sido intolerantes o refractarios a tratamientos antifúngicos previos.
Profilaxis primaria de infecciones fúngicas invasivas: eficacia en receptores de TCMH sin infección fúngica invasiva (IFI) probada o probable previa. Voriconazol se comparó con itraconazol como profilaxis primaria en un estudio abierto, comparativo, multicéntrico, en adultos y adolescentes receptores de TCMH alogénico sin IFI probada o probable previa. El resultado satisfactorio se definió como la capacidad para mantener la profilaxis con el fármaco del estudio durante 100 días tras el TCMH (sin interrupción durante > 14 días) y la supervivencia sin IFI probada o probable durante 180 días tras el TCMH. El grupo por intención de tratar modificado (IDTm) estaba compuesto por 465 receptores de un TCMH alogénico, el 45% de los cuales padecía leucemia mieloide aguda (LMA). El 58% del total de pacientes estaba sometido a un régimen mielosupresor. La profilaxis con el fármaco del estudio se inició inmediatamente después del TCMH: 224 pacientes recibieron voriconazol y 241 recibieron itraconazol. En el análisis por intención de tratar, la mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 96 días en el caso del voriconazol y de 68 días en el caso del itraconazol.

En la tabla siguiente se presentan las tasas de resultado satisfactorio y otras variables secundarias:

Variables del estudio	**Voriconazol N=224**	**Itraconazol N=241**	**Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%**	**Valor de *P***
Resultado satisfactorio al día 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Resultado satisfactorio al día 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completados al menos 100 días de profilaxis con el fármaco del estudio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Supervivencia al día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desarrollo de IFI probada o probable al día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desarrollo de IFI probada o probable al día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desarrollo de IFI probada o probable mientras tomaban el fármaco del estudio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Variable principal del estudio
** Diferencia de proporciones, IC del 95% y valores de p obtenidos tras el ajuste para la aleatorización

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

LMA

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

* Variable principal del estudio
** Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5%.
*** Diferencia de proporciones, IC del 95% obtenidos tras el ajuste para la aleatorización

Tratamientos de acondicionamiento mielosupresor

Variables del estudio	Voriconazol (N=125)	Itraconazol (N=143)	Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%
IFI intercurrente, día 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **

Página 5 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Resultado satisfactorio al día 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Variable principal del estudio
** Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5.
*** Diferencia de proporciones, IC del 95% y obtenidos tras el ajuste para la aleatorización

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

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

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

Duración del tratamiento

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

Experiencia en pacientes pediátricos

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

Estudios clínicos sobre el intervalo QTc

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

Propiedades Farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

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

La farmacocinética de voriconazol es no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Al aumentar la dosis se obtienen incrementos de la exposición superiores a los proporcionales. Se estima, como media, que el incremento de la dosis por vía oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día se traduce en una exposición 2,5 veces mayor (ABC_t). Cuando se administran las dosis de carga recomendadas, por vía intravenosa u oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas próximas al estado estable en las primeras 24 horas de administración. Cuando no se administra la dosis de carga, se produce

Página 6 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

acumulación con dosis múltiples, dos veces al día, alcanzándose las concentraciones plasmáticas de voriconazol del estado estable en el Día 6 en la mayoría de los sujetos.

Absorción

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

Distribución

Se calcula que el volumen de distribución de voriconazol en el estado estable es de 4,6 L/kg, lo que indica una extensa distribución en los tejidos. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%.
Muestras de líquido cefalorraquídeo de 8 pacientes incluidos en un programa de uso compasivo presentaron concentraciones detectables de voriconazol en todos ellos.

Metabolismo

Estudios *in vitro* han demostrado que voriconazol se metaboliza a través de las isoenzimas del citocromo P450 hepático CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.
La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.
Los estudios *in vivo* indicaron que CYP2C19 participa significativamente en el metabolismo de voriconazol. Esta enzima muestra un polimorfismo genético. Por ejemplo, cabe esperar que el 15-20% de las poblaciones asiáticas sean metabolizadores lentos. En los pacientes de raza caucásica y negra, la prevalencia de metabolizadores lentos es del 3-5%. Los estudios realizados en sujetos sanos de raza caucásica y japoneses han demostrado que los metabolizadores lentos tienen, en promedio, una exposición a voriconazol (ABC_t) cuatro veces superior que los metabolizadores rápidos homocigóticos. Los sujetos metabolizadores rápidos heterocigóticos tienen en promedio una exposición dos veces superior a voriconazol que los metabolizadores rápidos homocigóticos.
El metabolito principal de voriconazol es el N-óxido, que representa un 72% de los metabolitos radiomarcados circulantes en plasma. Este metabolito presenta una actividad antifúngica mínima que no contribuye a la eficacia global de voriconazol.

Excreción

Voriconazol se elimina mediante metabolismo hepático con menos del 2% de la dosis eliminada de forma inalterada en la orina.
Tras la administración de una dosis radiomarcada de voriconazol, aproximadamente el 80% de la radioactividad se recupera en orina tras la administración intravenosa de dosis múltiples y el 83% tras la administración oral de dosis múltiples. La mayor parte (>94%) de la radioactividad total se excreta en las primeras 96 horas tras la administración tanto oral como intravenosa.
La vida media terminal de voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas con 200 mg (por vía oral). Debido a la farmacocinética no lineal, la vida media terminal no resulta útil para predecir la acumulación o eliminación de voriconazol.

Relación farmacocinética-farmacodinámica

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

Página 7 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Sexo

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

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

Ancianos

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

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

Población pediátrica

La dosis oral recomendada en niños se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de 47 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad que fueron evaluados en un estudio farmacocinético en el que se administraban dosis múltiples de 4 y 6 mg/kg de suspensión oral dos veces al día. Una comparación entre los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta indicó que para obtener exposiciones comparables a las obtenidas en adultos tras la administración de la dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día, en pacientes pediátricos se requiere 200 mg de suspensión oral dos veces al día, independientemente del peso corporal. En pacientes pediátricos hay una tendencia general a una baja biodisponibilidad con los pesos corporales más bajos y a una alta biodisponibilidad con los pesos corporales más altos (acercándose a las cifras observadas en adultos). En base al análisis farmacocinético poblacional, no se requieren ajustes de dosis en función de la edad o del peso en pacientes de 2 a <12 años de edad en el régimen posológico de 200 mg dos veces al día de suspensión oral. No está indicada la dosis de carga en pacientes pediátricos. La biodisponibilidad oral podría, sin embargo, estar limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En tales casos, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Página 8 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con cirrosis hepática grave (Child Pugh C). Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos recubiertos de VFEND deben tomarse una hora antes o una hora después de las comidas.
Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorear y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Utilización en adultos

Aspergilosis invasiva e infecciones fúngicas graves causadas por *Fusarium spp.* y *Scedosporium spp.*

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de VFEND intravenoso u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el Día 1 cercanas al estado estable. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%; ver Propiedades Farmacocinéticas), cuando clínicamente esté indicado es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

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

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

*Pacientes con una edad de 15 años o superior.

Candidemia en pacientes no neutropénicos y en las siguientes infecciones por *Candida*: infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas

Para el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por *Candida* en tejido profundo, el régimen posológico recomendado es una dosis de ataque de 6 mg/kg administrada cada 12 hs durante las primeras 24 horas, seguida por una dosis de mantenimiento de 3-4 mg/kg administrada cada 12 hs o 200 mg administrados por vía oral cada 12 horas. Los pacientes adultos que pesen menos de 40 kg deben recibir una dosis oral de 100 mg cada 12 horas.
En los ensayos clínicos, los pacientes con candidemia recibieron 3 mg/kg cada 12 hs como terapia primaria, mientras que los pacientes con otras infecciones por *Candida* en tejido profundo recibieron 4 mg/kg como terapia de rescate. La dosis adecuada debe conformarse a la gravedad y naturaleza de la infección.
Los pacientes deben ser tratados durante un mínimo de 14 días contados a partir de la remisión de los síntomas o del último cultivo positivo, lo que sea posterior.

Candidiasis esofágica

Para el tratamiento de candidiasis esofágica se deben usar formas farmacéuticas orales de VFEND.
El régimen de dosis recomendado es una administración oral de 200 mg cada 12 horas para pacientes que pesan 40 kg o más. Los pacientes adultos que pesen menos de 40 kg deben recibir una dosis oral de 100 mg cada 12 horas. Los pacientes deben ser tratados por un mínimo de 14 días y por lo menos 7 días después de la desaparición de los síntomas.

En caso de uso como profilaxis, consulte la información que figura más adelante.

Duración del tratamiento

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

Página 9 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

evaluación del balance riesgo-beneficio-. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, Eventos adversos dermatológicos y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades farmacodinámicas, Duración del tratamiento.

Ajuste de la dosis (adultos)
Si la respuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, la dosis de mantenimiento puede aumentarse a 300 mg dos veces al día por vía oral. En los pacientes con un peso inferior a 40 kg, la dosis oral puede aumentarse a 150 mg dos veces al día.
Si el paciente no puede tolerar el tratamiento con una dosis más alta, se reducirá la dosis oral gradualmente de a 50 mg hasta alcanzar 200 mg dos veces al día (o 100 mg cada 12 horas en pacientes con un peso inferior a 40 kg) como dosis de mantenimiento.

Utilización en ancianos
No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes ancianos (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades farmacocinéticas).

Utilización en pacientes con insuficiencia renal
La alteración renal no influye en la farmacocinética de voriconazol administrado por vía oral. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal de leve a grave.
Voriconazol es hemodializado con un clearance de 121 ml/min. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas no elimina una cantidad suficiente de voriconazol como para justificar un ajuste de la dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades farmacocinéticas).

Utilización en pacientes con insuficiencia hepática
Se recomienda utilizar las pautas normales de dosis de carga pero reducir a la mitad las dosis de mantenimiento en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B) en tratamiento con VFEND.
El uso de voriconazol no ha sido estudiado en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).
Existen datos limitados acerca de la seguridad de VFEND en pacientes con pruebas de función hepática anormales (aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT), fosfatasa alcalina (AP), o bilirrubina total >5 veces el límite superior de lo normal).
Se ha asociado voriconazol con elevaciones de las pruebas de la función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo debe usarse en pacientes con alteración hepática grave si el beneficio es superior al riesgo potencial. Los pacientes con alteración hepática grave deben ser controlados cuidadosamente por si hubiese toxicidad farmacológica (ver REACCIONES ADVERSAS).

Utilización en niños (de 2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo (de 12 a 14 años y < 50 kg)
Voriconazol debe dosificarse como en los niños ya que en dichos adolescentes jóvenes, el metabolismo de voriconazol puede ser más similar al de niños que al de adultos.

VFEND está indicado en niños para los siguientes tratamientos:
Aspergilosis invasiva,
Infecciones fúngicas graves causadas por *Fusarium spp.* y *Scedosporium spp.*,
Candidemia en pacientes no neutropénicos y en las siguientes infecciones por *Candida*: infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas.

VFEND no está recomendado para su uso en niños menores de 2 años debido a que los datos de seguridad y eficacia son insuficientes (ver REACCIONES ADVERSAS y Propiedades Farmacodinámicas).

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

	Vía Intravenosa+	**Vía Oral++**

Página 10 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Dosis de carga (primeras 24 horas)	9 mg/kg cada 12 horas	No se recomienda
Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas	8 mg/kg dos veces al día	9 mg/kg dos veces al día (dosis máxima de 350 mg dos veces al día)

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

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

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

Todos los adolescentes (12 a 14 años de edad con un peso corporal ≥ 50 kg y de 15 a 17 años de edad con independencia del peso corporal)
Voriconazol debe dosificarse como en los adultos.

Ajuste de la dosis (niños [de 2 a < 12 años] y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo [de 12 a 14 años y < 50 kg])
Si la repuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, debería incrementarse la dosis en pasos de 1 mg/kg (o en pasos de 50 mg si inicialmente se utilizó la dosis oral máxima de 350 mg). Si el paciente es incapaz de tolerar el tratamiento, reducir la dosis en pasos de 1 mg/kg (o en pasos de 50 mg si inicialmente se utilizó la dosis oral máxima de 350 mg).
No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad con insuficiencia hepática o renal. Ver REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacocinéticas.

