República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9160-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Noviembre de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000089-19-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000089-19-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CELNOVA ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 06/09/2019 14:27:53 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el

Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX 2019-56778941-APN-DGA#ANMAT.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VORINOVA y nombre/s genérico/s VORICONAZOL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma CELNOVA ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2°: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION07.PDF / 0 - 06/08/2019 10:59:09, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION08.PDF / 0 - 06/08/2019 10:59:09, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION07.PDF / 0 - 06/08/2019 10:59:09, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION08.PDF / 0 - 06/08/2019 10:59:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 15/04/2019 13:02:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 15/04/2019 13:02:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 06/08/2019 10:59:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 06/08/2019 10:59:09.

ARTICULO 3°: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4°: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5°: Establécese que la firma CELNOVA ARGENTINA S.A., deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000089-19-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.11.12 08:33:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.12 08:33:45 -03:00

PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VORINOVA

VORICONAZOL 200 mg

Comprimido recubierto

Venta Bajo Receta Archivada | Industria Española

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. **Qué es VORINOVA y para qué se utiliza.**
2. **Qué necesita saber antes de empezar a tomar VORINOVA.**
3. **Cómo tomar VORINOVA.**
4. **Posibles efectos adversos.**
5. **Conservación de VORINOVA.**
6. **Contenido del envase e información adicional.**

1. Qué es VORINOVA y para qué se utiliza

Este medicamento contiene el principio activo voriconazol. Voriconazol es un medicamento antifúngico. Actúa eliminando o impidiendo el crecimiento de los hongos que producen infecciones.

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

- aspergilosis invasiva (un tipo de infección fúngica producida por *Aspergillus sp*),
- candidemia (otro tipo de infección fúngica producida por *Candida sp*) en pacientes no neutropénicos (pacientes que no tienen un recuento anormalmente bajo de glóbulos blancos),

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.-

- infecciones graves invasivas producidas por *Candida sp*, cuando el hongo es resistente a fluconazol (otro medicamento antifúngico),
- infecciones fúngicas graves producidas por *Scedosporium sp* o por *Fusarium sp* (dos especies diferentes de hongos).

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

Prevención de infecciones fúngicas en los receptores de un trasplante de médula ósea de alto riesgo.

Este medicamento debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar VORINOVA

No tome VORINOVA

- si es alérgico a voriconazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

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

Durante el tratamiento con Voriconazol no debe tomar los medicamentos listados a continuación:

- Terfenadina (utilizado para la alergia).
- Astemizol (utilizado para la alergia).
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos).
- Pimozida (utilizado para trastornos mentales).
- Quinidina (utilizado para arritmias cardiacas).
- Rifampicina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis).
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores una vez al día.
- Carbamazepina (utilizado para tratar las convulsiones).
- Fenobarbital (utilizado para el insomnio grave y las convulsiones).
- Alcaloides ergotamínicos (p.ej.: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para la migraña).
- Sirolimus (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día.
- Hierba de San Juan (hipérico, planta medicinal).

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.-

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Voriconazol si:

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

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

Mientras está en tratamiento con Voriconazol:

Informe a su médico si se le produce

- quemadura solar
- erupción grave de la piel o ampollas
- dolor de huesos

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

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

Niños y adolescentes

Voriconazol no debe administrarse a niños menores de 2 años.

Toma de VORINOVA con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos, cuando se usan al mismo tiempo que Voriconazol, pueden afectar a la acción de Voriconazol o bien Voriconazol puede afectar a la acción de otros medicamentos.

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.-

Informe a su médico si está usando los siguientes medicamentos, ya que el tratamiento simultáneo con Voriconazol debe evitarse si es posible:

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

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

- Rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis). Si usted ya está en tratamiento con rifabutina, será necesario controlar su recuento sanguíneo y los efectos adversos de rifabutina.
- Fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia). Si usted ya está en tratamiento con fenitoína, será necesario controlar la concentración de fenitoína en su sangre durante su tratamiento con Voriconazol y podría ser necesario ajustar su dosis.

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

- Warfarina y otros anticoagulantes (por ejemplo: fenprocumon, acenocumarol; utilizados para disminuir la coagulación de la sangre).
- Ciclosporina (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Tacrolimus (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Sulfonilureas (por ejemplo: tolbutamida, glipizida y gliburida) (utilizados para la diabetes).
- Estatinas (por ejemplo: atorvastatina, simvastatina) (utilizados para reducir los niveles de colesterol).
- Benzodiazepinas (por ejemplo: midazolam, triazolam) (utilizados para el insomnio grave y el estrés).
- Omeprazol (utilizado para el tratamiento de úlceras de estómago).
- Anticonceptivos orales (si toma Voriconazol mientras está utilizando anticonceptivos orales, puede experimentar efectos adversos como náuseas y trastornos menstruales).
- Alcaloides de la vinca (por ejemplo: vincristina y vinblastina) (utilizados para tratar el cáncer).
- Indinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH (utilizados para tratar la infección por VIH).
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo: efavirenz, delavirdina y nevirapina) (utilizados para tratar la infección por VIH) (algunas dosis de efavirenz NO pueden tomarse al mismo tiempo que Voriconazol).
- Metadona (utilizada para tratar la adicción a la heroína).
- Alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta tales como sufentanilo (analgésicos usados para operaciones).
- Oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada como hidrocodona (utilizados para tratar el dolor moderado a grave).

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.-

- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno, diclofenaco) (utilizados para tratar el dolor y la inflamación).
- Fluconazol (utilizado para tratar infecciones por hongos).
- Everolimus (usado para tratar el cáncer de riñón avanzado y en pacientes que han recibido un trasplante).

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

VORINOVA contiene lactosa

Si su médico le ha comunicado que padece una intolerancia a algunos azúcares, contacte con su médico antes de tomar Voriconazol.

3. Cómo tomar VORINOVA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

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

La dosis recomendada en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada) es la siguiente:

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.-

	Comprimido recubierto	
	Pacientes con peso igual o superior a 40 kg	Pacientes con peso inferior a40 kg
Dosis durante las primeras 24 horas (dosis de carga)	400 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas	200 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas
Dosis tras las primeras 24 horas (dosis de mantenimiento)	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico puede incrementar la dosis diaria a 300 mg dos veces al día.

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

Uso en niños y adolescentes

La dosis recomendada en niños y en adolescentes es la siguiente:

	Comprimido recubierto	
	Niños de 2 a menos de 12 años de edad y adolescentes de 12 a 14 años de edad que pesan menos de 50 kg	Adolescentes de 12 a 14 años de edad que pesan 50 kg o más; y todos los adolescentes mayores de 14 años
Dosis durante las primeras 24horas (dosis de carga)	Su tratamiento deberá iniciarse con una perfusión	400 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas
Dosis tras las primeras 24 horas(dosis de mantenimiento)	9 mg/kg dos veces al día (una dosis máxima de 350 mg dos veces al día)	200 mg dos veces al día

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico podría aumentar o disminuir la dosis diaria.

- Los comprimidos recubiertos sólo deben administrarse si el niño es capaz de tragar comprimidos enteros.

Tome los comprimidos recubiertos al menos una hora antes o una después de la comida. Trague el comprimido entero con un poco de agua.

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

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.-

Si toma más VORINOVA del que debe

En caso de sobredosis o ingestión accidental consulte inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar VORINOVA

Es importante tomar los comprimidos recubiertos de Voriconazol de forma regular a la misma hora del día. Si olvida tomar una dosis, tome la siguiente cuando corresponda. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con VORINOVA

Se ha demostrado que cumplir correctamente con la posología indicada, administrando cada dosis a la hora adecuada, puede incrementar significativamente la eficacia de este medicamento. Por lo tanto, a menos que el médico le indique que interrumpa el tratamiento, es importante que siga tomando Voriconazol correctamente como se ha indicado anteriormente.

Continúe tomando Voriconazol hasta que el médico le indique lo contrario. No interrumpa el tratamiento antes de tiempo, porque puede que la infección no esté curada. Los pacientes con el sistema inmunológico comprometido o con infecciones complicadas pueden precisar tratamientos más largos para evitar que vuelva a aparecer la infección.

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

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

Efectos adversos graves - Dejar de tomar voriconazol y acudir al médico inmediatamente

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

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.-

Otros efectos adversos

Los efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- Alteración visual (cambio de la visión, (cambio de la visión, como visión borrosa, alteraciones visuales de los colores, intolerancia anormal a la percepción visual de la luz, ceguera para los colores, trastorno del ojo, halo visual, ceguera nocturna, visión oscilante, visión de chispas, aura visual, agudeza visual disminuida, claridad visual, pérdida parcial del campo visual habitual, manchas en el campo visual).
- Fiebre.
- Erupción cutánea.
- Náuseas, vómitos y diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Hinchazón de las extremidades.
- Dolor de estómago.
- Dificultad para respirar
- Enzimas hepáticas elevadas.

Los efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

- Síntomas parecidos a una gripe, irritación e inflamación del tracto gastrointestinal, sinusitis, inflamación de las encías, escalofríos, debilidad.
- Recuento bajo de algunos tipos de glóbulos rojos o blancos en la sangre, recuento bajo de plaquetas que ayudan a que la sangre coagule.
- Reacción alérgica o respuesta inmunitaria exagerada.
- Niveles bajos de azúcar en la sangre, niveles bajos de potasio en la sangre, niveles bajos de sodio en la sangre.
- Ansiedad, depresión, confusión, agitación, insomnio, alucinaciones.
- Convulsiones, temblores o movimientos musculares incontrolados, hormigueo o sensaciones anormales en la piel, incremento del tono muscular, somnolencia, mareo.
- Hemorragia ocular.
- Problemas con el ritmo cardíaco que incluyen latido cardíaco muy rápido, latido cardíaco muy lento, desmayos.
- Hipotensión, inflamación de las venas (que puede estar asociada a la formación de coágulos sanguíneos).
- Dificultad al respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la cara, retención de líquido en los pulmones.
- Estreñimiento, indigestión, inflamación de los labios.
- Ictericia (color amarillento de la piel), inflamación del hígado, enrojecimiento de la piel.
- Erupciones de la piel, pudiendo llegar a ser graves, con ampollas y descamación, caracterizadas por una zona plana y enrojecida, cubierta de pequeñas protuberancias que confluyen.
- Picor.
- Alopecia.

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.-

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

Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- Inflamación del tracto gastrointestinal que provoca diarrea asociada a antibióticos, inflamación de los vasos linfáticos.
- Inflamación del tejido fino que tapiza la pared interna del abdomen y cubre los órganos abdominales.
- Agrandamiento (en ocasiones doloroso) de los ganglios linfáticos, alteraciones en la coagulación sanguínea, insuficiencia de médula ósea, otros cambios en los glóbulos sanguíneos (aumento de los eosinófilos y recuento bajo de glóbulos blancos en la sangre).
- Disminución de la función de la glándula adrenal, glándula tiroidea hipoactiva.
- Función cerebral anormal, síntomas parecidos a la enfermedad de Parkinson, daño en los nervios causando adormecimiento, dolor, hormigueo o quemazón en las manos o pies.
- Problemas con el equilibrio o la coordinación.
- Edema en el cerebro.
- Visión doble, enfermedades graves de los ojos, como: dolor e inflamación de los ojos y de los párpados, movimiento involuntario de los ojos, movimientos anormales de los ojos, daño del nervio óptico que produce alteración de la visión, inflamación de la papila óptica.
- Disminución de la sensibilidad al tacto.
- Alteración del sentido del gusto.
- Dificultad para oír, pitido en los oídos, vértigo.
- Inflamación de determinados órganos internos, páncreas y duodeno, hinchazón e inflamación de la lengua.
- Agrandamiento del hígado, fallo hepático, enfermedad de la vesícula biliar, cálculos biliares.
- Inflamación articular, inflamación de las venas bajo la piel (que puede estar asociada a la formación de un coágulo sanguíneo).
- Inflamación del riñón, proteínas en la orina.
- Frecuencia cardiaca muy alta o extrasístoles.
- Electrocardiograma (ECG) anormal.
- Colesterol elevado en sangre, urea elevada en sangre.
- Reacciones alérgicas de la piel (en ocasiones graves), tales como erupción extendida con ampollas y descamación de la piel, inflamación de la piel, hinchazón rápida (edema) de la dermis, el tejido subcutáneo, la mucosa y los tejidos submucosos, placas pruriginosas y doloridas de piel engrosada y enrojecida con escamas plateadas de piel, habones, quemadura solar o reacción cutánea grave tras la exposición a la luz o al sol, enrojecimiento de la piel e irritación, coloración rojiza o púrpura de la piel que puede ser causada por el bajo recuento de plaquetas, eccema.
- Reacción en el lugar de inyección.
- Reacción alérgica potencialmente mortal.