Profilaxis en adultos y niños
La profilaxis se debe iniciar el día del trasplante y puede durar hasta 100 días. Debe ser lo más corta posible en función del riesgo de presentar infección fúngica invasiva (IFI) determinada por neutropenia o inmunosupresión. Únicamente puede prolongarse hasta 180 días tras el trasplante en caso de inmunosupresión persistente o enfermedad de injerto contra huésped (EIcH). Ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacodinámicas.

Dosis
El régimen posológico recomendado para la profilaxis es el mismo que para el tratamiento en los respectivos grupos de edad. Consulte las tablas de tratamiento anteriores.

Duración de la profilaxis
No se han estudiado adecuadamente en los ensayos clínicos la seguridad y la eficacia del uso de voriconazol durante periodos superiores a 180 días.
El uso de voriconazol en la profilaxis durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance riesgo-beneficio, Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacodinámicas.

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

Ajuste de la dosis
Durante el uso como profilaxis, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en caso de ausencia de eficacia o aparición de eventos adversos relacionados con el tratamiento. De presentarse eventos adversos relacionados con el tratamiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y REACCIONES ADVERSAS.

Página 11 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ajustes de la dosis en caso de administración concomitante

Voriconazol se puede administrar de forma concomitante con fenitoína si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa de 200 mg a 400 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg). Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.

Siempre que sea posible se debe evitar la combinación de voriconazol con rifabutina. Sin embargo, si la combinación es estrictamente necesaria, la dosis de mantenimiento de voriconazol se podría aumentar de 200 a 350 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg). Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.

Se puede administrar, de forma conjunta, efavirenz con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se reduce al 50%, es decir, a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol se interrumpa, se debe restablecer la dosis inicial de efavirenz. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.

CONTRAINDICACIONES

VFEND está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a voriconazol o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicada la administración concomitante de sustratos de CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina con voriconazol ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de *torsades de pointes*. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.

Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.

La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con efavirenz dosis de 400 mg o superiores una vez al día está contraindicada, ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol en voluntarios sanos en este rango de dosis. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO, para dosis inferiores ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Está contraindicada la administración concomitante de alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.

Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.

Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol con altas dosis de ritonavir (400 mg o más, dos veces al día) porque el ritonavir disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol a estas dosis, en sujetos sanos (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO, para dosis inferiores, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Está contraindicado el uso concomitante de voriconazol con la hierba de San Juan (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Hipersensibilidad

Se recomienda tener precaución al prescribir VFEND a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos. Ver REACCIONES ADVERSAS.

Cardiovascular

Se ha asociado prolongación del intervalo QTc con algunos azoles, incluyendo voriconazol. Raramente, se han reportado casos de *torsades de pointes* en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de tratamiento con quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatía, hipopotasemia y medicación concomitante

Página 12 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

que podría haber contribuido a la aparición de estos casos. Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas tales como:

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

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

Toxicidad hepática

En los ensayos clínicos se han comunicado casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con VFEND (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y falla hepática fulminante, incluyendo fallecimientos). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Ha habido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La disfunción hepática generalmente ha sido reversible tras la suspensión del tratamiento. Ver REACCIONES ADVERSAS.

Control de la función hepática

Debe controlarse de manera cuidadosa la toxicidad hepática en pacientes que reciben VFEND. El manejo clínico debe incluir evaluación de laboratorio de la función hepática (específicamente AST y ALT) al inicio del tratamiento con VFEND y al menos una vez por semana durante el primer mes de tratamiento. El tratamiento debe ser tan corto como sea posible, sin embargo, si basado en la evaluación riesgo-beneficio, el tratamiento se continúa (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN), puede reducirse la frecuencia del control a mensual si no hay cambios en las pruebas de función hepática.

Si las pruebas de función hepática se ven marcadamente elevadas, debe suspenderse el uso de VFEND, a menos que el juicio médico del riesgo-beneficio para el paciente justifique continuar el uso.

El control de la función hepática debe llevarse a cabo tanto en niños como en adultos.

Reacciones adversas dermatológicas graves

Fototoxicidad

Además, se ha asociado el uso de VFEND 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 de la piel (CCE) 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 VFEND y el uso de agentes antifúngicos alternativos y remitir al paciente a un dermatólogo. Si aún así se continúa el tratamiento con VFEND, 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 VFEND si se identifican lesiones cutáneas precancerosas o carcinoma de células escamosas (ver Tratamiento a largo plazo).

Reacciones cutáneas exfoliativas

Página 13 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), 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 VFEND si las lesiones progresan.

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 VFEND (ver Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacodinámicas).

Se ha notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel (CCE) relacionados con el tratamiento con VFEND 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 VFEND se debe considerar tras la consulta multidisciplinar.

Eventos adversos visuales

Han habido reportes de eventos adversos visuales prolongados, que incluyen visión borrosa, neuritis óptica y papiledema (ver REACCIONES ADVERSAS).

Eventos adversos renales

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

Control de la función renal

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

Control de la función pancreática

Se debe controlar cuidadosamente la función pancreática durante el tratamiento con VFEND en los pacientes con factores de riesgo de pancreatitis aguda (por ejemplo, quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas [HSCT]), especialmente en niños. En estos casos, puede considerarse el monitoreo de amilasa séricao lipasa.

Uso en pediatría

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

Reacciones adversas dermatológicas graves (incluyendo CCE)

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

Profilaxis

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

Página 14 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Opiáceos de acción corta (sustrato de CYP3A4)
Cuando se coadministran con voriconazol, se debe considerar una reducción en la dosis de alfentanil, fentanilo y otros opiáceos de corta duración similares en estructura al alfentanil y a los metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo el sulfentanil) (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO). Dado que la vida media de eliminación de alfentanilo se cuadruplica cuando éste se administra conjuntamente con voriconazol, y que en un estudio independiente publicado se evidenció un incremento del $ABC_{0-\infty}$ de fentanilo, puede ser necesario un monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a opiáceos (incluido un período más largo de monitoreo de la función respiratoria).

Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4)
Debería considerarse una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo hidrocodona) cuando se administran concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesario el monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a opiáceos (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)
La administración concomitante de voriconazol oral y fluconazol oral puede resultar en un incremento significativo de la Cmax y del ABCτ de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorear los eventos adversos asociados a voriconazol cuando se administra voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450)
Se recomienda monitorear cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.

Rifabutina (inductor potente del CYP450)
Se recomienda monitorear cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los eventos adversos a rifabutina (p.ej.: uveítis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.

Metadona (sustrato del CYP3A4)
Se recomienda un monitoreo frecuente de los eventos adversos y la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Ritonavir (potente inductor de la CYP450; inhibidor y sustrato de la CYP3A4)
Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance riesgo/beneficio para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO, para dosis más altas de ritonavir, ver CONTRAINDICACIONES).

Efavirenz (inductor de la CYP450; inhibidor y sustrato de la CYP3A4)
Cuando el voriconazol es administrado en forma concomitante con efavirenz, la dosis de voriconazol debe ser aumentada a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe ser disminuida a 300 mg una vez al día (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Los comprimidos de VFEND contienen lactosa y no deberán administrase a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

Página 15 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO

Voriconazol es metabolizado por, e inhibe, las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden incrementar o reducir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y voriconazol tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustancias que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

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

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

Tabla de interacciones

En la siguiente tabla se enumeran las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos ("QD" significa una vez al día, "BID" dos veces al día, "TID" tres veces al día y "ND" no determinado). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la tasa media geométrica, estando dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción bidireccional. ABC_{τ}, ABC_{t} y $ABC_{0-\infty}$ representa el área bajo la curva sobre un intervalo de dosis, desde tiempo cero hasta el tiempo con medida detectable, y de tiempo cero hasta el infinito, respectivamente.

Las interacciones se presentan en la tabla en el siguiente orden: contraindicaciones, aquellas que requieren ajuste de dosis y monitorización clínica y/o biológica cuidadosa, y finalmente aquellas que no representan interacciones farmacocinéticas significativas pero que pueden ser de interés clínico en este campo terapéutico.

Medicamento *[Mecanismo de interacción]*	**Interacción** **cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina y terfenadina *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede producir prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	**Contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (p.ej. fenobarbital, mefobarbital) *[inductores potentes del CYP450]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada reduzcan de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	**Contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES)
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) *[inductor del CYP450 ; inhibidor y sustrato del CYP3A4]*		

Página 16 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento *[Mecanismo de interacción]*	**Interacción** **cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Efavirenz (400 mg QD administrado concomitantemente con voriconazol 200 mg _BID* Efavirenz 300 mg QD, administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID*	C_{max} efavirenz ↑ 38% ABCτ efavirenz ↑ 44% C_{max} voriconazol ↓ 61% ABCτ voriconazol ↓ 77% Comparado con efavirenz 600 mg QD, C_{max} efavirenz ↔ ABCτ efavirenz ↑ 17% Comparado con voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 23% Voriconazol ABCτ ↓ 7%”	El Uso de dosis estándar de voriconazol con efavirenz, dosis de 400 mg QD o superiores, está **contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES). Voriconazol puede ser administrado concomitantemente con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 400 mg BID y la dosis de efavirenzse reduce a 300 mg QD. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Alcaloides ergotamínicos (p.ej. ergotamina y dihidroergotamina) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergotamínicos y produzca ergotismo.	**Contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES)
Rifabutina *[inductor potente del CYP450]*		
300 mg QD 300 mg QD (administrado concomitantemente con 350 mg de voriconazol BID)* 300 mg QD (administrado concomitantemente con 400 mg de voriconazol BID)*	C_{max} voriconazol ↓ 69% ABCτ voriconazol ↓ 78% Comparado con 200 mg BID de voriconazol, C_{max} voriconazol ↓ 4% ABCτ voriconazol ↓ 32% C_{max} rifabutina ↑ 195% ABCτ rifabutina ↑ 331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑ 104% ABCτ voriconazol ↑ 87%	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y rifabutina, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se debe incrementar la dosis de mantenimiento de voriconazol a 5 mg/kg BID por vía intravenosa, o de 200 a 350 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN). Se recomienda monitorear estrechamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina de manera concomitante con voriconazol.
Rifampicina (600 mg QD) *[inductor potente del CYP450]*	C_{max} voriconazol ↓ 93% ABCτ voriconazol ↓ 96%	**Contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES)
Ritonavir (inhibidor de la proteasa) *[inductor potente del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4]*		
Dosis alta (400 mg BID)	C_{max} y ABCτ ritonavir ↔ C_{max} voriconazol ↓ 66% ABCτ voriconazol ↓ 82%	La administración concomitante de voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y mayores BID) está **contraindicada** (ver CONTRAINDICACIONES).