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 efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:

- Glándula tiroidea hiperactiva.
- Deterioro de la actividad cerebral como complicación grave de una enfermedad hepática.
- Daño del nervio óptico que produce alteración de la visión, opacidad de la córnea.
- Formación de ampollas por fotosensibilidad.
- Trastorno en el que el sistema inmunológico ataca a parte del sistema nervioso periférico.
- Problemas graves del ritmo cardiaco potencialmente mortales.

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

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

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

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

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de VORINOVA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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 utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de VORINOVA

El principio activo es voriconazol.

VORINOVA 200 mg comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de voriconazol

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: Lactosa Monohidrato, Croscarmelosa Sódica, Povidona K29/32, Almidón Pregelatinizado y Estearato de Magnesio

- Recubrimiento del comprimido: Hipromelosa, Dióxido de Titanio (E171), Macrogol 6000 y Talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

VORINOVA - 200 mg comprimidos se presentan en forma de comprimidos recubiertos, de color blanco, alargados, biconvexos y marcados.

VORINOVA – 200 mg se presenta en estuches con blísters de ALU/PVC que contienen 10, 30, 56 o 100 comprimidos recubiertos, los últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

Puede que solamente estén comercializados algunos tipos y tamaños de envases

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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

o llamar a ANMAT Responde

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.-

0800-333-1234"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A, Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORACIÓN: LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos, Madrid - España

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

- LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos, Madrid- España
- CELNOVA ARGENTINA S.A , Talcahuano 461/63, Villa Martelli, Buenos Aires- Argentina

Lote: Vencimiento:

Fecha de última revisión: Junio 2015

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

anmat
Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

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.-

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

VORINOVA
VORICONAZOL 200 mg
Polvo para Solución para Perfusión

Venta Bajo Receta Archivada | Industria Española

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. **Qué es VORINOVA y para qué se utiliza**
2. **Qué necesita saber antes de empezar a usar VORINOVA**
3. **Cómo usar VORINOVA**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de VORINOVA**
6. **Contenido del envase e información adicional**

1. Qué es VORINOVA y para qué se utiliza

VORINOVA contiene el principio activo voriconazol. VORINOVA es un medicamento antifúngico. Actúa eliminando o impidiendo el crecimiento de los hongos que producen infecciones.

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

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

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

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

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

Este medicamento debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar VORINOVA

No use VORINOVA

- si es alérgico a voriconazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

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

Durante el tratamiento con VORINOVA no debe tomar los medicamentos listados a continuación:

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar VORINOVA si usted:

- ha tenido una reacción alérgica a otros azoles (un tipo de medicamentos antifúngicos).
- padece o ha padecido alguna vez una enfermedad del hígado. Si padece una enfermedad del hígado, su médico podría prescribirle una dosis más baja de voriconazol. Su médico también debería controlar el funcionamiento de su hígado mientras está en tratamiento con voriconazol realizándole análisis de sangre.

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

- sabe que padece una cardiomiopatía, latidos irregulares del corazón, ritmo lento de los latidos del corazón o una anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada «síndrome del QTc prolongado».

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

Informe a su médico inmediatamente si se le producen los siguientes síntomas mientras está en tratamiento con este medicamento:
- quemadura solar;
- erupción grave de la piel o ampollas;
- dolor de huesos.

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

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

Niños y adolescentes
Voriconazol no debe administrarse a niños menores de 2 años.

Uso de VORINOVA con otros medicamentos
Informe a su médico si está tomando o utilizando, ha tomado o utilizado recientemente o podría tener que tomar o utilizar cualquier otro medicamento.

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

Informe a su médico si está usando los siguientes medicamentos, ya que el tratamiento simultáneo con voriconazol debe evitarse si es posible:
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) a dosis de 100 mg dos veces al día. Informe a su médico si está usando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que debe evitarse en la medida de lo posible el tratamiento al mismo tiempo que voriconazol, y puede necesitarse un ajuste de la dosis de voriconazol:
- Rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis). Si usted ya está en tratamiento con rifabutina, será necesario controlar su recuento sanguíneo y los efectos adversos de rifabutina.
- Fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia). Si usted ya está en tratamiento con fenitoína, será necesario controlar la concentración de fenitoína en su sangre durante su tratamiento con voriconazol y podría ser necesario ajustar su dosis.

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

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

- Warfarina y otros anticoagulantes (por ejemplo: fenprocumon, acenocumarol; utilizados para disminuir la coagulación de la sangre).
- Ciclosporina (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Tacrolimus (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Sulfonilureas (por ejemplo: tolbutamida, glipizida y gliburida) (utilizados para la diabetes).
- Estatinas (por ejemplo: atorvastatina, simvastatina) (utilizados para reducir los niveles de colesterol).
- Benzodiazepinas (por ejemplo: midazolam, triazolam) (utilizados para el insomnio grave y el estrés).
- Omeprazol (utilizado para el tratamiento de úlceras de estómago).
- Anticonceptivos orales (si usa voriconazol mientras está utilizando anticonceptivos orales, puede experimentar efectos adversos como náuseas y trastornos menstruales).
- Alcaloides de la vinca (por ejemplo: vincristina y vinblastina) (utilizados para tratar el cáncer).
- Indinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH (utilizados para tratar la infección por VIH).
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo: efavirenz, delavirdina y nevirapina) (utilizados para tratar la infección por VIH) (algunas dosis de efavirenz NO pueden tomarse al mismo tiempo que voriconazol).
- Metadona (utilizada para tratar la adicción a la heroína).
- Alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta tales como sufentanilo (analgésicos usados para operaciones).
- Oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada como hidrocodona (utilizados para tratar el dolor moderado a grave).
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo: ibuprofeno, diclofenaco) (utilizados para tratar el dolor y la inflamación).
- Fluconazol (utilizado para tratar infecciones por hongos).
- Everolimus (usado para tratar el cáncer de riñón avanzado y en pacientes que han recibido un trasplante).

Embarazo y lactancia

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

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

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.-

Conducción y uso de máquinas
VORINOVA puede producir visión borrosa o molestias por una mayor sensibilidad a la luz. En caso de que le ocurra, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas y comuníqueselo a su médico.

VORINOVA contiene sodio
Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 1,54 mmol (35,38 mg) de sodio por frasco ampolla.

3. Cómo usar VORINOVA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

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

La dosis recomendada en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada) es la siguiente:

	Vía intravenosa
Dosis durante las primeras 24 horas (dosis de carga)	6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas
Dosis tras las primeras 24 horas (dosis de mantenimiento)	4 mg/kg dos veces al día

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico puede disminuir la dosis a 3 mg/kg dos veces al día.

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

Uso en niños y adolescentes
La dosis recomendada en niños y en adolescentes es la siguiente:

	Vía intravenosa	
	Niños de 2 a menos de 12 años de edad y adolescentes de 12 a 14 años de edad que pesan menos de 50 kg	Adolescentes de 12 a 14 años de edad que pesan 50 kg o más; y todos los adolescentes mayores de 14 años
Dosis durante las primeras 24 horas (dosis de carga)	9 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas	6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas
Dosis tras las primeras 24 horas (dosis de mantenimiento)	8 mg/kg dos veces al día	4 mg/kg dos veces al día

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

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico podría aumentar o disminuir la dosis diaria.

Este medicamento debe ser reconstituido y diluido a la concentración correcta por el personal de farmacia o de enfermería del hospital (para más información ver la sección 5 y el final de este prospecto).

Se administrará mediante perfusión intravenosa (en vena) con una velocidad máxima de 3 mg/kg por hora durante 1 a 3 horas.

Si usted o su hijo están tomando este medicamento para la prevención de infecciones fúngicas, su médico puede suspender la administración de VORINOVA si usted o su hijo presentasen efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Si olvidó usar VORINOVA
Teniendo en cuenta que recibirá este medicamento bajo estrecha supervisión médica, es poco probable que olvide una dosis. No obstante, comunique a su médico si piensa que se ha olvidado una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con VORINOVA
El tratamiento con VORINOVA se debe mantener durante todo el tiempo que su médico considere oportuno, no obstante la duración del tratamiento con este medicamento no debe superar los 6 meses.

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

Efectos adversos graves

Deje de usar VORINOVA y acuda al médico inmediatamente
- Erupción cutánea.

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.-

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

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- Alteración visual (cambio de la visión, como visión borrosa, alteraciones visuales de los colores, intolerancia anormal a la percepción visual de la luz, ceguera para los colores, trastorno del ojo, halo visual, ceguera nocturna, visión oscilante, visión de chispas, aura visual, agudeza visual disminuida, claridad visual, pérdida parcial del campo visual habitual, manchas en el campo visual).
- Fiebre.
- Erupción cutánea.
- Náuseas, vómitos y diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Hinchazón de las extremidades.
- Dolor de estómago.
- Dificultad para respirar.
- Enzimas hepáticas elevadas.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Sinusitis, inflamación de las encías, escalofríos, debilidad.
- Recuento bajo, incluido el de carácter grave, de algunos tipos de glóbulos rojos (en ocasiones de tipo inmunitario) o blancos (en ocasiones acompañado de fiebre) en la sangre, recuento bajo de plaquetas que ayudan a que la sangre coagule.
- Reacción alérgica o respuesta inmunitaria exagerada.
- Niveles bajos de azúcar en la sangre, niveles bajos de potasio en la sangre, niveles bajos de sodio en la sangre.
- Ansiedad, depresión, confusión, agitación, insomnio, alucinaciones.
- Convulsiones, temblores o movimientos musculares incontrolados, hormigueo o sensaciones anormales en la piel, incremento del tono muscular, somnolencia, mareo.
- Hemorragia ocular.
- Problemas con el ritmo cardíaco que incluyen latido cardíaco muy rápido, latido cardíaco muy lento, desmayos.
- Hipotensión, inflamación de las venas (que puede estar asociada a la formación de coágulos sanguíneos).
- Dificultad aguda al respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la cara (boca, labios y alrededor de los ojos), retención de líquido en los pulmones.
- Estreñimiento, indigestión, inflamación de los labios.
- Ictericia (color amarillento de la piel), inflamación del hígado y daño hepático.
- Erupciones de la piel, pudiendo llegar a ser graves, con ampollas y descamación, caracterizadas por una zona plana y enrojecida, cubierta de pequeñas protuberancias que confluyen, enrojecimiento de la piel.
- Picor.
- Alopecia.

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.-

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

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

- Síntomas de tipo gripal, irritación e inflamación del tracto gastrointestinal, inflamación del tracto gastrointestinal que provoca diarrea asociada a antibióticos, inflamación de los vasos linfáticos.
- Inflamación del tejido fino que tapiza la pared interna del abdomen y cubre los órganos abdominales.
- Agrandamiento (en ocasiones doloroso) de los ganglios linfáticos, insuficiencia de médula ósea, aumento de los eosinófilos.
- Disminución de la función de la glándula adrenal, glándula tiroidea hipoactiva.
- Función cerebral anormal, síntomas parecidos a la enfermedad de Parkinson, daño en los nervios causando adormecimiento, dolor, hormigueo o quemazón en las manos o pies.
- Problemas con el equilibrio o la coordinación.
- Hinchazón del cerebro.
- Visión doble, enfermedades graves de los ojos, como: dolor e inflamación de los ojos y de los párpados, movimientos anormales de los ojos, daño del nervio óptico que produce alteración de la visión, inflamación de la papila óptica.
- Disminución de la sensibilidad al tacto.
- Alteración del sentido del gusto.
- Dificultad para oír, pitido en los oídos, vértigo.
- Inflamación de determinados órganos internos, páncreas y duodeno, hinchazón e inflamación de la lengua.
- Agrandamiento del hígado, fallo hepático, enfermedad de la vesícula biliar, cálculos biliares.
- Inflamación articular, inflamación de las venas bajo la piel (que puede estar asociada a la formación de un coágulo sanguíneo).
- Inflamación del riñón, proteínas en la orina, daños en el riñón.
- Frecuencia cardiaca muy alta o extrasístoles, en ocasiones con impulsos eléctricos erráticos.
- Electrocardiograma (ECG) anormal.
- Colesterol elevado en sangre, urea elevada en sangre.
- Reacciones alérgicas de la piel (en ocasiones graves), tales como enfermedad de la piel, potencialmente mortal que provoca ampollas y llagas dolorosas en la piel y las membranas mucosas, especialmente en la boca, inflamación de la piel, habones, quemadura solar o reacción cutánea grave tras la exposición a la luz o al sol, enrojecimiento de la piel e irritación, coloración rojiza o púrpura de la piel que puede ser causada por el bajo recuento de plaquetas, eccema.
- Reacción en la zona de perfusión.
- Reacción alérgica o respuesta inmunitaria exagerada

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Glándula tiroidea hiperactiva.

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.-

- Deterioro de la actividad cerebral como complicación grave de una enfermedad hepática.
- Pérdida de la mayor parte de las fibras del nervio óptico, opacidad de la córnea, movimiento involuntario de los ojos.
- Formación de ampollas por fotosensibilidad.
- Trastorno en el que el sistema inmunológico ataca a parte del sistema nervioso periférico.
- Problemas del ritmo cardiaco o de la conducción (en ocasiones potencialmente mortales).
- Reacción alérgica potencialmente mortal.
- Alteraciones en la coagulación sanguínea.
- Reacciones alérgicas de la piel (en ocasiones graves), tales como hinchazón rápida (edema) de la dermis, el tejido subcutáneo, la mucosa y las capas submucosas, placas pruriginosas y doloridas de piel engrosada y enrojecida con escamas plateadas de piel, irritación de la piel y las membranas mucosas, enfermedad de la piel potencialmente mortal que provoca que grandes porciones de la epidermis, la capa más superficial de la piel, se desprendan de las capas de piel que se encuentran debajo de ella.
- Pequeñas placas escamosas y secas en la piel, en ocasiones gruesas y con puntas o «cuernos».

Efectos adversos con frecuencia no conocida:
- Pecas y manchas pigmentadas.

Otros efectos adversos importantes cuya frecuencia no se conoce, pero que deben comunicarse al médico de inmediato:
- Cáncer de piel.
- Inflamación del tejido que rodea al hueso.
- Placas rojas escamosas o lesiones de la piel en forma de anillo que pueden ser un síntoma de una enfermedad autoinmunitaria llamada lupus eritematoso cutáneo.

Durante la perfusión, de forma infrecuente, se han producido reacciones con voriconazol (incluyendo enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, incremento de la velocidad cardíaca y dificultad para respirar). El médico puede interrumpir la perfusión si esto sucede.

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

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

La frecuencia de las quemaduras solares o de las reacciones cutáneas graves tras la exposición a la luz o al sol fue más elevada en los niños. Si usted o su hijo presentan trastornos de la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo que, tras la consulta, podrá decidir que es importante que usted o su hijo se sometan a un

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.-

seguimiento regular. Las enzimas hepáticas aumentadas también se observaron con mayor frecuencia en los niños.

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

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

5. Conservación de VORINOVA

Conservar por debajo de 25°C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta o en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Una vez reconstituido, VORINOVA debe utilizarse inmediatamente, aunque, si es necesario, puede conservarse hasta 24 horas entre 2°C y 8°C (en heladera). VORINOVA reconstituido debe diluirse primero con un diluyente para perfusión compatible antes de ser perfundido. (Para más información ver el final de este prospecto).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de VORINOVA

- El principio activo es voriconazol.
- Los otros componentes son hidroxipropilbetadex y cloruro de sodio.

Cada frasco ampolla contiene 200 mg de voriconazol, que equivalen a una solución concentrada de 10 mg/ml una vez reconstituida siguiendo las instrucciones indicadas (ver la información al final de este prospecto).

Aspecto del producto y contenido del envase
VORINOVA se presenta en frasco ampolla vidrio (I) con tapón elastomérico y precinto aluminio.

Tamaños de envase: 1 frasco ampolla de 20 ml. Cada frasco ampolla contiene 200 mg de voriconazol.

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.-

Tras la reconstitución, cada ml contiene 10 mg de voriconazol. Una vez reconstituido se requiere otra dilución antes de su administración.

Esta información está destinada únicamente a médicos y profesionales del sector sanitario:

Información sobre la reconstitución y la dilución:

- VORINOVA polvo liofilizado para inyectable necesita ser reconstituido con 19 ml de agua para preparaciones inyectables o 19 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente que contiene 10 mg/ml de voriconazol.
- Desechar el frasco ampolla de VORINOVA si el vacío no permite introducir el disolvente dentro del frasco ampolla.
- Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para garantizar que se emplea la cantidad exacta (19,0 ml) de agua para preparaciones inyectables o de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).
- El volumen requerido de concentrado reconstituido se añade posteriormente a una solución para perfusión compatible de las incluidas a continuación, para obtener una solución final de VORINOVA que contenga de 0,5 a 5 mg/ml de voriconazol.
- Este medicamento es para un único uso y cualquier solución no utilizada se debe desechar, debiendo solamente utilizarse soluciones transparentes sin partículas.
- No inyectar en bolo. Perfundir a una velocidad máxima de 3 mg/kg por hora.
- Para la información sobre la conservación, ver sección 5 "Conservación de VORINOVA".

Volúmenes requeridos de VORINOVA concentrado 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volumen de VORINOVA 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	10,5ml (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)

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.-

Peso corporal (kg)	Volumen de VORINOVA 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)
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)	-	-

Este medicamento es un liofilizado estéril sin conservantes de dosis única. Por lo tanto, desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituida. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación antes de su utilización, son responsabilidad del usuario, debiéndose mantener entre 2 °C y 8 °C durante un periodo máximo de 24 horas, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Soluciones para perfusión compatibles:
La solución reconstituida puede diluirse con:

- Solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).
- Perfusión intravenosa de lactato de sodio compuesto.
- Sueros con glucosa al 5% y solución de Ringer lactato para perfusión intravenosa.
- Suero con glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0,45% para perfusión intravenosa.
- Suero con glucosa al 5% para perfusión intravenosa.
- Suero con glucosa al 5% en 20 mEq de cloruro de potasio para perfusión intravenosa.
- Suero con cloruro de sodio al 0,45% para perfusión intravenosa.
- Suero con glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% para perfusión intravenosa.

Se desconoce la compatibilidad de voriconazol con otros diluyentes distintos a los específicamente citados anteriormente (o a los citados a continuación en "Incompatibilidades").

Incompatibilidades:
VORINOVA no debe perfundirse en la misma vía o cánula simultáneamente con otras perfusiones de fármacos, incluida la nutrición parenteral (por ejemplo, Aminofusin 10% Plus).

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 deben realizar perfusiones de hemoderivados simultáneamente a la administración de VORINOVA.

La perfusión de nutrición parenteral total puede realizarse simultáneamente con la administración de VORINOVA, pero no en la misma vía o cánula.

VORINOVA no debe diluirse con suero de bicarbonato de sodio al 4,2%.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A, Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORACIÓN: LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos (Madrid) - España

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

- LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos (Madrid) - España
- CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63, Villa Martelli, Buenos Aires, Argentina

Lote: Vencimiento:

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.-

Fecha de última revisión: Mayo 2016

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

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.-

Proyecto de Prospecto

VORINOVA

VORICONAZOL 200 mg

Comprimido recubierto

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Española

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de VORINOVA 200 mg contiene:

Voriconazol	200 mg
Lactosa monohidrato	250 mg
Croscarmelosa Sódica	30 mg
Estearato de Magnesio	3 mg
Hipromelosa	7,5 mg
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	7,5 mg
Macrogol 6000	2,5 mg
Talco	2,5 mg
Povidona K29/32	30 mg
Almidón pregelatinizado	84 mg

INDICACIONES

Voriconazol es un medicamento antifúngico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de dos o más años de edad, para:

Tratamiento de aspergilosis invasiva.

Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.

Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol.

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

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

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.-

Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

ACCION TERAPEUTICA

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Voriconazol es un agente antifúngico triazólico. El mecanismo de acción principal del voriconazol es la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediado por el citocromo P-450 fúngico, que constituye un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroles se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de voriconazol. Voriconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que para los sistemas enzimáticos del citocromo P-450 de varios mamíferos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En 10 ensayos terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima en cada sujeto en los ensayos 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 ensayos terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima y la eficacia de voriconazol y 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 estudiado los ajustes de dosis en los ensayos de profilaxis.

Eficacia clínica y seguridad

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 *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes.

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.

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 aislados clínicos 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.

Puntos de corte

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 anti infeccioso 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* y *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 CMIs 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 CMI 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 CMI (mg/L)**	
	=S (Sensible)	**>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 spp.*[4]	Evidencia insuficiente	
[1] Las cepas con valores de CMI superiores al punto de corte Sensibilidad (S) son raras, o no		

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 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. kruseifue* similar a *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, como solo 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 en la supervivencia de voriconazol frente a anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda en un ensayo abierto, randomizado, multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. Voriconazol se administró por vía intravenosa con una dosis de carga de 6mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguido de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas durante 7 días como mínimo. A continuación, la terapia se podía cambiar a una formulación oral a dosis de 200 mg cada 12 horas. La duración media de la terapia intravenosa de voriconazol fue de 10 días (rango 2 - 85 días). Tras la terapia intravenosa, la duración media de la terapia oral de voriconazol fue de 76 días (rango 2 - 232 días).

Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, y de las 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 comparador. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior de forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparador y se demostró un beneficio estadística y clínicamente significativo a favor de voriconazol tanto en lo relativo al tiempo hasta el fallecimiento o hasta el abandono debido a la toxicidad.

Este ensayo confirmó hallazgos de un ensayo anterior prospectivo, que obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo para un mal pronóstico, incluyendo enfermedad de injerto contra huésped, y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad cercana al 100%).

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

Candidemia en pacientes no neutropénicos
La eficacia de voriconazol comparada con el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol en el tratamiento primario de candidemia fue demostrada en un ensayo abierto y comparativo.

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.-

Trescientos setenta pacientes no neutropénicos (mayores de 12 años de edad) con candidemia documentada fueron incluidos en el ensayo, de los cuales 248 fueron tratados con voriconazol. Nueve sujetos en el grupo de voriconazol y 5 en el grupo de anfotericina B seguido de fluconazol tuvieron también diagnóstico micológico confirmado de infección en tejidos profundos. Fueron excluidos de este ensayo los pacientes con insuficiencia renal. La duración media del tratamiento fue de 15 días en ambos brazos de tratamiento. En el análisis primario, la respuesta favorable, tal cual fue evaluada por el Comité de
Revisión de Datos (CRD) ciego a la medicación del ensayo, se definió como resolución/mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de la infección con erradicación de *Candida* de la sangre y tejidos profundos 12 semanas después de la finalización del tratamiento (EOT). Los pacientes que no fueron evaluados 12 semanas después del EOT se contabilizaron como fallos. En este análisis se encontró una respuesta favorable en el 41% de los pacientes en ambos brazos de tratamiento.

En un análisis secundario, que utilizó las evaluaciones del CRD para el último tiempo de medida evaluable (EOT, o 2, 6, o 12 semanas después del EOT) voriconazol y el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol mostraron una tasa de respuesta favorable del 65% y del 71% respectivamente.
La evaluación por parte del investigador del resultado favorable para cada uno de esos tiempos de evaluación se muestra en la siguiente tabla:

Tiempo de evaluación	**Voriconazol (N=248)**	**Anfotericina B→fluconazol (N=122)**
EOT	**178 (72%)**	**88 (72%)**
2 semanas después del EOT	**125 (50%)**	**62 (51%)**
6 semanas después del EOT	**104 (42%)**	**55 (45%)**
12 semanas después del EOT	**105 (42%)**	**51 (42%)**

Infecciones refractarias graves por *Candida*
El ensayo incluyó a 55 pacientes con infecciones sistémicas refractarias graves por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas) en las que el tratamiento antifúngico previo, en particular con fluconazol, fue ineficaz. Se observaron resultados favorables en 24 pacientes (15 respuestas completas y 9 respuestas parciales). En especies no *albicans* resistentes a 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.