Página 17 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Dosis baja (100 mg BID)*	C_{max} ritonavir ↓ 25% ABCτ ritonavir ↓ 13% C_{max} voriconazol ↓ 24% ABC τ voriconazol ↓ 39%	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol con dosis bajas de ritonavir (100 mg BID), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique la utilización de voriconazol.
Hierba de San Juan *[inductor del CYP450; inductor de gp-P]*		
300 mg TID (administrado concomitantemente con una dosis única de 400 mg de voriconazol)	En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ voriconazol ↓ 59%	**Contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES)
Everolimus *[sustrato del CYP3A4, sustrato de gp-P]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus.	No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus debido a que se espera que voriconazol incremente significativamente las concentraciones de everolimus.
Fluconazol (200 mg QD) *[inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]*	C_{max} voriconazol ↑ 57% ABCτ voriconazol ↑ 79% C_{max} fluconazol ND ABCτ fluconazol ND	No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorear las reacciones adversas asociadas a voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.
Fenitoína *[sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450]*		
300 mg QD 300 mg QD (administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID)*	C_{max} voriconazol ↓ 49% ABCτ voriconazol ↓ 69% C_{max} fenitoína ↑ 67% ABCτ fenitoína ↑ 81% Comparado a voriconazol 200 mg BID, C_{max} voriconazol ↑ 34% ABCτ voriconazol ↑ 39%	Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y fenitoína, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda monitorear cuidadosamente los niveles plasmáticos de fenitoína. Fenitoína puede administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg IV BID, o de 200 mg a 400 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN).
Letermovir *(inductor del CYP2C9 y CYP2C19)*	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol ABC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con letermovir, vigile la pérdida de eficacia del voriconazol.
Anticoagulantes		

Página 18 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción** **cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Warfarina (dosis única de 30 mg, administrada junto con 300 mg BID de voriconazol) *[sustrato del CYP2C9]* Otras cumarinas orales (p.ej., fenprocumon, acenocumarol), *[sustratos del CYP2C9 y CYP3A4]*	El incremento máximo del tiempo de protrombina fue aproximadamente del orden de dos veces. Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas pudiendo provocar un incremento del tiempo de protrombina.	Se recomienda monitorear estrechamente el tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación, y se debe ajustar la dosis del anticoagulante convenientemente.
Benzodiazepinas (p.ej. midazolam, triazolam, alprazolam) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las benzodiacepinas que se metabolizan por el CYP3A4 causando un efecto sedante prolongado.	Se debe considerar la reducción de la dosis de las benzodiacepinas.
Tolvaptán *(substrato de CYP3A)*	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán.	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con tolvaptán, se recomienda una reducción de la dosis de tolvaptán.
Inmunosupresores *[sustratos del CYP3A4]*		
Sirolimus (dosis única de 2 mg)	En un estudio independiente publicado, C_{max} sirolimus ↑ 6,6 veces $ABC_{0-\infty}$ sirolimus ↑ 11 veces	La administración concomitante de voriconazol con sirolimus está **contraindicada** (ver CONTRAINDICACIONES).
Ciclosporinas (en receptores de trasplante renal estables en tratamiento crónico con ciclosporina)	C_{max} ciclosporina ↑ 13% $ABC\tau$ ciclosporina ↑ 70%	Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con ciclosporina se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorear cuidadosamente los niveles de ciclosporina. Se han asociado niveles elevados de ciclosporina con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol se deben monitorear estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario.

Página 19 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción** **cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Tacrolimus (0.1 mg/kg en dosis única)	C_{max} de tacrolimus ↑ 117% ABC_t de tacrolimus↑ 221%	Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorear cuidadosamente los niveles de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol, se deben monitorear cuidadosamente los niveles de tacrolimus e incrementar la dosis tanto como sea necesario.
Opiáceos de acción prolongada *[sustratos del CYP3A4]*		
Oxicodona (dosis única de 10mg)	En un estudio independiente, C_{max} oxicodona ↑ 1,7 veces $ABC_{0-\infty}$ oxicodona↑ 3,6 veces	Se debe considerar una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. hidrocodona). Puede ser necesario monitorear frecuentemente las reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Metadona (32-100 mg QD) *[sustrato del CYP3A4]*	C_{max} R-metadona (activa) ↑ 31% ABCτ R-metadona (activa)↑ 47% C_{max} S-metadona ↑ 65% ABCτ S-metadona ↑ 103%	Se recomienda monitorear frecuentemente las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con metadona, incluida la prolongación del intervalo QTc. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.
Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) *[sustratos del CYP2C9]*		
Ibuprofeno (dosis única de 400 mg) Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	C_{max} S-Ibuprofeno ↑ 20% $ABC_{0-\infty}$ S-Ibuprofeno ↑ 100% C_{max} diclofenaco ↑ 114% $ABC_{0-\infty}$ diclofenaco ↑ 78%	Se recomienda monitorear las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con los AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis de los AINEs.
Omeprazol (40 mg QD)* *[Inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4]*	C_{max} omeprazol ↑ 116% ABCτ omeprazol ↑ 280% C_{max} voriconazo↑ 15% ABCτ voriconazol ↑ 41% Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 también podrían ser inhibidos por voriconazol y producir concentraciones plasmáticas incrementadas de estos medicamentos.	No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con dosis de 40 mg o mayores de omeprazol, se recomienda reducir la dosis de omeprazol a la mitad.
Anticonceptivos orales* *[sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19]*		

Página 20 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción** **cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	C_{max} etinilestradiol ↑ 36% ABCτ etinilestradiol ↑ 61% C_{max} noretisterona ↑ 15% ABCτ noretisterona ↑ 53% C_{max} voriconazol ↑ 14% ABCτ voriconazol ↑ 46%	Se recomienda monitorear las reacciones adversas relacionadas con los anticonceptivos orales, además de las de voriconazol.
Opiáceos de acción corta *[sustratos del CYP3A4]*		
Alfentanilo (dosis única de 20 µg/kg, con naloxona de forma concomitante) Fentanilo (dosis única de 5 µg/kg)	En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ alfentanilo ↑ 6 veces En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ fentanilo ↑ 1,34 veces	Se debe considerar una reducción de la dosis de alfentanilo, de fentanilo y de otros opiáceos de acción corta de estructura similar al fentanilo y que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. sufentanil). Se recomienda monitorear frecuentemente en busca de síntomas de depresión respiratoria y de otras reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Estatinas (p.ej. lovastatina) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las estatinas que son metabolizadas por el CYP3A4, pudiendo producir rabdomiólisis.	Se debe considerar reducir la dosis de las estatinas.
Sulfonilureas (p.ej, tolbutamida, glipizida, gliburida) *[sustratos del CYP2C9]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas y causar hipoglucemia.	Se recomienda monitorear estrechamente la glucemia. Se debe considerar reducir la dosis de las sulfonilureas.
Alcaloides de la Vinca (p.ej., vincristina y vinblastina) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.	Se debe considerar reducir la dosis de los alcaloides de la vinca.
Otros Inhibidores de la Proteasa del VIH (p.ej., saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* *[sustratos e inhibidores del CYP3A4]*	No se ha estudiado clínicamente. En estudios i*n vitro* se ha observado que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH, y el metabolismo de voriconazol puede también inhibirse por los inhibidores de la proteasa del VIH.	Monitorear estrechamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINNs) (p.ej., delavirdina, nevirapina)* *[sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450]*	No se ha estudiado clínicamente. En estudios *in vitro* se ha observado que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por ITINN y que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los ITINNs. Los hallazgos del efecto de efavirenz sobre voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por un ITINN.	Monitorear cuidadosamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Cimetidina (400 mg BID) *[inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico]*	C_{max} voriconazol ↑ 18% ABCτ voriconazol ↑ 23%	No es necesario ajustar la dosis.

Página 21 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción** **cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Digoxina (0.25 mg QD) *[sustrato de gp-P*	C_{max} digoxina ↔ ABCτ digoxina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Indinavir (800 mg TID) *[inhibidor y sustrato del CYP3A4]*	C_{max} indinavir ↔ ABCτ indinavir ↔ C_{max} voriconazol ↔ ABCτ voriconazol ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Antibióticos macrólidos		
Eritromicina (1 g BID) *[inhibidor del CYP3A4]* Azitromicina (500 mg QD)	C_{max} y ABCτ voriconazol ↔ C_{max} y ABCτ 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 UDP-glucuronil transferasa]*	C_{max} ácido micofenólico↔ ABC_t ácido micofenólico↔	No es necesario ajustar la dosis.
Prednisolona (dosis única de 60 mg) *[sustrato CYP3A4]*	C_{max} prednisolona ↑ 11% $ABC_{0-\infty}$ prednisolona ↑ 34%	No es necesario ajustar la dosis.
Ranitidina (150 mg BID) *[incrementa el pH gástrico]*	C_{max} y ABCτ voriconazol ↔	No es necesario ajustar la dosis.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

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

En estudios de reproducción, voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos con exposiciones sistémicas equivalentes a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas expuestas a dosis más bajas que las terapéuticas en humanos, voriconazol prolongó la duración de la gestación y del parto y originó distocia, con la consecuente mortalidad materna y menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están probablemente mediados por mecanismos específicos en cada especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros fármacos antifúngicos azólicos. La administración de voriconazol no induce alteraciones en la fertilidad de ratas macho y hembra en exposiciones similares a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre la utilización de VFEND en mujeres embarazadas.

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

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

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

Página 22 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (de ellos 1603 pacientes en ensayos terapéuticos y 270 en ensayos clínicos de profilaxis). Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.
Las reacciones adversas más frecuentes fueron discapacidad visual, fiebre, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, edema periférico, pruebas de función hepática anormal, dificultad respiratoria y dolor abdominal.
La intensidad de las reacciones adversas fue generalmente de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o género.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla, dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, , la posible relación causal con el tratamiento y sus categorías por frecuencias, en 1.873 adultos de estudios terapéuticos combinados (1.603) y de profilaxis (270), se enumeran por sistemas orgánicos
Las categorías de frecuencia son expresadas como: muy frecuente ≥1/10; frecuente ≥1/100 y <1/10; infrecuente ≥1/1000 y <1/100, raros ≥1/10000, <1/1000 y muy raros <1/10000.

Eventos adversos comunicados en sujetos recibiendo voriconazol

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10,000 a < 1/1,000	No conocidas (no pueden ser estimadas de acuerdo a los datos obtenidos)
Infecciones e infestaciones		Sinusitis	Colitis pseudomembranosa		
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluye quistes y pólipos)					Carcinoma de células escamosas*

Página 23 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10,000 a < 1/1,000	No conocidas (no pueden ser estimadas de acuerdo a los datos obtenidos)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Agranulocitosis[1], Pancitopenia, Trombocitopenia[2] Leucopenia, Anemia (incluye macrocítica, microcítica, normocítica, megaloblástica, aplasia)	Insuficiencia de médula ósea, Linfadenopatia, Eosinofilia,	Coagulación intravascular diseminada	
Trastornos del Sistema inmune			Hipersensibilidad	Reacción anafilactoide	
Trastornos endócrinos			Insuficiencia adrenal, Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema periférico	Hipoglucemia, Hipopotasemia, Hiponatremia			
Desórdenes psiquiátricos		Depresión, Alucinaciones, Ansiedad, Insomnio, Agitación, Estado confusional			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsión, Síncope, Temblores, Hipertonía [3], Parestesia, Somnolencia, Mareos	Edema cerebral, Encefalopatía [4], Trastorno extrapiramidal [5], Neuropatía periférica, Ataxia, Hipoestesia, Disgeusia	Encefalopatía hepática, Síndrome de Guillain-Barré, Nistagmo	
Trastornos oculares	Alteración de la visión [6]	Hemorragia de la retina	Trastorno del nervio óptico [7], Papiledema[8], crisis oculógira, Diplopía, Escleritis, Blefaritis	Atrofia óptica, Opacidad corneal	
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia, Vértigo, Tinnitus		

Página 24 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10,000 a < 1/1,000	No conocidas (no pueden ser estimadas de acuerdo a los datos obtenidos)
Trastornos cardíacos		Arritmia supraventricular, Taquicardia, Bradicardia	Fibrilación ventricular, Extrasístoles ventriculares, Taquicardia ventricular, electrocardiograma QT prolongado, Taquicardia supraventricular	*Torsades de pointes*, Bloqueo AV completo, Bloqueo de rama, Arritmia nodal	
Trastornos vasculares		Hipotensión, Flebitis	Tromboflebitis, Linfangitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad respiratoria [9]	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Edema pulmonar			
Trastornos gastro-intestinales	Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Diarrea	Dispepsia, Estreñimiento, queilitis, Gingivitis	Gastroenteritis, Peritonitis, Pancreatitis, Duodenitis, Glositis, Lengua hinchada		
Trastornos hepatobiliares	Prueba anormal de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa [GGT], lactato deshidrogenasa [LDH], bilirrubina)	Ictericia, Ictericia colestática, Hepatitis [10]	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, Colecistitis, Colelitiasis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Dermatitis exfoliativa, Erupción maculopapular, Prurito, Alopecia, Eritema	Síndrome de Stevens-Johnson[8], Fototoxicidad, Púrpura, Urticaria, Dermatitis alérgica, Erupción papular, Erupción macular, Eczema	Necrólisis epidérmica tóxica[8], reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[8], Angioedema, Pseudoporfiria, Eritema	Lupus eritematoso cutáneo*

Página 25 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10,000 a < 1/1,000	No conocidas (no pueden ser estimadas de acuerdo a los datos obtenidos)
				multiforme, Erupción medicamentosa fija	
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	Artritis		Periostitis *
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal aguda, Hematuria	Necrosis tubular renal, Nefritis, Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Dolor torácico, Edema facial[11], Escalofríos, Astenia,	Enfermedad de tipo gripal, Reacción en el lugar de inyección		
Investigaciones complementarias		Niveles aumentados de creatinina en sangre	Niveles aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre		