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; en 2 de ellos el resultado fue favorable.

La mayoría de los pacientes que recibían el 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 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 en condiciones mielosupresoras. La profilaxis con el fármaco del estudio se inició inmediatamente después del TCMH: 224 pacientes recibieron voriconazol y 241 recibieron itraconazol. 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 el grupo de análisis por intención de tratar.

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 el día 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4 % (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Resultado satisfactorio el 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 hasta el día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desarrollo de IFI probada o probable hasta el día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desarrollo de IFI probada o probable hasta el día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
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.

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 la tabla siguiente se presentan el avance de la tasa de IFI el día 180 y la variable principal del estudio (resultado satisfactorio el 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 el 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%)**
Resultado satisfactorio el 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% obtenido tras el ajuste para la aleatorización

La profilaxis secundaria de IFI: eficacia 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. La variable principal del estudio fue la tasa de aparición de IFI probada o probable durante el primer año tras el TCMH. El grupo por intención de tratar estaba compuesto por 40 pacientes con IFI previa, incluyendo: 31 con aspergilosis, 5 con candidiasis y 4 con otro tipo de IFI. La mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 95,5 días en el grupo de análisis por intención de tratar.

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 el día 180 fue del 80,0% (32/40) y a un año, del 70,0% (28/40).

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.

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.-

Población pediátrica
Cincuenta y tres pacientes pediátricos de 2 a <18 años de edad fueron tratados con voriconazol en dos ensayos clínicos prospectivos, abiertos, no comparativos, multicéntricos. En uno de los estudios se incluyó a 31 pacientes con aspergilosis invasiva (AI) posible, probada o probable, 14 de los cuales tenían AI probada o probable y fueron incluidos en los análisis de la eficacia por intención de tratar. El segundo estudio incluyó a 22 pacientes con candidiasis invasiva, como candidemia (CIC) y candidiasis esofágica (CE) que precisó tratamiento primario o de rescate, 17 de los cuales fueron incluidos en los análisis de la eficacia por intención de tratar. En los pacientes con AI las tasas generales de respuesta global a las 6 semanas fueron del 64,3% (9/14), la tasa de respuesta global fue del 40% (2/5) en los pacientes de 2 a <12 años de edad y del 77,8% (7/9) en los pacientes de 12 a <18 años de edad. En los pacientes con CIC la tasa de respuesta global en el momento del EOT fue del 85,7% (6/7) y en los pacientes con CE la tasa de respuesta global en el momento del EOT fue del 70% (7/10). La tasa general de respuesta (CIC y CE combinadas) fue del 88,9% (8/9) en los pacientes de 2 a <12 años de edad y del 62,5% (5/8) en los pacientes de 12 a <18 años de edad.

Ensayo clínico acerca del efecto sobre el intervalo QTc
Se realizó un ensayo a dosis única, 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 800, 1.200 y 1.600 mg de voriconazol, se obtuvieron unos incrementos máximos medios ajustados frente 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 nivel basal. En ningún individuo se registró un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica.

Propiedades farmacocinéticas

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

La farmacocinética de voriconazol es no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Al aumentar la dosis se obtienen incrementos de la exposición superiores a los proporcionales. Se estima, como media, que el incremento de la dosis por vía oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día se traduce en una exposición 2,5 veces mayor (AUCt). La dosis oral de mantenimiento de 200 mg (100 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 3 mg/kg. Una dosis de 300 mg (150 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 4 mg/kg. Cuando se administran las dosis de carga recomendadas, por vía intravenosa u oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas próximas al equilibrio estacionario en las primeras 24 horas de administración. Cuando no se administra la dosis de carga, se produce acumulación con dosis múltiples, dos veces al día, alcanzándose las concentraciones plasmáticas de voriconazol del equilibrio estacionario en el Día 6 en la mayoría de los sujetos.

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.-

Absorción
Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en 1-2 horas tras la administración. La biodisponibilidad absoluta de voriconazol tras la administración oral se calcula que es del 96%. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas la C_{max} y el AUC_t se reducen en un 34% y 24%, respectivamente. La absorción de voriconazol no se ve afectada por los cambios del pH gástrico.

Distribución
Se calcula que el volumen de distribución de voriconazol en el equilibrio estacionario es de 4,6 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 mostraron concentraciones detectables de voriconazol en todos ellos.

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

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

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

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

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

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

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

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.-

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

Sexo

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

En los ensayos terapéuticos, no se realizó ajuste de dosis según la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada fue similar y, por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver *Posología y Forma de Administración*).

Población pediátrica

La dosis recomendada en niños y en pacientes adolescentes se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad y de 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos de 12 a < 17 años de edad. En 3 estudios pediátricos farmacocinéticos se evaluaron dosis múltiples intravenosas de 3, 4, 6,7 y 8 mg/kg dos veces al día y dosis múltiples orales (utilizando el polvo para suspensión oral) de 4 mg/kg, 6 mg/kg y 200 mg dos veces al día. En un estudio farmacocinético en adolescentes se evaluaron dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día en el día 1, seguida de una dosis intravenosa de 4 mg/kg dos veces al día y 300 mg de comprimidos orales dos veces al día. Se observó una mayor variabilidad interindividual en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y de la adulta indicó que la exposición total esperada (AUC_t) en niños tras la administración de una dosis de carga de 9 mg/kg por vía intravenosa era comparable a la obtenida en adultos tras la administración de una dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa. Las exposiciones totales esperadas en niños tras las dosis de mantenimiento intravenosas de 4 y 8 mg/kg dos veces al día fueron comparables a las observadas en adultos tras la administración de 3 y 4 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, respectivamente. La exposición total esperada en niños tras una dosis oral de mantenimiento de 9 mg/kg (máximo de 350 mg) dos veces al día fue comparable a la de adultos tras la administración de 200 mg por vía oral dos veces al día. Una dosis intravenosa de 8 mg/kg producirá una exposición dos veces mayor que la obtenida con una dosis oral de 9 mg/kg.

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.-

La mayor dosis intravenosa de mantenimiento en pacientes pediátricos comparado con la de adultos refleja la mayor capacidad de eliminación en pacientes pediátricos debido al mayor tamaño del hígado en relación a la masa corporal. La biodisponibilidad oral podría, sin embargo, estar limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.
Las exposiciones de voriconazol en la mayoría de los pacientes adolescentes fueron comparables a la de los adultos en tratamiento con los mismos regímenes posológicos. Sin embargo, se observó una menor exposición en algunos adolescentes jóvenes con bajo peso corporal en comparación con los adultos. Es probable que estos sujetos pudieran metabolizar voriconazol de forma más parecida a como lo hacen los niños que a la de los adultos. En base al análisis farmacocinético poblacional, los adolescentes de 12 a 14 años de edad con un peso de menos de 50 kg deberían recibir las dosis de niños (ver *Posología y Forma de Administración*).

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (niveles de creatinina sérica > 2,5 mg/dl), se produce acumulación del excipiente intravenoso, SBECD (ver *Posología y Forma de Administración* y *Advertencias y Precauciones especiales de empleo).*

Insuficiencia hepática
Tras una dosis oral única (200 mg), el AUC fue un 233% mayor 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 AUC 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 Forma de Administración* y *Advertencias y Precauciones especiales de empleo).*

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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.-

ratas macho y hembra en exposiciones similares a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver *Advertencias y Precauciones especiales de empleo).*

VORINOVA se presenta en forma de comprimidos recubiertos de 200 mg y también se presenta en forma de polvo para solución para perfusión 200 mg.

Tratamiento

Adultos

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de voriconazol intravenoso u oral para alcanzar concentraciones plasmáticas el día 1 cercanas al equilibrio estacionario. 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.

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 empleo* y *Propiedades farmacodinámicas*).

Ajuste de la dosis (adultos)

Si la respuesta del paciente al tratamiento es insuficiente, 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.

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.-

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

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

Niños (de 2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con bajo peso corporal (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.

El régimen de dosis recomendado es el siguiente:

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

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

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

Estas recomendaciones posológicas orales para niños están basadas en ensayos clínicos en los que se administró voriconazol en forma de polvo para suspensión oral. La bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y los comprimidos no se ha investigado en la población pediátrica. La absorción de los comprimidos podría ser diferente en 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.

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 bajo peso corporal [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).

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 estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad con insuficiencia hepática o renal (ver *Reacciones Adversas* y *Propiedades Farmacocinéticas*).

Profilaxis en adultos y niños

La profilaxis se debe iniciar la 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 inmunopresión. Únicamente puede prolongarse hasta 180 días tras el transplante en caso de inmunosupresión persistente o enfermedad de injerto contra huésped (EicH) (ver *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 beneficio-riesgo (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y *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 acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. Si aparecen acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y *Reacciones Adversas*).

Ajustes de la dosis en caso de administración concomitante

Se puede administrar concomitantemente fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 200 mg a 400 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por via oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).*

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 empleo* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).*

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 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 empleo* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).*

Pacientes de edad avanzada
No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

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

Insuficiencia hepática
Se recomienda utilizar las pautas normales de dosis de carga, pero reducir a la mitad la dosis de mantenimiento en los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Child Pugh A y B) en tratamiento con voriconazol (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

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

Los datos sobre la seguridad de voriconazol en pacientes con pruebas de función hepática anormales (aspartato transaminasa [AST], alanino transaminasa [ALT], fosfatasa alcalina [FA] o bilirrubina total > 5 veces el límite superior de la normalidad) son limitados.

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de voriconazol en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones *Reacciones Adversas* y *Propiedades Farmacodinámicas*; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

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

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.-

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos al inicio de este prospecto.

La administración concomitante con sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, 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 interacción*).

La administración concomitante 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 interacción*).

La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de 400 mg una vez al día de efavirenz o superiores está contraindicada, ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol en voluntarios sanos en este rango de dosis. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*, para dosis más bajas ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

La administración concomitante con dosis altas de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día), ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*, para dosis más bajas ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

La administración concomitante con alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

La administración concomitante con 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 interacción*).

El uso concomitante con la hierba de San Juan o hipérico (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

A menos que se indique otra cosa, los estudios de interacción han sido realizados en adultos varones sanos utilizando dosis múltiples hasta alcanzar el estado estacionario, con 200 mg de

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

voriconazol por vía oral dos veces al día (BID). Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante que se sabe que prolonga el intervalo 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 (ver a continuación y la sección *Contraindicaciones*).