*Efectos adversos observados post-comercialización
1 Incluye neutropenia y neutropenia febril
2 Incluye púrpura inmune trombocitopénica
3 Incluye tétano y rigidez nucal
4 Incluye encefalopatía isquémica-hipóxica y encefalopatía metabólica
5 Incluye acatisia y parkinsonismo
6 Ver párrafo “Alteraciones visuales”
7 Neuritis óptica prolongada se ha observado en post-mercadeo
8 Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
9 Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
10 Incluye lesiones hepáticas inducidas por drogas, hepatitis tóxica, lesiones hepatocelulares y hepatotoxicidad
11 Incluye edema periorbital, edema en labios y edema en la boca

Alteraciones visuales

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

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el lugar de acción sea en la retina. En un estudio con voluntarios sanos en el que se investigaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un

Página 26 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

descenso de la amplitud de la onda del electrorretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.
Se han notificado eventos adversos visuales prolongados después de la comercialización. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Reacciones dermatológicas
Las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado reacciones cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (poco frecuente), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (raro), Reacción al medicamento eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y eritema multiforme (raro) durante el tratamiento con VFEND (ver Advertencias y Precauciones).
Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con VFEND si las lesiones progresan.
Se han registrado reacciones de fotosensibilidad especialmente durante tratamientos prolongados. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.
Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel en los pacientes tratados con voriconazol durante largos períodos de tiempo, el mecanismo no se ha establecido. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Pruebas de función hepática
En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global de las de transaminasas, aumentó > 3xVN (no siendo un eventos adverso necesariamente), y fue del 18%% (319/1768) en adultos y 25,8% (73/283) en los sujetos pediátricos tratados con voriconazol en un grupo combinado de uso terapéutico y profiláctico). Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas con mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. La mayoría de las alteraciones de las pruebas de función hepática se resolvieron durante el tratamiento sin ajuste de dosis o tras ajustar la dosis, incluyendo la suspensión del tratamiento.
Se ha relacionado voriconazol a casos de toxicidad hepática grave en pacientes con otros trastornos subyacentes graves. Estos incluyen casos de ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática con resultado de muerte. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

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

Uso Pediátrico
Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 288 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad (169) y entre 12 a <18 años de edad, que recibieron voriconazol como uso profiláctico y en uso terapéutico, durante estudios clínicos. La seguridad de voriconazol se ha investigado en 158 pacientes pediátricos adicionales, entre 2 a <12 años de edad, en programas de uso compasivo. En general, el perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al de los adultos Sin embargo, se ha reportado como efecto adverso con frecuencia, una tendencia alta al aumento de enzimas hepáticas, en estudios clínicos, en pacientes pediátricos en comparación con adultos (14,2% de las transaminasas aumentadas en pacientes pediátricos, en comparación con 5,3% en adultos). Los datos de la experiencia post-comercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas (especialmente eritema) en la población pediátrica en comparación con los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron voriconazol en un programa de uso compasivo, se notificaron los

Página 27 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

siguientes eventos adversos (para los que no se pudo excluir relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), bilirrubinemia (1), elevación de enzimas hepáticas (1), erupción (1) y papiledema (1).
Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a los requerimientos locales del país.

SOBREDOSIS
En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se comunicó un único evento adverso de fotofobia de 10 minutos de duración.
No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.
Voriconazol es hemodializado con un clearance de 121 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar el voriconazol del organismo.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

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

CONSERVACION
Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES
VFEND 50 mg y 200 mg comprimidos recubiertos: se presenta en envases que contienen 10 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.137

País de Procedencia: Alemania
Elaborado por Pfizer Italia SRL, Ascoli Piceno, Italia.
Envasado y empacado por R-Pharm Germany GmbH, Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen, Alemania.

Importado por PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

En Paraguay:
Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY
Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to Piso. Asunción
Tel: (595 21) 6207711
Regente: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377
Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.
Vfend 50 mg comprimidos recubiertos: Certificado de Registro Sanitario N° 17942-01-EF
Vfend 200 mg comprimidos recubiertos: Certificado de Registro Sanitario N°17943-01-EF

Página 28 de 29
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito de Avda. Gral Santos y T. Mongelos. Tel. 220 418 Asunción. Paraguay.

Fecha de última revisión:
LPD: 17/Agosto/2020

anmat
SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138

Página 29 de 29

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

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-50659100-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Junio de 2021

Referencia: EX-2020-68058271 PROSP COMP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 09:53:15 -03:00

MARINA BRAMAJO
Asistente técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 09:53:17 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VFEND
VORICONAZOL
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA
Cada frasco ampolla contiene:

Voriconazol	200 mg
Eter sulfobutílico de β-ciclodextrina sódica (ESBCD)	3,200 mg

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos.
Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: J02A C03.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
VFEND, voriconazol, es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de 2 años de edad o mayores para:
Tratamiento de aspergilosis invasiva.
Candidemia en pacientes no neutropénicos y en las siguientes infecciones por *Candida*: infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Microbiología y Experiencia clínica).
Tratamiento de infecciones fúngicas graves causadas por *Scedosporium spp.* y *Fusarium spp.*
Tratamiento de candidiasis esofágica.
VFEND se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas con posible amenaza para la vida.
Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

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

Microbiología
Se ha demostrado eficacia clínica, definida como respuesta completa o parcial frente a *Aspergillus spp.*, incluyendo *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans; Candida spp.*, incluyendo *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis y C. tropicalis* y frente a un número limitado de *C. dubliniensis, C. inconspicua,* y *C. guilliermondii; Scedosporium spp.*, incluyendo *S. apiospermum, S. prolificans* y *Fusarium spp.*
Otras infecciones micóticas tratadas (a menudo, con respuesta parcial o completa), incluyeron casos aislados producidos por *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi,*

Página 1 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium spp., incluyendo *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon spp*, incluyendo infecciones por *T. beigelii.*
Se ha observado actividad *in vitro* frente a muestras clínicas de *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.*e *Histoplasma capsulatum,* siendo inhibidas la mayoría de las cepas por concentraciones de voriconazol entre 0,05 y 2 µg/ml.
Se ha demostrado actividad *in vitro* frente a los patógenos siguientes, si bien se desconoce el significado clínico: *Curvularia spp.*, y *Sporothrix spp.*
Deben obtenerse muestras para cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio relevantes (serología, histopatología) antes de comenzar el tratamiento, con el fin de aislar e identificar el microorganismo causal. Puede instaurarse el tratamiento antes de disponer del resultado de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio pero, una vez que se disponga de estos resultados, el tratamiento antiinfeccioso debe ajustarse de acuerdo con ellos.
Las especies que están implicadas más frecuentemente en infecciones humanas incluyen *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* and *C. krusei*, todas ellas especies que normalmente muestran concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) menores de 1 mg/l para voriconazol.
Sin embargo, la actividad *in vitro* de voriconazol frente a especies de *Candida* no es uniforme. Específicamente, para *C. glabrata,* las CIMs de voriconazol para aislados resistentes a fluconazol son proporcionalmente más altas que las correspondientes a las de aislados sensibles a fluconazol. Por tanto, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar la especie de *Candida*. Si se dispone del test de sensibilidad antifúngico, la CIM resultante debe interpretarse utilizando los criterios de los puntos de corte establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Susceptibilidad a Antimicrobianos (EUCAST).

Puntos de corte EUCAST

Especies de Candida	**Punto de corte CIM (mg/L)**	
	≤S (Susceptible)	**>R (Resistente)**
Candida albicans[1]	0,125	0,125
Candida tropicalis[1]	0,125	0,125
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,125
Candida glabrata[2]	Evidencia insuficiente	
Candida krusei[3]	Evidencia insuficiente	
Otras Candida sp.[4]	Evidencia insuficiente	

[1] Las cepas con valores CIM superiores al punto de corte Sensibilidad (S) son raras, o no se han notificado todavía. Debe repetirse la identificación y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana de cada aislado, y si se confirma el resultado debe remitirse el aislado a un laboratorio de referencia.
[2] En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C glabrata* fue el 21% más baja, en comparación con *C. albicans, C. parapsilosis* y *C. tropicalis.* Los datos in vitro mostraron un ligero incremento de la resistencia de *C. glabrata* a voriconazol.
[3] En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. krusei* fue similar a *C. albicans, C. parapsilosis* y *C. tropicalis.* Sin embargo, como sólo hubo 9 casos disponibles para el análisis EUCAST, la evidencia de que se dispone en la actualidad es insuficiente para establecer puntos de corte clínicos para *C. krusei*.
[4] EUCAST no han establecido puntos de corte inespecíficos para voriconazol.

Experiencia clínica
En este apartado se define el resultado satisfactorio como respuesta completa o parcial.

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

Página 2 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

en forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparativo y se demostró un beneficio estadística y clínicamente significativo a favor de voriconazol, tanto con relación al tiempo hasta el fallecimiento como al momento de abandono debido a la toxicidad.
Este estudio confirmó hallazgos de un estudio anterior, diseñado prospectivamente en donde se obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo de mala evolución, incluyendo enfermedad injerto contra huésped y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad de casi el 100%).
Los estudios incluyeron aspergilosis cerebral, sinusal, pulmonar y diseminada en pacientes con trasplante de médula ósea y de órganos sólidos, neoplasias hematológicas, cáncer y SIDA.

Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por Candida en tejidos profundos
Se comparó voriconazol con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol en un estudio abierto y comparativo realizado en pacientes no neutropénicos con candidemia asociada a los signos clínicos de infección (Estudio 608). Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1 a grupos que recibieron voriconazol (n = 283) o el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (n = 139). Los pacientes fueron tratados con la droga de estudio aleatorizada durante una mediana de 15 días. En la evaluación de eficacia, la mayoría de los casos de candidemia fue causada por *C. Albicans* (46%), seguida por *C. tropicalis* (19%), *C. parapsilosis* (17%), *C. glabrata* (15%) y *C. krusei* (1%).
Un Comité de revisión de datos (DRC) independiente, cegado para el tratamiento de estudio, revisó los datos micológicos y clínicos obtenidos a partir de este estudio y produjo una evaluación de la respuesta para cada paciente. Para una respuesta exitosa se requiere que el paciente presente todas las condiciones que se describen a continuación: remisión por mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de infección, cultivos de sangre con resultado negativo para *Candida*, áreas de tejido profundo infectado con resultado negativo para *Candida* o remisión de todos los signos de infección sin terapia antifúngica sistémica distinta de la droga del estudio. El análisis primario, que incluyó los éxitos evaluados por el DRC en un momento determinado (12 semanas después de la Finalización del tratamiento [FT]), demostró que voriconazol fue comparable con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (índices de respuesta del 41% y 41%, respectivamente) para el tratamiento de la candidemia. Los pacientes que por cualquier motivo no fueron evaluados durante 12 semanas, fueron considerados fracasos del tratamiento.
En la siguiente tabla se presentan los índices generales de éxito micológico y clínico del Estudio 608, por especie de *Candida*:

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

Patógeno basal	Éxito clínico y micológico (%)	
	Voriconazol	Anfotericina B →Fluconazol
C. albicans	46/107 (43%)	30/63 (48%)
C. tropicalis	17/53 (32%)	1/16 (6%)
C. parapsilosis	24/45 (53%)	10/19 (53%)
C. glabrata	12/36 (33%)	7/21 (33%)
C. krusei	¼	0/1

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

En un análisis secundario, que incluyó la evaluación del DRC en cualquier momento (FT, o 2, 6 ó 12 semanas después de la FT), los índices de respuesta fueron del 65% para voriconazol y del 71% para el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol. En los Estudios 608 y 309/604 (estudio no comparativo realizado en pacientes con infecciones fúngicas invasivas que presentaron resistencia o intolerancia a otros agentes antifúngicos), se evaluó voriconazol en 35 pacientes con infecciones por *Candida* en el tejido profundo. Se observó una respuesta favorable en 4 de 7 pacientes con infecciones intraabdominales, 5 de 6 pacientes con infecciones en la pared de la vejiga y el riñón, 3 de 3 pacientes con infección de heridas o abscesos en tejido profundo, 1 de 2 pacientes con infecciones del espacio pleural/neumonía, 2 de 4 pacientes con lesiones cutáneas, 1 de 1 paciente con infección mixta intraabdominal y pulmonar, 1 de 2 pacientes con flebitis supurativa, 1 de 3 pacientes con infección hepatoesplénica, 1 de 5 pacientes con osteomielitis, 0 de 1 con infección hepática y 0 de 1 con infección del nódulo linfático cervical.

Página 3 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Candidiasis Esofágica

La eficacia de voriconazol, 200 mg administrados de manera oral dos veces al día, comparado con fluconazol, 200 mg administrados una vez al día, como tratamiento primario de la candidiasis esofágica se demostró en el Estudio 150-305; un estudio doble ciego y de doble simulación en pacientes inmunocomprometidos con candidasis esofágica comprobada endoscópicamente. Los pacientes fueron tratados durante una mediana de 15 días (rango de 1 a 49 días). El resultado fue evaluado mediante endoscopía repetida al final del tratamiento. Se definió un resultado satisfactorio como una endoscopía normal al final del tratamiento o, por lo menos, una mejora de 1 grado sobre la calificación endoscópica inicial. Para pacientes en la población de intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) con sólo endoscopía inicial, se definió un resultado satisfactorio como cura sintomática o mejora al final del tratamiento comparado con el estado inicial. Voriconazol y fluconazol (200 mg una vez al día) demostraron tasas de eficacia comparables para la candidiasis esofágica, según se observa en la siguiente tabla.

Población	**Voriconazol**	**Fluconazol**	**Diferencia % (IC del 95%)[a]**
PP[b]	113/115 (98,2%)	134/141 (95,0%)	3.2 (-1,1, 7,5)
ITT[c]	175/200 (87,5%)	171/191 (89,5%)	-2.0 (-8,3, 4,3)

[a] Intervalo de confianza para la diferencia (Voriconazol – Fluconazol) en las tasas de resultado satisfactorio.
[b] Los pacientes por protocolo (PP) con confirmación de esofagitis por *Candida* por endoscopía, recibieron por lo menos 12 días de tratamiento, y se evaluaron mediante endoscopía repetida al final del tratamiento
[c] Los pacientes con intención de tratar (ITT por sus siglas en inglés) que no tuvieron evaluación clínica o endoscopía al final del tratamiento se consideraron fracasos del tratamiento

Las tasas de resultado microbiológico satisfactorio para las especies de *Candida* se presentan a continuación:

Patógeno[a]	**Voriconazol**		**Fluconazol**	
	Respuesta endoscópica favorable[b]	Erradicación Micológica[b]	Respuesta endoscópica favorable[b]	Erradicación Micológica[b]
	Respuesta Favorable/Total (%)	Erradicación/Total (%)	Respuesta Favorable/Total (%)	Erradicación/Total (%)
C. albicans	134/140 (96%)	90/107 (84%)	147/156 (94%)	91/115 (79%)
C. glabrata	8/8 (100%)	4/7 (57%)	4/4 (100%)	1/4 (25%)
C. krusei	1/1	1/1	2/2 (100%)	0/0

[a] Algunos pacientes tuvieron más de una especie aislada en la línea base
[b] Pacientes con evaluación endoscópica y/o micológica al final de la terapia

Infecciones refractarias graves por Candida

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

Infecciones por Scedosporium y Fusarium

Se ha demostrado que voriconazol es eficaz frente a los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes:
Scedosporium spp.: Se observó una respuesta favorable a voriconazol en 16 (6 respuestas completas, 10 respuestas parciales) de 28 pacientes con infección por *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de 7 pacientes con infección por *S. prolificans.* Además, se observó una respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un microorganismo incluyendo *Scedosporium spp. Fusarium spp.*: El tratamiento con voriconazol tuvo éxito en 7 (3 respuestas completas, 4 respuestas parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaron infecciones oculares, 1 sinusal y 3 diseminadas. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis padecían una infección por varios microorganismos y

Página 4 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

en 2 de ellos el resultado fue favorable. La mayoría de los pacientes que recibían tratamiento con voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente habían sido intolerantes o refractarios a tratamientos antifúngicos previos.

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

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

En la tabla siguiente se presentan las tasas de resultado satisfactorio y otras variables secundarias:

Variables del estudio	**Voriconazol N=224**	**Itraconazol N=241**	**Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%**	**Valor de *P***
Resultado satisfactorio al día 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Resultado satisfactorio al día 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completados al menos 100 días de profilaxis con el fármaco del estudio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Supervivencia al día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desarrollo de IFI probada o probable al día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desarrollo de IFI probada o probable al día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desarrollo de IFI probada o probable mientras tomaban el fármaco del estudio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Variable principal del estudio
** Diferencia de proporciones, IC del 95% y valores de p obtenidos tras el ajuste para la aleatorización

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

LMA

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

* Variable principal del estudio
** Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5%.
*** Diferencia de proporciones, IC del 95% obtenidos tras el ajuste para la aleatorización

Página 5 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tratamientos de acondicionamiento mielosupresor

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

* Variable principal del estudio
** Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5.
*** Diferencia de proporciones, IC del 95% obtenidos tras el ajuste para la aleatorización

Eficacia de la profilaxis secundaria de IFI en receptores de TCMH con IFI probada o probable previa
Voriconazol se estudió en profilaxis secundaria en un estudio abierto, no comparativo, multicéntrico, en adultos receptores de un TCMH alogénico con IFI probada o probable previa. El punto final primario del estudio fue la tasa de aparición de IFI probada o probable durante el primer año tras el TCMH. El grupo intención de tratar estaba compuesto por 40 pacientes con IFI previa, incluyendo: 31 con aspergilosis, 5 con candidiasis y 4 con otro tipo de IFI. La mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 95,5 días.
Durante el primer año posterior al TCMH, el 7,5% de los pacientes (3/40) desarrollaron IFI probada o probable, incluyendo: una candidemia, una scedosporiosis (ambas recidivas de una IFI anterior) y una cigomicosis. La tasa de supervivencia fue del 80,0% (32/40) al día 180 y del 70,0% (28/40) al año.

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

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

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

Propiedades Farmacocinéticas
Características farmacocinéticas generales
La farmacocinética de voriconazol ha sido descrita en voluntarios sanos, poblaciones especiales y pacientes. Durante la administración oral de 200 mg o 300 mg dos veces al día durante 14 días en pacientes con riesgo de aspergilosis (principalmente pacientes con neoplasias malignas del tejido linfático o hematopoyético), las características

Página 6 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

farmacocinéticas observadas de absorción rápida y uniforme, acumulación y farmacocinética no lineal concordaron con las observadas en los sujetos sanos.
La farmacocinética de voriconazol es no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Al aumentar la dosis se obtienen incrementos de la exposición superiores a los proporcionales. Se estima, como media, que el incremento de la dosis por vía oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día se traduce en una exposición 2,5 veces mayor (ABC_t). Cuando se administran las dosis de carga recomendadas, por vía intravenosa u oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas próximas al estado estable en las primeras 24 horas de administración. Cuando no se administra la dosis de carga, se produce acumulación con dosis múltiples, dos veces al día, alcanzándose las concentraciones plasmáticas de voriconazol del estado estable en el Día 6 en la mayoría de los sujetos.

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

Distribución
Se calcula que el volumen de distribución de voriconazol en el estado estable es de 4,6 L/kg, lo que indica una extensa distribución en los tejidos. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%.
Muestras de líquido cefalorraquídeo de 8 pacientes incluidos en un programa de uso compasivo presentaron concentraciones detectables de voriconazol en todos ellos.

Metabolismo
Estudios *in vitro* han demostrado que voriconazol se metaboliza a través de las isoenzimas de citocromo P450 hepático CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.
La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.
Los estudios *in vivo* indicaron que CYP2C19 participa significativamente en el metabolismo de voriconazol. Esta enzima muestra un polimorfismo genético. Por ejemplo, cabe esperar que el 15-20% de las poblaciones asiáticas sean metabolizadores lentos. En los pacientes de raza caucásica y negra, la prevalencia de metabolizadores lentos es del 3-5%. Los estudios realizados en sujetos sanos de raza caucásica y japoneses han demostrado que los metabolizadores lentos tienen, en promedio, una exposición a voriconazol (ABC_t) cuatro veces superior que los metabolizadores rápidos homocigóticos. Los sujetos metabolizadores rápidos heterocigóticos tienen en promedio una exposición dos veces superior a voriconazol que los metabolizadores rápidos homocigóticos.
El metabolito principal de voriconazol es el N-óxido, que representa un 72% de los metabolitos radiomarcados circulantes en plasma. Este metabolito presenta una actividad antifúngica mínima que no contribuye a la eficacia global de voriconazol.

Excreción
Voriconazol se elimina mediante metabolismo hepático con menos del 2% de la dosis eliminada de forma inalterada en la orina.
Tras la administración de una dosis radiomarcada de voriconazol, aproximadamente el 80% de la radioactividad se recupera en orina tras la administración intravenosa de dosis múltiples y el 83% tras la administración oral de dosis múltiples. La mayor parte (>94%) de la radioactividad total se excreta en las primeras 96 horas tras la administración tanto oral como intravenosa.
La vida media terminal de voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas con 200 mg (por vía oral). Debido a la farmacocinética no lineal, la vida media terminal no resulta útil para predecir la acumulación o eliminación de voriconazol.

Página 7 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Relación farmacocinética-farmacodinámica

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

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Sexo

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

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

Ancianos

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

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

Población pediátrica

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

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

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (niveles de creatinina sérica >2,5 mg/dl), se produce acumulación del excipiente intravenoso, ESBCD. Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Página 8 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Insuficiencia hepática
Tras una dosis oral única (200 mg), el ABC fue un 233% más alta en sujetos con cirrosis hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B) que en los sujetos con función hepática normal. La unión a proteínas plasmáticas de voriconazol no se vio afectada por la insuficiencia hepática.
En un estudio con dosis múltiples administradas por vía oral, el ABC_t fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child Pugh B) a los que se administró una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y en los sujetos con función hepática normal a los que se administraron 200 mg dos veces al día. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con cirrosis hepática grave (Child Pugh C). Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
VFEND debe ser reconstituido y diluido (ver Instrucciones de Uso y Manipulación) antes de la administración en infusión intravenosa. No se debe administrar en forma de bolo.
Se recomienda administrar VFEND a una velocidad de infusión máxima de 3 mg/kg/hora durante 1 a 3 horas.
Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorear y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, Cardiovascular)**.**
El voriconazol no debe ser administrado simultáneamente por la misma vía o cánula junto con otros productos intravenosos. El voriconazol no debe ser administrado simultáneamente junto con algún producto hematológico ni con infusión de soluciones concentradas de electrolitos, aún cuando ambas infusiones estén pasando por vías/cánulas separadas (ver Incompatibilidades).
No se requiere la discontinuación de la nutrición parenteral total (NPT) cuando se prescribe con el voriconazol, aunque es necesario que sea administrado a través de una vía/cánula separada (ver Incompatibilidades).

Utilización en adultos
Aspergilosis invasiva e infecciones fúngicas graves causadas por *Fusarium spp* y *Scedosporium spp.*
El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de VFEND intravenoso u oral para alcanzar concentraciones plasmáticas el Día 1 cercanas al estado estable. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%; ver Propiedades Farmacocinéticas), cuando clínicamente esté indicado es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

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

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

*Pacientes con una edad de 15 años o superior.

Candidemia en pacientes no neutropénicos y en las siguientes infecciones por *Candida*: infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas
Para el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por *Candida* en tejido profundo, el régimen posológico recomendado es una dosis de ataque de 6 mg/kg administrada cada 12 hs durante las primeras 24 horas, seguida por una dosis de mantenimiento de 3-4 mg/kg administrada cada 12 hs o 200 mg administrados por vía oral cada 12 horas. Los pacientes adultos que pesen menos de 40 kg deben recibir una dosis oral de 100 mg cada 12 horas.

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

Página 9 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Candidiasis esofágica
Para el tratamiento de candidiasis esofágica se deben usar formas farmacéuticas orales de VFEND.
El régimen de dosis recomendado es una administración oral de 200 mg cada 12 horas para pacientes que pesan 40 kg o más. Los pacientes adultos que pesen menos de 40 kg deben recibir una dosis oral de 100 mg cada 12 horas. Los pacientes deben ser tratados por un mínimo de 14 días y por lo menos 7 días después de la desaparición de los síntomas.