Tabla de interacciones

En la siguiente tabla se enumeran las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos ("QD" significa una vez al día, "BID" dos veces al día como, "TID" tres veces al día y "ND" no determinado). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la tasa media geométrica, estando dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción bidireccional. AUC_t, AUC_t y $AUC_{0-\infty}$ 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	C_{max} efavirenz ↑ 38% AUC_t efavirenz ↑ 44% C_{max} voriconazol ↓ 61% AUC_t voriconazol ↓ 77%	El uso de dosis estándar de voriconazol con efavirenz, dosis de 400 mg QD o superiores) está **contraindicado** (ver *Contraindicaciones*)

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 300 mg QD, administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID	Comparado con efavirenz 600 mg QD, C_{max} efavirenz ↔ AUC_t efavirenz ↑ 17% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑ 23% AUC_t voriconazol ↓ 7%	Voriconazol puede ser administrado concomitantemente con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 400 mg BID y la dosis de efavirenz se reduce a 300 mg QD. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz (ver *Posología y forma de administración* y *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).
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*]		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 forma de administración*). Se recomienda monitorizar estrechamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra
300 mg QD	C_{max} voriconazol ↓ 69% AUC_t voriconazol ↓ 78%	
300 mg QD (administrado concomitantemente con 350 mg de voriconazol BID)*	Comparado con 200 mg BID de voriconazol, C_{max} voriconazol ↓ 4% AUC_t voriconazol ↓ 32%	
300 mg QD (administrado concomitantemente con 400 mg de voriconazol BID)*	C_{max} rifabutina ↑ 195% AUC_t rifabutina ↑ 331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑ 104% AUC_t voriconazol ↑ 87%	

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**
		rifabutina concomitantemente con voriconazol.
Rifampicina (600 mg QD) [*inductor potente del CYP450*]	C_{max} voriconazol ↓ 93% AUC_t 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 AUCt ritonavir ↔ C_{max} voriconazol ↓ 66% AUC_t 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% AUC_t ritonavir ↓ 13% C_{max} voriconazol ↓ 24% AUC_t 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, AUC0-8 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 (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).
Fluconazol (200 mg QD) [*inhibidor de CYP2C9,*	C_{max} voriconazol ↑ 57% AUC_t voriconazol ↑ 79%	No se ha establecido qué reducción de dosis y/o

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**
CYP2C19 y CYP3A4]	C_{max} fluconazol ND AUC_t fluconazol ND	frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.
Fenitoína [*sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450*]		Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y fenitoína, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles plasmáticos de fenitoína. Fenitoína puede administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg IV BID, o de 200 mg a 400 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver *Posología y forma de administración*).
300 mg QD	C_{max} voriconazol ↓ 49% AUC_t voriconazol ↓ 69%	
300 mg QD (administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID)*	C_{max} fenitoína ↑ 67% AUC_t fenitoína ↑ 81% Comparado a voriconazol 200 mg BID, C_{max} voriconazol ↑ 34% AUC_t voriconazol ↑39%	
Anticoagulantes		Se recomienda monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación, y se debe ajustar la dosis del anticoagulante conveniente mente.
Warfarina (dosis única de 30 mg, administrada concomitantemente con 300 mg BID de voriconazol) [*sustrato del CYP2C9*]	El incremento máximo del tiempo de protrombina fue aproximadamente del orden de dos veces.	
Otras cumarinas orales (p.ej., fenprocumon, acenocumarol)*[sustratos del CYP2C9 yCYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas pudiendo provocar un incremento del tiempo de protrombina.	
Benzodiazepinas (p.ej. midazolam, triazolam, alprazolam)	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las	Se debe considerar la reducción de la dosis de las benzodiacepinas.

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**
[*sustratos del CYP3A4*]	concentraciones plasmáticas de las benzodiacepinas que se metabolizan por el CYP3A4 causando un efecto sedante prolongado.	
Inmunosupresores [*sustratos del CYP3A4*]		
Sirolimus (dosis única de 2 mg)	En un estudio independiente publicado, C_{max} sirolimus ↑ 6,6 veces $AUC_{0-\infty}$ 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% AUC_t 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 monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina. Se han asociado niveles elevados de ciclosporina con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol se deben monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario.
Tacrolimus (0,1 mg/kg en dosis única)	C_{max} tacrolimus ↑ 117% AUC_t 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 monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol, se deben monitorizar cuidadosamente los niveles

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**
		de tacrolimus e incrementar la dosis tanto como sea necesario.
Opiáceos de acción prolongada [*sustratos del CYP3A4*]		Se debe considerar una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. hidrocodona). Puede ser necesario monitorizar frecuentemente las reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Oxicodona (dosis única de 10 mg)	En un estudio independiente, C_{max} oxicodona ↑ 1,7 veces $AUC_{0-\infty}$ oxicodona ↑ 3,6 veces	
Metadona (32-100 mg QD) [*sustrato del CYP3A4*]	C_{max} R-metadona (activa) ↑ 31% AUC_t R-metadona (activa) ↑ 47% C_{max} S-metadona ↑ 65% AUC_t S-metadona ↑ 103%	Se recomienda monitorizar 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*]		Se recomienda monitorizar las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con los AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis de los AINEs.
Ibuprofeno (dosis única de 400 mg)	C_{max} S-Ibuprofeno ↑ 20% $AUC_{0-\infty}$ S-Ibuprofeno ↑ 100%	
Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	C_{max} diclofenaco ↑ 114% $AUC_{0-\infty}$ diclofenaco ↑ 78%	
Omeprazol (40 mg QD)* [*Inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4*]	C_{max} omeprazol ↑ 116% AUC_t omeprazol ↑ 280% C_{max} voriconazol ↑ 15% AUC_t 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*]	C_{max} etinilestradiol ↑ 36% AUC_t etinilestradiol ↑ 61% C_{max} noretisterona ↑ 15%	Se recomienda monitorizar las reacciones adversas relacionadas con los

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)	AUC_t noretisterona ↑ 53% C_{max} voriconazol ↑ 14% AUC_t voriconazol ↑ 46%	anticonceptivos orales, además de los de voriconazol.
Opiáceos de acción corta [*sustratos del CYP3A4*]		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 monitorizar frecuentemente en busca de síntomas de depresión respiratoria y de otras reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Alfentanilo (dosis única de 20 µg/kg, con naloxona de forma concomitante)	En un estudio independiente publicado, $AUC_{0-\infty}$ alfentanilo ↑ 6 veces	
Fentanilo (dosis única de 5 µg /kg)	En un estudio independiente publicado, $AUC_{0-\infty}$ fentanilo ↑ 1,34 veces	
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 monitorizar 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 *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.	Monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINNs) (p.ej., delavirdina, nevirapina)* [*sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del*	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	Monitorizar cuidadosamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la

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

Medicamento ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción cambios en la media Geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
CYP450]	ITINNs. Los hallazgos del efecto de efavirenz sobre voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por un ITINN.	dosis.
Cimetidina (400 mg BID) [*inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico*]	C_{max} voriconazol ↑18% AUC_t voriconazol ↑ 23%	No se precisa ajuste de dosis
Digoxina (0.25 mg QD) [*sustrato de gp-P*]	C_{max} digoxina ↔ AUC_t digoxina ↔	No se precisa ajuste de dosis
Indinavir (800 mg TID) [*inhibidor y sustrato del CYP3A4*]	C_{max} indinavir ↔ AUC_t indinavir ↔ C_{max} voriconazol ↔ AUC_t voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis
Antibióticos macrólidos		No se precisa ajuste de dosis
Eritromicina (1 g BID) [*inhibidor del CYP3A4*]	C_{max} y AUC_t voriconazol ↔	
Azitromicina (500 mg QD)	C_{max} y AUC_t voriconazol ↔ Se desconoce el efecto de voriconazol sobre eritromicina o azitromicina.	
Ácido micofenólico (dosis única de 1 g) [*sustrato de UDP-glucuronil transferasa*]	C_{max} ácido micofenólico ↔ AUC_t ácido micofenólico ↔	No se precisa ajuste de dosis
Prednisolona (dosis única de 60 mg) [*sustrato CYP3A4*]	C_{max} prednisolona ↑ 11% $AUC_{0-\infty}$ prednisolona ↑ 34%	No se precisa ajuste de dosis
Ranitidina (150 mg BID) [*incremente el pH gástrico*]	C_{max} y AUCt voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipersensibilidad

Se recomienda tener precaución al prescribir voriconazol a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos (ver también *Reacciones Adversas*).

Cardiovascular

Se ha asociado prolongación del intervalo QTc con voriconazol. Raramente se han comunicado casos de *torsades de pointes* en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de haber sido tratados con quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatía, hipocaliemia y medicaciones concomitantes, que pueden haber contribuido a la

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.-

aparición de estos asos. Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente pro arrítmicas tales como:

- Prolongación del intervalo QTc adquirida o congénita
- Cardiomiopatía, en particular con insuficiencia cardíaca asociada
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas
- Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QTc. Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deben monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver *Posología y forma de administración*). Se ha llevado a cabo un ensayo en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QTc del tratamiento con voriconazol a dosis únicas hasta cuatro veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Toxicidad hepática

En los ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluso letalidad). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Ha habido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La insuficiencia hepática generalmente era reversible tras la suspensión del tratamiento (ver *Reacciones Adversas*).

Monitorización de la función hepática

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes que estén recibiendo voriconazol por si se produjera toxicidad hepática. El control clínico deberá incluir la evaluación analítica de la función hepática (en concreto de AST y ALT) al inicio del tratamiento con voriconazol y, al menos, una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento. La duración del tratamiento deberá ser lo más breve posible; no obstante, si basándose en la evaluación del balance beneficio-riesgo, el tratamiento se prolongase (ver *Posología y forma de administración*), la frecuencia del control clínico puede reducirse a 1 vez al mes siempre que no se produzcan cambios en las pruebas de función hepática.

Si se produjera una elevación considerable en las pruebas de función hepática, deberá suspenderse el tratamiento con voriconazol, a menos que la valoración médica del balance beneficio-riesgo del tratamiento para el paciente justifique la prolongación de su uso.

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

Reacciones adversas dermatológicas graves

- Fototoxicidad

Además, se ha asociado el uso de Voriconazol con fototoxicidad, incluidas reacciones tales como efélides, lentigo y queratosis actínica y pseudoporfiria. Se recomienda que todos los

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, niños incluidos, eviten la exposición directa a la luz solar durante el tratamiento, y que utilicen medidas tales como ropa protectora y pantallas solares con un elevado factor de protección solar (FPS).

- Carcinoma de células escamosas de la piel (CCE)

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

- Reacciones cutáneas exfoliativas

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

Tratamiento a largo plazo

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

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel en pacientes, relacionados con el tratamiento con VORINOVA a largo plazo.
En pacientes trasplantados se han notificado casos de periostitis no infecciosa con niveles elevados de fosfatasa alcalina y fluoruro. Si un paciente desarrolla dolor óseo y existen hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, la suspensión del tratamiento con VORINOVA debe considerarse tras la valoración multidisciplinar.

Reacciones adversas visuales

Se han notificado casos de reacciones adversas visuales prolongados, incluida visión borrosa, neuritis óptica y papiledema (ver *Reacciones Adversas*).

Reacciones adversas renales

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes tratados con voriconazol estén recibiendo al mismo

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

tiempo otros medicamentos nefrotóxicos y tengan patologías concurrentes que puedan ocasionar insuficiencia renal (ver *Reacciones Adversas*).

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

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

Población pediátrica
No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años (ver también *Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas*). Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Se observó una mayor frecuencia del aumento de las enzimas hepáticas en la población pediátrica (ver *Reacciones Adversas*). Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con 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 acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (hepatotoxicidad, reacciones cutáneas graves, como fototoxicidad y CCE, trastornos visuales grave o prolongados y periostitis), se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos.

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

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

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

horas (ver *Posología y forma de administración, Contraindicaciones* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración*).

Rifabutina (inductor potente del CYP450)
Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de la rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración*).

Ritonavir (inductor potente del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4)
Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver *Contraindicaciones* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración*).

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

Metadona (sustrato del CYP3A4)
Se recomienda una monitorización frecuente de las reacciones adversas y de la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración*).

Opiáceos de acción corta (sustratos del CYP3A4)
Se debe valorar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y de otros opiáceos de acción corta con estructura similar a alfentanilo y metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo sufentanilo) cuando se administren de forma concomitante con voriconazol (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración*).
Dado que la semivida de eliminación de alfentanilo se cuadruplica cuando éste se administra conjuntamente con voriconazol, y que en un estudio independiente publicado se evidenció un incremento de la AUC 0-∞ de fentanilo, puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos (incluido un período más largo de monitorización de la función respiratoria).

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

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.-

Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)
La administración concomitante de voriconazol oral y fluconazol oral puede resultar en un incremento significativo de la C_{max} y del AUCτ de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol cuando se administra voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración*).

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

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

Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce el posible riesgo para humanos.

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

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

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

Fertilidad
En un estudio con animales, no se han demostrado alteraciones en la fertilidad de ratas macho y hembra (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

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.-

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se basa en una base de datos de seguridad compuesta por más de 2000 sujetos (de ellos, 1603 pacientes adultos en ensayos clínicos terapéuticos) y otros 270 adultos 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 notificadas más frecuentemente fueron alteración visual, pirexia, erupción cutánea, vómitos, nauseas, diarrea, cefalea, edema periférico, prueba anormal de función hepática, dificultad respiratoria y dolor abdominal.