En caso de uso como profilaxis, consulte la información que figura más adelante.

Duración del tratamiento
La duración del tratamiento debe ser la más corta posible en función de la respuesta clínica y micológica del paciente. En caso de tratamientos prolongados con voriconazol que superen los 180 días (6 meses) es necesario realizar una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, Eventos adversos dermatológicos y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades farmacodinámicas, Duración del tratamiento.

Ajuste de la dosis (adultos)
Si un paciente no puede tolerar el tratamiento intravenoso con 4 mg/kg cada 12 horas, se reducirá la dosis a 3 mg/kg cada 12 horas.
Si la respuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, la dosis de mantenimiento puede incrementarse a 300 mg dos veces al día para la administración oral. Para pacientes con un peso inferior a 40 kg, la dosis oral puede incrementarse a 150 mg dos veces al día.
Si los pacientes son incapaces de tolerar el tratamiento a estas dosis tan elevadas, reducir la dosis oral en pasos de 50 mg hasta la dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día (o 100 mg 2 veces al día para pacientes con peso inferior a 40 kg).

Utilización en ancianos
No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes ancianos (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades farmacocinéticas).

Utilización en pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con alteración renal de moderada a grave (clearance de creatinina < 50 ml/min), se produce acumulación del excipiente de la forma intravenosa, ESBCD. Se deberá administrar voriconazol por vía oral a estos pacientes, a menos que una valoración del riesgo-beneficio en estos pacientes justifique el uso de voriconazol por vía intravenosa. Los niveles de creatinina sérica deberán ser cuidadosamente monitoreados en estos pacientes y, si se incrementaran, se deberá considerar el cambio al tratamiento con voriconazol por vía oral (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades farmacocinéticas).
Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas no elimina una cantidad suficiente de voriconazol como para justificar un ajuste de la dosis.
El vehículo de la forma intravenosa, ESBCD, es hemodializado con un clearance de 55 ml/min.

Utilización en pacientes con insuficiencia hepática
Se recomienda utilizar las pautas normales de dosis de carga pero reducir a la mitad las dosis de mantenimiento en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B) en tratamiento con VFEND.
El uso de voriconazol no ha sido estudiado en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).
Existen datos limitados acerca de la seguridad de VFEND en pacientes con pruebas de función hepática anormales (aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT), fosfatasa alcalina (AP), o bilirrubina total >5 veces el límite superior de lo normal).
Se ha asociado voriconazol con elevaciones de las pruebas de la función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo debe usarse en pacientes con alteración hepática grave si el beneficio es superior al riesgo potencial. Los

Página 10 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes con alteración hepática grave deben ser controlados cuidadosamente por si hubiese toxicidad farmacológica (ver REACCIONES ADVERSAS).

Utilización en niños (de 2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo (de 12 a 14 años y < 50 kg)
Voriconazol debe dosificarse como en los niños ya que en dichos adolescentes jóvenes, el metabolismo de voriconazol puede ser más similar al de niños que al de adultos.

VFEND está indicado en niños para los siguientes tratamientos:
Aspergilosis invasiva,
Infecciones fúngicas graves causadas por *Fusarium spp.* y *Scedosporium spp.*,
Candidemia en pacientes no neutropénicos y en las siguientes infecciones por *Candida*: infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas.

VFEND no está recomendado para el uso en pacientes pediátricos menores a 2 años debido a que la información de seguridad y eficacia es insuficiente (ver REACCIONES ADVERSAS y Propiedades Farmacodinámicas).

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

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

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

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

Ajuste de la dosis (niños [de 2 a < 12 años] y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo [de 12 a 14 años y < 50 kg])
Si la repuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, debería incrementarse la dosis en pasos de 1 mg/kg. Si el paciente es incapaz de tolerar el tratamiento, reducir la dosis en pasos de 1 mg/kg.
No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad con insuficiencia hepática o renal. Ver REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacocinéticas.

Profilaxis en adultos y niños
La profilaxis se debe iniciar el día del trasplante y puede durar hasta 100 días. Debe ser lo más corta posible en función del riesgo de presentar infección fúngica invasiva (IFI) determinada por neutropenia o inmunosupresión. Únicamente puede prolongarse hasta 180 días tras el trasplante en caso de inmunosupresión persistente o enfermedad de injerto contra huésped (EIcH). Ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacodinámicas.

Dosis
El régimen posológico recomendado para la profilaxis es el mismo que para el tratamiento en los respectivos grupos de edad. Consulte las tablas de tratamiento anteriores.

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

Página 11 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El uso de voriconazol en la profilaxis durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance riesgo-beneficio, Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacodinámicas.

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

Ajuste de la dosis

Durante el uso como profilaxis, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en caso de ausencia de eficacia o aparición de eventos adversos relacionados con el tratamiento. De presentarse eventos adversos relacionados con el tratamiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y REACCIONES ADVERSAS.

Ajustes de la dosis en caso de administración concomitante

Voriconazol se puede administrar de forma concomitante con rifabutina o fenitoína si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Se puede administrar de forma conjunta, efavirenz con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se reduce al 50%, es decir, a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol se interrumpa, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Incompatibilidades

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

Productos hematológicos e infusión de soluciones concentradas de electrolitos

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

Nutrición parenteral total (NPT)

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

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

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

Instrucciones de Uso y Manipulación

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

Para la administración, se añade el volumen requerido del concentrado reconstituido a una solución de infusión compatible (ver más adelante) para obtener una solución final de VFEND conteniendo 0,5-5 mg/ml.

Página 12 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Volúmenes requeridos de VFEND concentrado 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volumen de VFEND concentrado (10 mg/ml) requerido para:				
	Dosis de 3 mg/kg (número de frascos ampolla)	Dosis de 4 mg/kg (número de frascos ampolla)	Dosis de 6 mg/kg (número de frascos ampolla)	Dosis de 8 mg/kg (número de frascos ampolla)	Dosis de 9 mg/kg (número de frascos ampolla)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9.0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13.5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18.0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22.5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27.0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31.5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36.0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40.5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45.0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49.5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54.0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58.5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

VFEND se presenta como un liofilizado estéril, sin conservantes, de dosis única. Por lo tanto, por razones de seguridad microbiológica, la solución reconstituida debe ser administrada inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su uso son responsabilidad de la persona que lo utilice, debiéndose mantener a 2-8°C durante un período máximo de 24 horas a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución reconstituida puede diluirse con:
Solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) para infusión
Solución Ringer lactato para infusión intravenosa
Solución de glucosa al 5% y Ringer lactato para infusión intravenosa
Solución glucosada al 5% con cloruro de sodio al 0,45% para infusión intravenosa
Solución glucosada al 5% para infusión intravenosa
Solución glucosada al 5% con 20 mEq de cloruro de potasio para infusión intravenosa
Solución de cloruro de sodio al 0,45% para infusión intravenosa
Solución de glucosa al 5% con cloruro de sodio al 0,9% para infusión intravenosa

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

CONTRAINDICACIONES

VFEND está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a voriconazol o a cualquiera de los excipientes.
Está contraindicada la administración concomitante de sustratos de CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina con voriconazol ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la

Página 13 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de *torsades de pointes*. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.
Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.
La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg o superiores una vez al día está contraindicada, ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol en voluntarios sanos en este rango de dosis. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.
Está contraindicada la administración concomitante de alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.
Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.
Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol con altas dosis de ritonavir (400 mg o más, dos veces al día) porque el ritonavir disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol a estas dosis, en sujetos sanos. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO, para dosis inferiores, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.
Está contraindicado el uso concomitante de voriconazol con la hierba de San Juan. Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Hipersensibilidad

Se recomienda tener precaución al prescribir VFEND a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos. Ver REACCIONES ADVERSAS.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento con la formulación intravenosa no debería exceder los 6 meses (ver CARCINOGÈNESIS, MUTAGÈNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD).

Cardiovascular

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

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

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

Página 14 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Toxicidad hepática
En los ensayos clínicos se han comunicado casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con VFEND (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluyendo fallecimientos). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Ha habido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La disfunción hepática generalmente ha sido reversible tras la suspensión del tratamiento. Ver REACCIONES ADVERSAS.

Control de la función hepática
Debe controlarse de manera cuidadosa la toxicidad hepática en pacientes que reciben VFEND. El manejo clínico debe incluir evaluación de laboratorio de la función hepática (específicamente AST y ALT) al inicio del tratamiento con VFEND y al menos una vez por semana durante el primer mes de tratamiento. La duración del tratamiento debe ser tan corto como sea posible, sin embargo, si basado en la evaluación riesgo-beneficio, el tratamiento se continúa (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN), puede reducirse la frecuencia del control a mensual si no hay cambios en las pruebas de función hepática.
Si las pruebas de función hepática se ven marcadamente elevadas, debe suspenderse el uso de VFEND, a menos que el juicio médico del riesgo-beneficio para el paciente justifique continuar el uso.
El control de la función hepática debe llevarse a cabo tanto en niños como en adultos.

Reacciones adversas dermatológicas graves
Fototoxicidad
Además, se ha asociado el uso de VFEND 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 de la piel (CCE) 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 VFEND y el uso de agentes antifúngicos alternativos y remitir al paciente a un dermatólogo. Si aún así se continúa el tratamiento con VFEND, 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 VFEND si se identifican lesiones cutáneas precancerosas o carcinoma de células escamosas (ver Tratamiento a largo plazo).

Reacciones cutáneas exfoliativas
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), 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 VFEND si las lesiones progresan.

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 VFEND (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y Propiedades Farmacodinámicas).

Página 15 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se ha notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel (CCE) relacionados con el tratamiento con VFEND 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 VFEND se debe considerar tras la consulta multidisciplinar.

Eventos adversos visuales
Han habido reportes de eventos adversos visuales prolongados, que incluyen visión borrosa, neuritis óptica y papiledema (ver REACCIONES ADVERSAS).

Eventos adversos renales
Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con VFEND. Los pacientes que están siendo tratados con voriconazol suelen ser tratados al mismo tiempo con otras medicaciones nefrotóxicas y tienen patologías concurrentes que pueden ocasionar la disminución de la función renal. Ver REACCIONES ADVERSAS.

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

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

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

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

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

Opiáceos de acción corta (sustrato de CYP3A4)
Cuando se coadministran con voriconazol, se debe considerar una reducción en la dosis de alfentanil, fentanilo y otros opiáceos de corta duración similares en estructura al alfentanil y a los metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo el sulfentanil) (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO). Dado que la vida media de eliminación de alfentanilo se cuadruplica cuando éste se administra conjuntamente con voriconazol, y que en un estudio independiente publicado se evidenció un incremento del $ABC_{0-\infty}$ de fentanilo, puede ser necesario un monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a opiáceos (incluido un período más largo de monitoreo de la función respiratoria).

Página 16 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4)
Debería considerarse una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo hidrocodona) cuando se administran concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesario el monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a opiáceos (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)
La administración concomitante de voriconazol oral y fluconazol oral puede resultar en un incremento significativo de la Cmax y del ABCτ de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorear los eventos adversos asociados a voriconazol cuando se administra voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450)
Se recomienda monitorear cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Rifabutina (inductor potente del CYP450)
Se recomienda monitorear cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los eventos adversos a rifabutina (p.ej.: uveítis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Metadona (sustrato del CYP3A4)
Se recomienda un monitoreo frecuente de los eventos adversos y la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Ritonavir (potente inductor de la CYP450; inhibidor y sustrato de la CYP3A4)
Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance riesgo/beneficio para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO, para dosis más altas de ritonavir ver CONTRAINDICACIONES).

Efavirenz (inductor de la CYP450; inhibidor y sustrato de la CYP3A4)
Cuando el voriconazol es coadministrado con efavirenz, la dosis de voriconazol debe ser aumentada a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe ser disminuida a 300 mg una vez al día (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO
Voriconazol es metabolizado por, e inhibe, las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden incrementar o reducir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y voriconazol tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustancias que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

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

Salvo que se especifique lo contrario, los estudios de interacción farmacológica han sido realizados en varones sanos utilizando dosis múltiples por vía oral de 200 mg de voriconazol administrado dos veces al día hasta alcanzar el estado estable. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.
Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante que se sabe que prolonga el intervalo QTc. Cuando además existe la posibilidad de que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida), está contraindicada la administración concomitante.

Tabla de interacciones
En la siguiente tabla se enumeran las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos ("QD" significa una vez al día, "BID" dos veces al día, "TID" tres veces al día y "ND" no determinado). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la tasa media geométrica, estando dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción bidireccional. ABC_{τ}, ABC_{t} y $ABC_{0-\infty}$ representa el área bajo la curva sobre un intervalo de dosis, desde tiempo cero hasta el tiempo con medida detectable, y de tiempo cero hasta el infinito, respectivamente.
Las interacciones se presentan en la tabla en el siguiente orden: contraindicaciones, aquellas que requieren ajuste de dosis y monitorización clínica y/o biológica cuidadosa, y finalmente aquellas que no representan interacciones farmacocinéticas significativas pero que pueden ser de interés clínico en este campo terapéutico.

Medicamento ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina y terfenadina *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede producir prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	**Contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (p.ej. fenobarbital, mefobarbital) *[inductores potentes del CYP450]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada reduzcan de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	**Contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES)
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) *[inductor del CYP450 ; inhibidor y sustrato del CYP3A4]*		
Efavirenz (400 mg QD administrado concomitantemente con voriconazol 200 mg _BID* Efavirenz 300 mg QD, administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID*	C_{max} efavirenz ↑ 38% ABCτ efavirenz ↑ 44% C_{max} voriconazol ↓ 61% ABCτ voriconazol ↓ 77% Comparado con efavirenz 600 mg QD, C_{max} efavirenz ↔ ABCτ efavirenz ↑ 17% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑ 23% ABC τ voriconazol ↓ 7%	El Uso de dosis estándar de voriconazol con efavirenz, dosis de 400 mg QD o superiores, está **contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES). Voriconazol puede ser administrado concomitantemente con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 400 mg BID y la dosis de efavirenz se reduce a 300 mg QD. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Página 18 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento *[Mecanismo de interacción]*	**Interacción** **cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Alcaloides ergotamínicos (p.ej. ergotamina y dihidroergotamina) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergotamínicos y produzca ergotismo.	**Contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES)
Rifabutina *[inductor potente del CYP450]*		
300 mg QD 300 mg QD (administrado concomitantemente con 350 mg de voriconazol BID)* 300 mg QD (administrado concomitantemente con 400 mg de voriconazol BID)*	C_{max} voriconazol ↓ 69% ABCτ voriconazol ↓ 78% Comparado con 200 mg BID de voriconazol, C_{max} voriconazol ↓ 4% ABCτ voriconazol ↓ 32% C_{max} rifabutina ↑ 195% ABCτ rifabutina ↑ 331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑ 104% ABCτ voriconazol ↑ 87%	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y rifabutina, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se debe incrementar la dosis de mantenimiento de voriconazol a 5 mg/kg BID por vía intravenosa, o de 200 a 350 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN). Se recomienda monitorear estrechamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina de manera concomitante con voriconazol.
Rifampicina (600 mg QD) *[inductor potente del CYP450]*	C_{max} voriconazol ↓ 93% ABCτ voriconazol ↓ 96%	**Contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES)
Ritonavir (inhibidor de la proteasa) *[inductor potente del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4]*		
Dosis alta (400 mg BID)	C_{max} y ABCτ ritonavir ↔ C_{max} voriconazol ↓ 66% ABCτ voriconazol ↓ 82%	La administración concomitante de voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y mayores BID) está **contraindicada** (ver CONTRAINDICACIONES).
Dosis baja (100 mg BID)*	C_{max} ritonavir ↓ 25% ABCτ ritonavir ↓ 13% C_{max} voriconazol ↓ 24% ABC τ voriconazol ↓ 39%	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol con dosis bajas de ritonavir (100 mg BID), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique la utilización de voriconazol.
Hierba de San Juan *[inductor del CYP450; inductor de gp-P]*		
300 mg TID (administrado concomitantemente con una dosis única de 400 mg de voriconazol)	En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ voriconazol ↓ 59%	**Contraindicado** (ver CONTRAINDICACIONES)
Everolimus *[sustrato del CYP3A4, sustrato de gp-P]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus.	No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus debido a que se espera que voriconazol incremente significativamente las concentraciones de everolimus.

Página 19 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción** **cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Fluconazol (200 mg QD) *[inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]*	C_{max} voriconazol ↑ 57% ABCτ voriconazol ↑ 79% C_{max} fluconazol ND ABCτ fluconazol ND	No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorear las reacciones adversas asociadas a voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.
Fenitoína *[sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450]*		
300 mg QD 300 mg QD (administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID)*	C_{max} voriconazol ↓ 49% ABCτ voriconazol ↓ 69% C_{max} fenitoína ↑ 67% ABCτ fenitoína ↑ 81% Comparado a voriconazol 200 mg BID, C_{max} voriconazol ↑ 34% ABCτ voriconazol ↑ 39%	Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y fenitoína, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda monitorear cuidadosamente los niveles plasmáticos de fenitoína. Fenitoína puede administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg IV BID, o de 200 mg a 400 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN).
Letermovir *(inductor del CYP2C9 y CYP2C19)*	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol ABC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con letermovir, vigile la pérdida de eficacia del voriconazol.
Anticoagulantes		
Warfarina (dosis única de 30 mg, administrada junto con 300 mg BID de voriconazol) *[sustrato del CYP2C9]* Otras cumarinas orales (p.ej., fenprocumon, acenocumarol), *[sustratos del CYP2C9 y CYP3A4]*	El incremento máximo del tiempo de protrombina fue aproximadamente del orden de dos veces. Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas pudiendo provocar un incremento del tiempo de protrombina.	Se recomienda monitorear estrechamente el tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación, y se debe ajustar la dosis del anticoagulante convenientemente.
Benzodiazepinas (p.ej. midazolam, triazolam, alprazolam) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las benzodiacepinas que se metabolizan por el CYP3A4 causando un efecto sedante prolongado.	Se debe considerar la reducción de la dosis de las benzodiacepinas.
Tolvaptán *(substrato de CYP3A)*	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán.	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con tolvaptán, se recomienda una reducción de la dosis de tolvaptán.

Página 20 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción** **cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Inmunosupresores *[sustratos del CYP3A4]*		
Sirolimus (dosis única de 2 mg)	En un estudio independiente publicado, C_{max} sirolimus ↑ 6,6 veces $ABC_{0-\infty}$ sirolimus ↑ 11 veces	La administración concomitante de voriconazol con sirolimus está **contraindicada** (ver CONTRAINDICACIONES).
Ciclosporinas (en receptores de trasplante renal estables en tratamiento crónico con ciclosporina)	C_{max} ciclosporina ↑ 13% $ABC\tau$ ciclosporina ↑ 70%	Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con ciclosporina se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorear cuidadosamente los niveles de ciclosporina. Se han asociado niveles elevados de ciclosporina con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol se deben monitorear estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario.
Tacrolimus (0.1 mg/kg en dosis única)	C_{max} de tacrolimus ↑ 117% ABC_t de tacrolimus↑ 221%	Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorear cuidadosamente los niveles de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol, se deben monitorear cuidadosamente los niveles de tacrolimus e incrementar la dosis tanto como sea necesario.
Opiáceos de acción prolongada *[sustratos del CYP3A4]*		
Oxicodona (dosis única de 10mg)	En un estudio independiente, C_{max} oxicodona ↑ 1,7 veces $ABC_{0-\infty}$ oxicodona↑ 3,6 veces	Se debe considerar una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. hidrocodona). Puede ser necesario monitorear frecuentemente las reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Metadona (32-100 mg QD) *[sustrato del CYP3A4]*	C_{max} R-metadona (activa) ↑ 31% $ABC\tau$ R-metadona (activa)↑ 47% C_{max} S-metadona ↑ 65% $ABC\tau$ S-metadona ↑ 103%	Se recomienda monitorear frecuentemente las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con metadona, incluida la prolongación del intervalo QTc. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.
Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) *[sustratos del CYP2C9]*		

Página 21 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento *[Mecanismo de interacción]*	**Interacción** **cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Ibuprofeno (dosis única de 400 mg) Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	C_{max} S-Ibuprofeno ↑ 20% $ABC_{0-\infty}$ S-Ibuprofeno ↑ 100% C_{max} diclofenaco ↑ 114% $ABC_{0-\infty}$ diclofenaco ↑ 78%	Se recomienda monitorear las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con los AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis de los AINEs.
Omeprazol (40 mg QD)* *[Inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4]*	C_{max} omeprazol ↑ 116% ABCτ omeprazol ↑ 280% C_{max} voriconazol↑ 15% ABCτ voriconazol ↑ 41% Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 también podrían ser inhibidos por voriconazol y producir concentraciones plasmáticas incrementadas de estos medicamentos.	No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con dosis de 40 mg o mayores de omeprazol, se recomienda reducir la dosis de omeprazol a la mitad.
Anticonceptivos orales* *[sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19]*		
Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	C_{max} etinilestradiol ↑ 36% ABCτ etinilestradiol ↑ 61% C_{max} noretisterona ↑ 15% ABCτ noretisterona ↑ 53% C_{max} voriconazol ↑ 14% ABCτ voriconazol ↑ 46%	Se recomienda monitorear las reacciones adversas relacionadas con los anticonceptivos orales, además de las de voriconazol.
Opiáceos de acción corta *[sustratos del CYP3A4]*		
Alfentanilo (dosis única de 20 µg/kg, con naloxona de forma concomitante) Fentanilo (dosis única de 5 µg/kg)	En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ alfentanilo ↑ 6 veces En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ fentanilo ↑ 1,34 veces	Se debe considerar una reducción de la dosis de alfentanilo, de fentanilo y de otros opiáceos de acción corta de estructura similar al fentanilo y que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. sufentanil). Se recomienda monitorear frecuentemente en busca de síntomas de depresión respiratoria y de otras reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Estatinas (p.ej. lovastatina) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las estatinas que son metabolizadas por el CYP3A4, pudiendo producir rabdomiolisis.	Se debe considerar reducir la dosis de las estatinas.
Sulfonilureas (p.ej, tolbutamida, glipizida, gliburida) *[sustratos del CYP2C9]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas y causar hipoglucemia.	Se recomienda monitorear estrechamente la glucemia. Se debe considerar reducir la dosis de las sulfonilureas.
Alcaloides de la Vinca (p.ej., vincristina y vinblastina) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.	Se debe considerar reducir la dosis de los alcaloides de la vinca.