Generalmente la gravedad de estas reacciones adversas fue de leve a moderada. No se observaron diferencias significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo.

Tabla de reacciones adversas

Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la tabla siguiente, se enumeran todas las reacciones adversas con una relación causal con el tratamiento y sus categorías de frecuencia en 1873 adultos incluidos en estudios terapéuticos (1603) y de profilaxis (270) enumeradas según el sistema de clasificación de órganos.

Las categorías de frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000); No conocidas (no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas notificadas en sujetos tratados con voriconazol

Sistema 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Infecciones e infestaciones		sinusitis	colitis pseudomembranosa		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)					carcinoma de células escamosas *
Trastornos de la		agranulocitosis[1],	insuficiencia de	coagulación	

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.-

sangre y del sistema linfático		pancitopenia, trombocitopenia[2], leucopenia, anemia	médula ósea, linfadenopatía, eosinofilia	intravascular diseminada	
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	reacción anafilactoide	
Trastornos endocrinos			Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo	hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema periférico	hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia			
Trastornos psiquiátricos		depresión, alucinación, ansiedad, insomnio, agitación, estado confusional			
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	convulsión, síncope, temblor, hipertonía[3], parestesia, somnolencia, mareo	edema en el cerebro, encefalopatía[4], trastorno extrapiramidal5, neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Trastornos oculares	alteración visual[6]	hemorragia retiniana	trastorno del nervio óptico[7], papiledema[8], crisis oculogira, diplopía, escleritis, blefaritis	atrofía óptica, opacidad corneal	
Trastornos del oído y del laberinto			hipoacusia, vértigo, acúfenos		
Trastornos cardiacos		arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	fibrilación ventricular, ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, taquicardia supraventicular	torsades de pointes, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama, ritmo nodal	
Trastornos vasculares		hipotensión, flebitis	tromboflebitis, linfagitis		

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.-

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	dificultad respiratoria[9]	Síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, edema pulmonar			
Trastornos gastrointestinales	diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas	queilitis, dispepsia, estreñimiento, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, lengua hinchada, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Trastornos hepataobiliares	prueba anormal de función hepática	ictericia, ictericia colestática, hepatitis[10]	insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción cutánea	dermatitis exfoliativa, alopecia, erupción maculopapular, prurito, eritema	Síndrome de Stevens-Johnson, fototoxicidad, purpura, urticaria, dermatitis alérgica, erupción papular, erupción macular, eczema	necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, queratosis actínica*, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoriasis, erupción medicamentosa reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	lupus eritematoso cutáneo*, efélides*, lentigo*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda	Artritis		periostitis*
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal aguda, hematuria	necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis,		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	dolor torácico, edema de cara[11], astenia, escalofrío	reacción en el lugar de perfusión, enfermedad de tipo gripal		
Exploraciones complementarias		creatinina elevada en sangre	urea elevada en sangre, colesterol elevado en sangre		

*RA identificada después de comercialización

[1] Incluye neutropenia febril y neutropenia.

[2] Incluye púrpura trombocitopénica inmune.

[3] Incluye rigidez de nuca y tetania.

[4] Incluye encefalopatía hipoxico-isquémica y la encefalopatía metabólica.

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.-

[5] Incluye acatisia y parkinsonismo.
[6] Ver el párrafo "Alteraciones visuales" de la sección *Reacciones Adversas*.
[7] Se ha notificado neuritis óptica prolongada tras la comercialización. Ver sección *Advertencias y Precauciones especiales de empleo*.
[8] Ver sección *Advertencias y Precauciones especiales de empleo*.
[9] Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
[10] Incluye lesión hepática inducida por medicamentos, hepatitis tóxica, lesión traumática hepatocelular y hepatotoxicidad.
[11] Incluye edema periorbital, edema de labio y edema de la boca.

Descripción de algunas reacciones adversas

Alteraciones visuales
En los ensayos clínicos fueron muy frecuentes las alteraciones visuales (como visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, ceguera para los colores, cianopsia, trastorno del ojo, halo visual, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual disminuida, claridad visual, defecto del campo visual, células flotantes en el vítreo y xantopsia) con voriconazol. Estas alteraciones visuales fueron transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hubo evidencias de atenuación con la administración repetida de voriconazol. Las alteraciones visuales fueron generalmente leves, raramente obligaron al abandono del tratamiento y no se asociaron con secuelas a largo plazo. Los trastornos visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

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

Se han notificado acontecimientos adversos visuales prolongados después de la comercialización (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Reacciones dermatológicas
Las reacciones dermatológicas fueron frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) durante el tratamiento con voriconazol, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (poco frecuente), necrolisis tóxica epidérmica (NET) (rara), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (rara) y eritema multiforme (rara) (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser monitorizado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con voriconazol si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, especialmente durante tratamientos prolongados (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

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.-

Ha habido notificaciones de carcinoma de células escamosas en la piel en pacientes tratados con voriconazol durante largos períodos de tiempo; no se ha establecido el mecanismo (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Pruebas de función hepática
En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global del aumento de transaminasas > 3 x LSN (que no constituían necesariamente un acontecimiento adverso) fue del 18,0 % (319/1.768) en adultos y del 25,8 % (73/283) en los sujetos pediátricos que recibieron voriconazol para los usos terapéutico y profiláctico agrupados. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. En la mayoría de los casos se resolvieron durante el tratamiento con o sin ajuste de dosis, siendo necesaria, en algunos casos, la suspensión del tratamiento.

En pacientes con otros trastornos subyacentes graves se ha asociado voriconazol a casos de toxicidad hepática grave, incluyendo ictericia, hepatitis y fallo hepático letales (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).
Profilaxis
En un ensayo abierto, comparativo, multicéntrico, que comparó voriconazol e itraconazol como profilaxis primaria en adultos y adolescentes receptores de TCMH alogénicos sin IFI probada o probable previa, se notificó la suspensión permanente del tratamiento con voriconazol debido a acontecimientos adversos en el 39,3 % de los sujetos, frente al 39,6 % de los sujetos en el brazo de tratamiento con itraconazol. Los acontecimientos adversos hepáticos emergentes durante el tratamiento, provocaron la suspensión permanente de la medicación del estudio en 50 sujetos (21,4%) tratados con voriconazol y en 18 sujetos (7,1%) tratados con itraconazol.

Población pediátrica
Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 288 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad (169) y de 12 a < 18 años de edad (119) que recibieron voriconazol para uso profiláctico (183) y uso terapéutico (105) en ensayos clínicos. La seguridad de voriconazol también se evaluó en otros 158 pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad en programas de uso compasivo. En general, el perfil de seguridad de voriconazol en la población pediátrica fue similar al de los adultos. No obstante, se observó una mayor tendencia de aumentos en la frecuencia de enzimas hepáticas, notificadas en ensayos clínicos en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos (14,2 % de transaminasas elevadas en los pacientes pediátricos frente al 5,3 % en los adultos). Los datos de la experiencia post-comercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas (especialmente eritema) en la población pediátrica en comparación con los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron voriconazol bajo uso compasivo, se notificaron las siguientes reacciones adversas (para las que no se excluye una posible relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), niveles aumentados de bilirrubina en sangre (1), elevación de enzimas hepáticas (1), erupción cutánea(1) y papiledema (1). Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de pancreatitis en pacientes pediátricos.

<u>Notificación de sospechas de reacciones adversas</u>
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

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

En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron una dosis de voriconazol por vía intravenosa hasta cinco veces mayor que la dosis recomendada. Se notificó una única reacción adversa de fotofobia, de 10 minutos de duración.

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar voriconazol y SBECD del organismo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C

PRESENTACIÓN:

Estuche con blísters de ALU/PVC que contienen 10, 30, 56 o 100 comprimidos recubiertos, los últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A, Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORACIÓN: LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos, Madrid - España

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.-

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

- LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos, Madrid- España
- CELNOVA ARGENTINA S.A , Talcahuano 461/63, Villa Martelli, Buenos Aires- Argentina

Lote: Vencimiento:

Fecha de última revisión: Junio 2015

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

anmat
Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

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.-

Proyecto de Prospecto

VORINOVA

VORICONAZOL 200 mg

Polvo para Solución para Perfusión

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Española

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de VORINOVA 200 mg contiene:

Voriconazol	200 mg
Hidroxipropilbetadex	3200 mg
Cloruro de sodio	90 mg

INDICACIONES

Voriconazol es un medicamento antifúngico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de dos o más años de edad, para:

Tratamiento de aspergilosis invasiva.

Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.

Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol.

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

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

Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

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.-

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción
Voriconazol es un agente antifúngico triazólico. El mecanismo de acción principal del voriconazol es la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediado por el citocromo P-450 fúngico, que constituye un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroles se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de voriconazol. Voriconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que para los sistemas enzimáticos del citocromo P-450 de varios mamíferos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica
En 10 ensayos terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima en cada sujeto en los ensayos 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 ensayos terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima y la eficacia de voriconazol y 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 estudiado los ajustes de dosis en los ensayos de profilaxis.

Eficacia clínica y seguridad
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 *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes.

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*, *Madurella*

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.-

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 aislados clínicos 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.

Puntos de corte

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 anti infeccioso 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* y *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 CMIs 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 CMI 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 CMI (mg/L)**	
	=S (Sensible)	**>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 spp.*[4]	Evidencia insuficiente	

[1] Las cepas con valores de CMI 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*.

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 datos *in vitro* mostraron un ligero incremento de la resistencia de *C. glabrata* a voriconazol.
[3] En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. krusei* fue similar a *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, como solo hubo 9 casos disponibles para el análisis EUCAST, la evidencia 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 en la supervivencia de voriconazol frente a anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda en un ensayo abierto, randomizado, multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. Voriconazol se administró por vía intravenosa con una dosis de carga de 6mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguido de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas durante 7 días como mínimo. A continuación, la terapia se podía cambiar a una formulación oral a dosis de 200 mg cada 12 horas. La duración media de la terapia intravenosa de voriconazol fue de 10 días (rango 2 - 85 días). Tras la terapia intravenosa, la duración media de la terapia oral de voriconazol fue de 76 días (rango 2 - 232 días).

Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, y de las 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 comparador. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior de forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparador y se demostró un beneficio estadística y clínicamente significativo a favor de voriconazol tanto en lo relativo al tiempo hasta el fallecimiento o hasta el abandono debido a la toxicidad.

Este ensayo confirmó hallazgos de un ensayo anterior prospectivo, que obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo para un mal pronóstico, incluyendo enfermedad de injerto contra huésped, y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad cercana al 100%).

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

Candidemia en pacientes no neutropénicos
La eficacia de voriconazol comparada con el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol en el tratamiento primario de candidemia fue demostrada en un ensayo abierto y comparativo. Trescientos setenta pacientes no neutropénicos (mayores de 12 años de edad) con candidemia documentada fueron incluidos en el ensayo, de los cuales 248 fueron tratados con voriconazol. Nueve sujetos en el grupo de voriconazol y 5 en el grupo de anfotericina B seguido de fluconazol tuvieron también diagnóstico micológico confirmado de infección en tejidos profundos. Fueron excluidos de este ensayo los pacientes con insuficiencia renal. La duración media del tratamiento

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.-

fue de 15 días en ambos brazos de tratamiento. En el análisis primario, la respuesta favorable, tal cual fue evaluada por el Comité de
Revisión de Datos (CRD) ciego a la medicación del ensayo, se definió como resolución/mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de la infección con erradicación de *Candida* de la sangre y tejidos profundos 12 semanas después de la finalización del tratamiento (EOT). Los pacientes que no fueron evaluados 12 semanas después del EOT se contabilizaron como fallos. En este análisis se encontró una respuesta favorable en el 41% de los pacientes en ambos brazos de tratamiento.