Página 22 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento *[Mecanismo de interacción]*	**Interacción** **cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Otros Inhibidores de la Proteasa del VIH (p.ej., saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* *[sustratos e inhibidores del CYP3A4]*	No se ha estudiado clínicamente. En estudios *in vitro* se ha observado que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH, y el metabolismo de voriconazol puede también inhibirse por los inhibidores de la proteasa del VIH.	Monitorear estrechamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINNs) (p.ej., delavirdina, nevirapina)* *[sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450]*	No se ha estudiado clínicamente. En estudios *in vitro* se ha observado que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por ITINN y que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los ITINNs. Los hallazgos del efecto de efavirenz sobre voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por un ITINN.	Monitorear cuidadosamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Cimetidina (400 mg BID) *[inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico]*	C_{max} voriconazol ↑ 18% ABCτ voriconazol ↑ 23%	No es necesario ajustar la dosis.
Digoxina (0.25 mg QD) *[sustrato de gp-P*	C_{max} digoxina ↔ ABCτ digoxina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Indinavir (800 mg TID) *[inhibidor y sustrato del CYP3A4]*	C_{max} indinavir ↔ ABCτ indinavir ↔ C_{max} voriconazol ↔ ABCτ voriconazol ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Antibióticos macrólidos		
Eritromicina (1 g BID) *[inhibidor del CYP3A4]* Azitromicina (500 mg QD)	C_{max} y ABCτ voriconazol ↔ C_{max} y ABCτ 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 UDP-glucuronil transferasa]*	C_{max} ácido micofenólico↔ ABC_t ácido micofenólico↔	No es necesario ajustar la dosis.
Prednisolona (dosis única de 60 mg) *[sustrato CYP3A4]*	C_{max} prednisolona ↑ 11% $ABC_{0-\infty}$ prednisolona ↑ 34%	No es necesario ajustar la dosis.
Ranitidina (150 mg BID) *[incrementa el pH gástrico]*	C_{max} y ABCτ voriconazol ↔	No es necesario ajustar la dosis.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

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

Página 23 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En estudios de reproducción, voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos con exposiciones sistémicas equivalentes a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas expuestas a dosis más bajas que las terapéuticas en humanos, voriconazol prolongó la duración de la gestación y del parto y originó distocia, con la consecuente mortalidad materna y menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están probablemente mediados por mecanismos específicos en cada especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros fármacos antifúngicos azólicos. La administración de voriconazol no induce alteraciones en la fertilidad de ratas macho y hembra en exposiciones similares a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas.
Los datos preclínicos sobre el vehículo de la formulación intravenosa, la sulfobutiléter betaciclodextrina sódica (SBECD), indicaron que los principales efectos fueron la vacuolización del epitelio del tracto urinario y la activación de los macrófagos en hígado y pulmones, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas. Como el resultado de la GPTM (prueba de maximización en cobaya para la detección de alérgenos por contacto), fue positivo, el médico debe tener en cuenta el potencial de hipersensibilidad a la formulación intravenosa. Los estudios estándar de genotoxicidad y los estudios de reproducción con el excipiente SBECD no revelaron la existencia de un riesgo especial para el hombre. No se realizaron estudios de carcinogenicidad con SBECD. Se ha demostrado que una impureza presente en el excipiente SBECD es un agente alquilante mutagénico, con evidencia de carcinogenicidad en roedores. Esta impureza debe ser considerada como una sustancia de potencial carcinogénico para el hombre. A la vista de estos datos, la duración del tratamiento con la presentación de administración por vía intravenosa no debe ser superior a 6 meses.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre la utilización de VFEND en mujeres embarazadas.
Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el posible riesgo en humanos.
VFEND no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen claramente a los riesgos potenciales para el feto.

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (de ellos, 1603 pacientes en ensayos terapéuticos y un adicional de 270 en ensayos clínicos de profilaxis). Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.
Las reacciones adversas más frecuentes fueron discapacidad visual, fiebre, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, edema periférico, pruebas de función hepática anormal, dificultad respiratoria y dolor abdominal.
La intensidad de las reacciones adversas fue generalmente de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o género.

Página 24 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla, dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, la posible relación causal con el tratamiento y sus categorías por frecuencias, en 1.873 adultos de estudios terapéuticos combinados (1.603) y de profilaxis (270), se enumeran por sistemas orgánicos.

Las categorías de frecuencia son expresadas como: Muy frecuente ≥1/10; frecuente ≥1/100 y <1/10; infrecuente ≥1/1000 y <1/100, raros ≥1/10000, <1/1000 y muy raros <1/10000.

Eventos adversos comunicados en sujetos recibiendo voriconazol

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes ≥ 1/10**	**Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10**	**Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a < 1/100**	**Raras ≥ 1/10,000 a < 1/1,000**	**No conocidas (no pueden ser estimadas de acuerdo a los datos obtenidos)**
Infecciones e infestaciones		Sinusitis	Colitis pseudomembranosa		
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluye quistes y pólipos)					Carcinoma de células escamosas*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Agranulocitosis[1], Pancitopenia, Trombocitopenia[2] Leucopenia, Anemia (incluye macrocítica, microcítica, normocítica, megaloblástica, aplasia)	Insuficiencia de médula ósea, Linfadenopatia, Eosinofilia,	Coagulación intravascular diseminada	
Trastornos del Sistema inmune			Hipersensibilidad	Reacción anafilactoide	
Trastornos endócrinos			Insuficiencia adrenal, Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema periférico	Hipoglucemia, Hipopotasemia, Hiponatremia			
Desórdenes psiquiátricos		Depresión, Alucinaciones, Ansiedad, Insomnio, Agitación, Estado confusional			

Página 25 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10,000 a < 1/1,000	No conocidas (no pueden ser estimadas de acuerdo a los datos obtenidos)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsión, Síncope, Temblores, Hipertonía [3], Parestesia, Somnolencia, Mareos	Edema cerebral, Encefalopatía [4], Trastorno extrapiramidal [5], Neuropatía periférica, Ataxia, Hipoestesia, Disgeusia	Encefalopatía hepática, Síndrome de Guillain-Barré, Nistagmo	
Trastornos oculares	Alteración de la visión [6]	Hemorragia de la retina	Trastorno del nervio óptico [7], Papiledema[8], crisis oculógira, Diplopía, Escleritis, Blefaritis	Atrofia óptica, Opacidad corneal	
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia, Vértigo, Tinnitus		
Trastornos cardíacos		Arritmia supraventricular, Taquicardia, Bradicardia	Fibrilación ventricular, Extrasístoles ventriculares, Taquicardia ventricular, electrocardiograma QT prolongado, Taquicardia supraventricular	*Torsades de pointes*, Bloqueo AV completo, Bloqueo de rama, Arritmia nodal	
Trastornos vasculares		Hipotensión, Flebitis	Tromboflebitis, Linfangitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad respiratoria [9]	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Edema pulmonar			
Trastornos gastro-intestinales	Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Diarrea	Dispepsia, Estreñimiento, queilitis, Gingivitis	Gastroenteritis, Peritonitis, Pancreatitis, Duodenitis, Glositis, Lengua hinchada		
Trastornos hepatobiliares	Prueba anormal de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa [GGT], lactato deshidrogenasa [LDH],	Ictericia, Ictericia colestática, Hepatitis [10]	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, Colecistitis, Colelitiasis		

Página 26 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10,000 a < 1/1,000	No conocidas (no pueden ser estimadas de acuerdo a los datos obtenidos)
	bilirrubina)				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Dermatitis exfoliativa, Erupción maculopapular, Prurito, Alopecia, Eritema	Síndrome de Stevens-Johnson[8], Fototoxicidad, Púrpura, Urticaria, Dermatitis alérgica, Erupción papular, Erupción macular, Eczema	Necrólisis epidérmica tóxica[8], reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[8], Angioedema, Pseudoporfiria, Eritema multiforme, Erupción medicamentosa fija	Lupus eritematoso cutáneo*
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	Artritis		Periostitis *
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal aguda, Hematuria	Necrosis tubular renal, Nefritis, Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Dolor torácico, Edema facial[11], Escalofríos, Astenia,	Enfermedad de tipo gripal, Reacción en el lugar de inyección		
Investigaciones complementarias		Niveles aumentados de creatinina en sangre	Niveles aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre		

*Efectos adversos observados post-comercialización
1 Incluye neutropenia y neutropenia febril
2 Incluye púrpura inmune trombocitopénica
3 Incluye tétano y rigidez nucal
4 Incluye encefalopatía isquémica-hipóxica y encefalopatía metabólica
5 Incluye acatisia y parkinsonismo
6 Ver párrafo “Alteraciones visuales”
7 Neuritis óptica prolongada se ha observado en post-mercadeo

Página 27 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

8 Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
9 Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
10 Incluye lesiones hepáticas inducidas por drogas, hepatitis tóxica, lesiones hepatocelulares y hepatotoxicidad
11 Incluye edema periorbital, edema en labios y edema en la boca

Alteraciones visuales

En los estudios clínicos, las alteraciones visuales (incluyendo visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, trastorno ocular, halo en la visión, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, flotadores vítreos y xantopsia) con voriconazol fueron muy frecuentes. Estos trastornos visuales fueron transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hubo evidencias de atenuación con la administración repetida del voriconazol. Los trastornos visuales fueron generalmente leves, raramente obligaron al abandono del tratamiento y no se asociaron con secuelas a largo plazo. Los trastornos visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.
Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el lugar de acción sea en la retina.
En un estudio con voluntarios sanos en el que se investigaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electrorretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.
Se han notificado eventos adversos visuales prolongados después de la comercialización. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado reacciones cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (poco frecuente), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (raro), Reacción al medicamento eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y eritema multiforme (raro) durante el tratamiento con VFEND (ver Advertencias y Precauciones). Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con VFEND si las lesiones progresan.
Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, especialmente durante tratamientos prolongados. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.
Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel en los pacientes tratados con voriconazol durante largos períodos de tiempo, el mecanismo no se ha establecido. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Pruebas de función hepática

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global de las transaminasas, aumentó > 3xVN (no siendo un eventos adverso necesariamente), y fue del 18,0% (319/1768) en adultos y 25,8% (73/283) en los sujetos pediátricos tratados con voriconazol, en un grupo combinado de uso terapéutico y profiláctico. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas con mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. La mayoría de las alteraciones de las pruebas de función hepática se resolvieron durante el tratamiento sin ajuste de dosis o tras ajustar la dosis, incluyendo la suspensión del tratamiento.
Se ha relacionado voriconazol con casos de toxicidad hepática grave en pacientes con otros trastornos subyacentes graves. Estos incluyen casos de ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática con resultado de muerte. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Profilaxis

En un ensayo abierto, comparativo, multicéntrico, que comparó voriconazol e itraconazol como profilaxis primaria en adultos y adolescentes receptores de TCMH alogénicos sin IFI probada o probable previa, se notificó la suspensión permanente del tratamiento con voriconazol debido a eventos adversos en el 39,3% de los sujetos, frente al 39,6% de los

Página 28 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

sujetos en el grupo de tratamiento con itraconazol. Los eventos adversos hepáticos emergentes durante el tratamiento, provocaron la suspensión permanente de la medicación del estudio en 50 sujetos (21,4%) tratados con voriconazol y en 18 sujetos (7,1%) tratados con itraconazol.

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

Uso Pediátrico
Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 288 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad (169) y entre 12 a <18 años de edad que recibieron voriconazol como uso profiláctico, y en uso terapéutico, durante estudios clínicos. La seguridad de voriconazol se ha investigado en 158 pacientes pediátricos adicionales, entre 2 a <12 años de edad, en programas de uso compasivo. En general, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. Sin embargo, se ha reportado como efecto adverso con frecuencia, una tendencia alta al aumento de enzimas hepáticas, en estudio clínicos, en pacientes pediátricos en comparación con adultos (14,2% de las transaminasa aumentadas en pacientes pediátricos, en comparación con 5,3% en adultos) Los datos de la experiencia post-comercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas (especialmente eritema) en la población pediátrica en comparación con los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron voriconazol en un programa de uso compasivo, se notificaron los siguientes eventos adversos (para los que no se pudo excluir relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), bilirrubinemia (1), elevación de enzimas hepáticas (1), erupción (1) y papiledema (1).
Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a los requerimientos locales del país.

SOBREDOSIS
En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se comunicó un único evento adverso de fotofobia de 10 minutos de duración.
No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.
Voriconazol es hemodializado con un clearance de 121 ml/min. El excipiente intravenoso, ESBCD, es hemodializado con un clearance de 55 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede contribuir a la eliminación de voriconazol y de ESBCD del organismo.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
El polvo liofilizado se debe mantener a temperatura no mayor a 30°C.
VFEND es un liofilizado estéril sin conservantes de dosis única. Por lo tanto, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación antes de su utilización, son responsabilidad del usuario debiéndose mantener a 2-8°C (en refrigerador) durante un período máximo de 24 horas a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.
Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas entre 2°C y 8°C.
Concentrado reconstituido: Conservar entre 2-8°C hasta 24 horas (en refrigerador).

Página 29 de 30
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES
VFEND se presenta en envases que contienen 1 frasco ampolla de polvo liofilizado.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.137

Elaborado por Pharmacia & Upjohn Company LLC, Kalamazoo, MI, EEUU.
Importado por PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

En Paraguay:
Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY
Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to Piso. Asunción
Tel: (595 21) 6207711
Regente: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377
Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.
Certificado de Registro Sanitario N° 17941-01-EF

Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito de Avda. Gral Santos y T. Mongelos. Tel. 220 418 Asunción. Paraguay.

Fecha de última revisión:
LPD: 17/Agosto/2020

anmat
SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138
IF-2021-50658740-APN-DERM#ANMAT

Página 30 de 30

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

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-50658740-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Junio de 2021

Referencia: EX-2020-68058271 PROSP POLVO

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 09:52:10 -03:00

MARINA BRAMAJO
Asistente técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 09:52:11 -03:00