En un análisis secundario, que utilizó las evaluaciones del CRD para el último tiempo de medida evaluable (EOT, o 2, 6, o 12 semanas después del EOT) voriconazol y el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol mostraron una tasa de respuesta favorable del 65% y del 71% respectivamente.
La evaluación por parte del investigador del resultado favorable para cada uno de esos tiempos de evaluación se muestra en la siguiente tabla:

Tiempo de evaluación	**Voriconazol (N=248)**	**Anfotericina B→fluconazol (N=122)**
EOT	**178 (72%)**	**88 (72%)**
2 semanas después del EOT	**125 (50%)**	**62 (51%)**
6 semanas después del EOT	**104 (42%)**	**55 (45%)**
12 semanas después del EOT	**105 (42%)**	**51 (42%)**

Infecciones refractarias graves por *Candida*
El ensayo incluyó a 55 pacientes con infecciones sistémicas refractarias graves por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas) en las que el tratamiento antifúngico previo, en particular con fluconazol, fue ineficaz. Se observaron resultados favorables en 24 pacientes (15 respuestas completas y 9 respuestas parciales). En especies no *albicans* resistentes a 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; en 2 de ellos el resultado fue favorable.

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.-

La mayoría de los pacientes que recibían el 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 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 en condiciones mielosupresoras. La profilaxis con el fármaco del estudio se inició inmediatamente después del TCMH: 224 pacientes recibieron voriconazol y 241 recibieron itraconazol. 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 el grupo de análisis por intención de tratar.

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 el día 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4 % (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Resultado satisfactorio el 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 hasta el día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desarrollo de IFI probada o probable hasta el día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desarrollo de IFI probada o probable hasta el día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
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 el día 180 y la variable principal del estudio (resultado satisfactorio el día 180) para pacientes con LMA y regímenes en condiciones mielosupresoras, respectivamente.

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.-

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 el 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%)**
Resultado satisfactorio el 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% obtenido tras el ajuste para la aleatorización

La profilaxis secundaria de IFI: eficacia 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. La variable principal del estudio fue la tasa de aparición de IFI probada o probable durante el primer año tras el TCMH. El grupo por intención de tratar estaba compuesto por 40 pacientes con IFI previa, incluyendo: 31 con aspergilosis, 5 con candidiasis y 4 con otro tipo de IFI. La mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 95,5 días en el grupo de análisis por intención de tratar.

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 el día 180 fue del 80,0% (32/40) y a un año, del 70,0% (28/40).

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.

Población pediátrica
Cincuenta y tres pacientes pediátricos de 2 a <18 años de edad fueron tratados con voriconazol en dos ensayos clínicos prospectivos, abiertos, no comparativos, multicéntricos. En uno de los estudios se incluyó a 31 pacientes con aspergilosis invasiva (AI) posible, probada o probable, 14 de los cuales

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.-

tenían AI probada o probable y fueron incluidos en los análisis de la eficacia por intención de tratar. El segundo estudio incluyó a 22 pacientes con candidiasis invasiva, como candidemia (CIC) y candidiasis esofágica (CE) que precisó tratamiento primario o de rescate, 17 de los cuales fueron incluidos en los análisis de la eficacia por intención de tratar. En los pacientes con AI las tasas generales de respuesta global a las 6 semanas fueron del 64,3% (9/14), la tasa de respuesta global fue del 40% (2/5) en los pacientes de 2 a <12 años de edad y del 77,8% (7/9) en los pacientes de 12 a <18 años de edad. En los pacientes con CIC la tasa de respuesta global en el momento del EOT fue del 85,7% (6/7) y en los pacientes con CE la tasa de respuesta global en el momento del EOT fue del 70% (7/10). La tasa general de respuesta (CIC y CE combinadas) fue del 88,9% (8/9) en los pacientes de 2 a <12 años de edad y del 62,5% (5/8) en los pacientes de 12 a <18 años de edad.

Ensayo clínico acerca del efecto sobre el intervalo QTc

Se realizó un ensayo a dosis única, 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 800, 1.200 y 1.600 mg de voriconazol, se obtuvieron unos incrementos máximos medios ajustados frente 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 nivel basal. En ningún individuo se registró un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica.

Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

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

La farmacocinética de voriconazol es no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Al aumentar la dosis se obtienen incrementos de la exposición superiores a los proporcionales. Se estima, como media, que el incremento de la dosis por vía oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día se traduce en una exposición 2,5 veces mayor (AUC_t). La dosis oral de mantenimiento de 200 mg (100 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 3 mg/kg. Una dosis de 300 mg (150 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 4 mg/kg. Cuando se administran las dosis de carga recomendadas, por vía intravenosa u oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas próximas al equilibrio estacionario en las primeras 24 horas de administración. Cuando no se administra la dosis de carga, se produce acumulación con dosis múltiples, dos veces al día, alcanzándose las concentraciones plasmáticas de voriconazol del equilibrio estacionario en el Día 6 en la mayoría de los sujetos.

Absorción

Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en 1-2 horas tras la administración. La biodisponibilidad absoluta de voriconazol tras la administración oral se calcula que es del 96%.

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

Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas la C_{max} y el AUC_t se reducen en un 34% y 24%, respectivamente. La absorción de voriconazol no se ve afectada por los cambios del pH gástrico.

Distribución
Se calcula que el volumen de distribución de voriconazol en el equilibrio estacionario es de 4,6 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 mostraron concentraciones detectables de voriconazol en todos ellos.

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

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

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

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

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

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

Sexo
En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C_{max} y el AUC_t en las mujeres sanas jóvenes fueron un 83% y un 113% superiores, respectivamente, con respecto a los varones sanos

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.-

jóvenes (18-45 años). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas del C_{max} y el AUC_t entre los varones pacientes de edad avanzada sanos y las mujeres pacientes de edad avanzada sanas (= 65 años).

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

Pacientes de edad avanzada

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

En los ensayos terapéuticos, no se realizó ajuste de dosis según la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada fue similar y, por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver *Posología y Forma de Administración*).

Niños

La dosis recomendada en niños y en pacientes adolescentes se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad y de 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos de 12 a < 17 años de edad. En 3 estudios pediátricos farmacocinéticos se evaluaron dosis múltiples intravenosas de 3, 4, 6,7 y 8 mg/kg dos veces al día y dosis múltiples orales (utilizando el polvo para suspensión oral) de 4 mg/kg, 6 mg/kg y 200 mg dos veces al día. En un estudio farmacocinético en adolescentes se evaluaron dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día en el día 1, seguida de una dosis intravenosa de 4 mg/kg dos veces al día y 300 mg de comprimidos orales dos veces al día. Se observó una mayor variabilidad interindividual en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y de la adulta indicó que la exposición total esperada (AUC_t) en niños tras la administración de una dosis de carga de 9 mg/kg por vía intravenosa era comparable a la obtenida en adultos tras la administración de una dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa. Las exposiciones totales esperadas en niños tras las dosis de mantenimiento intravenosas de 4 y 8 mg/kg dos veces al día fueron comparables a las observadas en adultos tras la administración de 3 y 4 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, respectivamente. La exposición total esperada en niños tras una dosis oral de mantenimiento de 9 mg/kg (máximo de 350 mg) dos veces al día fue comparable a la de adultos tras la administración de 200 mg por vía oral dos veces al día. Una dosis intravenosa de 8 mg/kg producirá una exposición dos veces mayor que la obtenida con una dosis oral de 9 mg/kg.

La mayor dosis intravenosa de mantenimiento en pacientes pediátricos comparado con la de adultos refleja la mayor capacidad de eliminación en pacientes pediátricos debido al mayor tamaño del hígado en relación a la masa corporal. La biodisponibilidad oral podría, sin embargo, estar

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.-

limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.
Las exposiciones de voriconazol en la mayoría de los pacientes adolescentes fueron comparables a la de los adultos en tratamiento con los mismos regímenes posológicos. Sin embargo, se observó una menor exposición en algunos adolescentes jóvenes con bajo peso corporal en comparación con los adultos. Es probable que estos sujetos pudieran metabolizar voriconazol de forma más parecida a como lo hacen los niños que a la de los adultos. En base al análisis farmacocinético poblacional, los adolescentes de 12 a 14 años de edad con un peso de menos de 50 kg deberían recibir las dosis de niños (ver *Posología y Forma de Administración*).

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

Insuficiencia hepática
Tras una dosis oral única (200 mg), el AUC fue un 233% mayor 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 AUC 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 Forma de Administración* y *Advertencias y Precauciones especiales de empleo).*

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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 datos preclínicos sobre el vehículo de la formulación intravenosa, la sulfobutiléter betaciclodextrina sódica (SBECD), indicaron que los principales efectos fueron vacuolización del epitelio del tracto urinario y 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver *Advertencias y Precauciones especiales de empleo).*

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

Existen otras presentaciones en el mercado en forma de comprimidos recubiertos con película de 200 mg.

Tratamiento

Adultos

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de voriconazol intravenoso u oral para alcanzar concentraciones plasmáticas el día 1 cercanas al equilibrio estacionario. 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.

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.-

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 dílas (6 meses) es necesario realizar una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo (ver *Advertencias y Precauciones especiales de empleo* y *Propiedades farmacodinámicas*).

Ajuste de la dosis (adultos)
Si un paciente no puede tolerar el tratamiento intravenoso con 4 mg/kg dos veces al día, se reducirá la dosis a 3 mg/kg dos veces al día.

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).

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

Niños (de 2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con bajo peso corporal (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.

El régimen de dosis recomendado es el siguiente:

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

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

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

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.

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.-

Ajuste de la dosis (niños [de 2 a < 12 años] y adolescentes jóvenes con bajo peso corporal [de 12 a 14 años y < 50 kg])
Si la respuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, la dosis intravenosa debería incrementarse 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 Farmacocinéticas*).

Profilaxis en adultos y niños
La profilaxis se debe iniciar la 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 inmunopresión. Únicamente puede prolongarse hasta 180 días tras el trasplante en caso de inmunosupresión persistente o enfermedad de injerto contra huésped (EicH) (ver *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 beneficio-riesgo (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y *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 acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. Si aparecen acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y *Reacciones Adversas*).

Ajustes de la dosis en caso de administración concomitante
Se puede administrar concomitantemente rifabutina o fenitoína con voriconazol 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 empleo* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).*

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 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 empleo* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).*

Pacientes de edad avanzada
No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), se produce acumulación del excipiente de la forma intravenosa, SBECD. 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 monitorizados en estos pacientes y, si se incrementaran, se deberá considerar el cambio al tratamiento con voriconazol por vía oral (ver *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 excipiente de la forma intravenosa, SBECD, es hemodializado con un aclaramiento de 55 ml/min.

Insuficiencia hepática
Se recomienda utilizar las pautas normales de dosis de carga, pero reducir a la mitad la dosis de mantenimiento en los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Child Pugh A y B) en tratamiento con voriconazol (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

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

Los datos sobre la seguridad de voriconazol en pacientes con pruebas de función hepática anormales (aspartato transaminasa [AST], alanino transaminasa [ALT], fosfatasa alcalina [FA] o bilirrubina total > 5 veces el límite superior de la normalidad) son limitados.

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de voriconazol en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones *Reacciones Adversas* y *Propiedades Farmacodinámicas*; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

<u>Forma de administración</u>

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

Este medicamento precisa ser reconstituido y diluido (ver la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*) antes de la administración en perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de bolus.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos al inicio de este prospecto.

La administración concomitante con sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, 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 interacción*).

La administración concomitante 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 interacción*).

La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de 400 mg una vez al día de efavirenz o superiores está contraindicada, ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol en voluntarios sanos en este rango de dosis. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*, para dosis más bajas ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

La administración concomitante con dosis altas de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día), ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*, para dosis más bajas ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

La administración concomitante con alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

La administración concomitante con 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 interacción*).

El uso concomitante con la hierba de San Juan o hipérico (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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.-

de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustancias que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

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

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante que se sabe que prolonga el intervalo 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 (ver a continuación y la sección *Contraindicaciones*).

Tabla de interacciones

En la siguiente tabla se enumeran las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos ("QD" significa una vez al día, "BID" dos veces al día como, "TID" tres veces al día y "ND" no determinado). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la tasa media geométrica, estando dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción bidireccional. AUC_t, AUC_t y $AUC_{0-\infty}$ 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]		
		El uso de dosis estándar de

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	C_{max} efavirenz ↑ 38% AUC_t efavirenz ↑ 44% C_{max} voriconazol ↓ 61% AUC_t voriconazol ↓ 77%	voriconazol con efavirenz, dosis de 400 mg QD o superiores) está **contraindicado** (ver *Contraindicaciones*)
Efavirenz 300 mg QD, administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID	Comparado con efavirenz 600 mg QD, C_{max} efavirenz ↔ AUC_t efavirenz ↑ 17% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑ 23% AUC_t voriconazol ↓ 7%	Voriconazol puede ser administrado concomitantemente con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 400 mg BID y la dosis de efavirenz se reduce a 300 mg QD. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz (ver *Posología y forma de administración* y *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).
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*]		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 forma de administración*). Se recomienda monitorizar
300 mg QD	C_{max} voriconazol ↓ 69% AUC_t voriconazol ↓ 78%	
300 mg QD (administrado concomitantemente con 350 mg de voriconazol BID)*	Comparado con 200 mg BID de voriconazol, C_{max} voriconazol ↓ 4% AUC_t voriconazol ↓ 32%	
300 mg QD (administrado concomitantemente con 400 mg de voriconazol BID)*	C_{max} rifabutina ↑ 195% AUC_t rifabutina ↑ 331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑ 104% AUC_t voriconazol ↑ 87%	

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**
		estrechamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina concomitantemente con voriconazol.
Rifampicina (600 mg QD) [*inductor potente del CYP450*]	C_{max} voriconazol ↓ 93% AUC_t 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 AUCt ritonavir ↔ C_{max} voriconazol ↓ 66% AUC_t 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% AUC_t ritonavir ↓ 13% C_{max} voriconazol ↓ 24% AUC_t 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, AUC0-8 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 (ver

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**
		Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Fluconazol (200 mg QD) [*inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4*]	C_{max} voriconazol ↑ 57% AUC_t voriconazol ↑ 79% C_{max} fluconazol ND AUC_t fluconazol ND	No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.
Fenitoína [*sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450*]		Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y fenitoína, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles plasmáticos de fenitoína. Fenitoína puede administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg IV BID, o de 200 mg a 400 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver *Posología y forma de administración*).
300 mg QD	C_{max} voriconazol ↓ 49% AUC_t voriconazol ↓ 69%	
300 mg QD (administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID)*	C_{max} fenitoína ↑ 67% AUC_t fenitoína ↑ 81% Comparado a voriconazol 200 mg BID, C_{max} voriconazol ↑ 34% AUC_t voriconazol ↑39%	
Anticoagulantes		Se recomienda monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación, y se debe ajustar la dosis del anticoagulante conveniente mente.
Warfarina (dosis única de 30 mg, administrada concomitantemente con 300 mg BID de voriconazol) [*sustrato del CYP2C9*]	El incremento máximo del tiempo de protrombina fue aproximadamente del orden de dos veces.	
Otras cumarinas orales (p.ej., fenprocumon, acenocumarol)*[sustratos del CYP2C9 yCYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas pudiendo provocar un	

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**
	incremento del tiempo de protrombina.	
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.
Inmunosupresores [*sustratos del CYP3A4*]		
Sirolimus (dosis única de 2 mg)	En un estudio independiente publicado, C_{max} sirolimus ↑ 6,6 veces $AUC_{0-\infty}$ 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% AUC_t 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 monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina. Se han asociado niveles elevados de ciclosporina con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol se deben monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario.
Tacrolimus (0.1 mg/kg en dosis única)	C_{max} tacrolimus ↑ 117% AUC_t 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 monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de

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 con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol, se deben monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus e incrementar la dosis tanto como sea necesario.
Opiáceos de acción prolongada [*sustratos del CYP3A4*]		Se debe considerar una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. hidrocodona). Puede ser necesario monitorizar frecuentemente las reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Oxicodona (dosis única de 10 mg)	En un estudio independiente, C_{max} oxicodona ↑ 1,7 veces $AUC_{0-\infty}$ oxicodona ↑ 3,6 veces	
Metadona (32-100 mg QD) [*sustrato del CYP3A4*]	C_{max} R-metadona (activa) ↑ 31% AUC_t R-metadona (activa) ↑ 47% C_{max} S-metadona ↑ 65% AUC_t S-metadona ↑ 103%	Se recomienda monitorizar 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*]		Se recomienda monitorizar las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con los AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis de los AINEs.
Ibuprofeno (dosis única de 400 mg)	C_{max} S-Ibuprofeno ↑ 20% $AUC_{0-\infty}$ S-Ibuprofeno ↑ 100%	
Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	C_{max} diclofenaco ↑ 114% $AUC_{0-\infty}$ diclofenaco ↑ 78%	
Omeprazol (40 mg QD)* [*Inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4*]	C_{max} omeprazol ↑ 116% AUC_t omeprazol ↑ 280% C_{max} voriconazol ↑ 15% AUC_t voriconazol ↑ 41% Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 también podrían ser inhibidos por voriconazol y producir concentraciones	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

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**
	plasmáticas incrementadas de estos medicamentos.	omeprazol a la mitad.
Anticonceptivos orales* [*sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19*] Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	C_{max} etinilestradiol ↑ 36% AUC_t etinilestradiol ↑ 61% C_{max} noretisterona ↑ 15% AUC_t noretisterona ↑ 53% C_{max} voriconazol ↑ 14% AUC_t voriconazol ↑ 46%	Se recomienda monitorizar las reacciones adversas relacionadas con los anticonceptivos orales, además de los de voriconazol.
Opiáceos de acción corta [*sustratos del CYP3A4*]		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 monitorizar frecuentemente en busca de síntomas de depresión respiratoria y de otras reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Alfentanilo (dosis única de 20 µg/kg, con naloxona de forma concomitante)	En un estudio independiente publicado, $AUC_{0-\infty}$ alfentanilo ↑ 6 veces	
Fentanilo (dosis única de 5 µg /kg)	En un estudio independiente publicado, $AUC_{0-\infty}$ fentanilo ↑ 1,34 veces	
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 monitorizar 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 *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.	Monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores de la	No se ha estudiado clínicamente.	Monitorizar

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**
Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINNs) (p.ej., delavirdina, nevirapina)* [*sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450*]	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.	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% AUC_t voriconazol ↑ 23%	No se precisa ajuste de dosis
Digoxina (0.25 mg QD) [*sustrato de gp-P*]	C_{max} digoxina ↔ AUC_t digoxina ↔	No se precisa ajuste de dosis
Indinavir (800 mg TID) [*inhibidor y sustrato del CYP3A4*]	C_{max} indinavir ↔ AUC_t indinavir ↔ C_{max} voriconazol ↔ AUC_t voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis
Antibióticos macrólidos		No se precisa ajuste de dosis
Eritromicina (1 g BID) [*inhibidor del CYP3A4*]	C_{max} y AUC_t voriconazol ↔	
Azitromicina (500 mg QD)	C_{max} y AUC_t voriconazol ↔ Se desconoce el efecto de voriconazol sobre eritromicina o azitromicina.	
Ácido micofenólico (dosis única de 1 g) [*sustrato de UDP-glucuronil transferasa*]	C_{max} ácido micofenólico ↔ AUC_t ácido micofenólico ↔	No se precisa ajuste de dosis
Prednisolona (dosis única de 60 mg) [*sustrato CYP3A4*]	C_{max} prednisolona ↑ 11% $AUC_{0-\infty}$ prednisolona ↑ 34%	No se precisa ajuste de dosis
Ranitidina (150 mg BID) [*incremente el pH gástrico*]	C_{max} y AUCt voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipersensibilidad

Se recomienda tener precaución al prescribir voriconazol a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos (ver también *Reacciones Adversas*).

Duración del tratamiento

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.-

La duración del tratamiento con la formulación intravenosa no debe ser superior a 6 meses (ver *Datos Preclínicos sobre Seguridad*).

Cardiovascular

Se ha asociado prolongación del intervalo QTc con voriconazol. Raramente se han comunicado casos de *torsades de pointes* en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de haber sido tratados con quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatía, hipocaliemia y medicaciones concomitantes, que pueden haber contribuido a la aparición de estos asos. Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas tales como:

- Prolongación del intervalo QTc adquirida o congénita
- Cardiomiopatía, en particular con insuficiencia cardíaca asociada
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas
- Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QTc. Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deben monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver *Posología y forma de administración*). Se ha llevado a cabo un ensayo en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QTc del tratamiento con voriconazol a dosis únicas hasta cuatro veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión, predominantemente enrojecimiento y nauseas, se han notificado durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol. Dependiendo de la gravedad de los síntomas, se debe considerar detener el tratamiento (ver *Reacciones Adversas*).

Toxicidad hepática

En los ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluso letalidad). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Ha habido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La insuficiencia hepática generalmente era reversible tras la suspensión del tratamiento (ver *Reacciones Adversas*).

Monitorización de la función hepática

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes que estén recibiendo voriconazol por si se produjera toxicidad hepática. El control clínico deberá incluir la evaluación analítica de la función hepática (en concreto de AST y ALT) al inicio del tratamiento con voriconazol y, al menos, una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento. La duración del tratamiento deberá ser lo más breve posible; no obstante, si basándose en la evaluación del balance beneficio-riesgo, el tratamiento se prolongase (ver *Posología y forma de administración*), la frecuencia del control

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.-

clínico puede reducirse a 1 vez al mes siempre que no se produzcan cambios en las pruebas de función hepática.

Si se produjera una elevación considerable en las pruebas de función hepática, deberá suspenderse el tratamiento con voriconazol, a menos que la valoración médica del balance beneficio-riesgo del tratamiento para el paciente justifique la prolongación de su uso.

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

Reacciones adversas visuales
Se han notificado casos de reacciones adversas visuales prolongados, incluida visión borrosa, neuritis óptica y papiledema (ver *Reacciones Adversas*).

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

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

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

Reacciones adversas dermatológicas
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), que pueden ser potencialmente mortales o mortales con el uso de voriconazol. Si un paciente presenta una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente, y si las lesiones progresan, debe suspenderse el tratamiento con voriconazol.

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

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

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 casos de carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel en pacientes, algunos de los cuales habían comunicado anteriormente reacciones fototóxicas. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe considerar la retirada del tratamiento con voriconazol tras una valoración multidisciplinar y se debe remitir al paciente a un dermatólogo. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos. Se debe realizar una evaluación dermatológica de manera sistemática y regular, siempre que se continúe el tratamiento con voriconazol a pesar de la aparición de lesiones relacionadas con la fototoxicidad, para permitir una detección y gestión temprana de las lesiones premalignas. Se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol en caso de identificarse lesiones cutáneas premalignas o carcinoma de células escamosas.

En pacientes trasplantados se han notificado casos de periostitis no infecciosa con niveles elevados de fosfatasa alcalina y fluoruro. Si un paciente desarrolla dolor esquelético y existen hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, la suspensión del tratamiento con voriconazol debe considerarse tras la valoración multidisciplinar.

Población pediátrica
No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años (ver también *Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas*). Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Se observó una mayor frecuencia del aumento de las enzimas hepáticas en la población pediátrica (ver *Reacciones Adversas*). Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

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

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

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

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

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

horas (ver *Posología y forma de administración, Contraindicaciones* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración*).

Rifabutina (inductor potente del CYP450)
Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de la rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración*).

Ritonavir (inductor potente del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4)
Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver *Contraindicaciones* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración*).

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

Metadona (sustrato del CYP3A4)
Se recomienda una monitorización frecuente de las reacciones adversas y de la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración*).

Opiáceos de acción corta (sustratos del CYP3A4)
Se debe valorar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y de otros opiáceos de acción corta con estructura similar a alfentanilo y metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo sufentanilo) cuando se administren de forma concomitante con voriconazol (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración*). Dado que la semivida de eliminación de alfentanilo se cuadruplica cuando éste se administra conjuntamente con voriconazol, y que en un estudio independiente publicado se evidenció un incremento de la AUC $0\text{-}\infty$ de fentanilo, puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos (incluido un período más largo de monitorización de la función respiratoria).

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

Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)

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.-

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

Contenido en sodio
Este medicamento contiene 3,86 mmol (88,74 mg) de sodio por frasco ampolla, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

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

Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce el posible riesgo para humanos.

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

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

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

Fertilidad
En un estudio con animales, no se han demostrado alteraciones en la fertilidad de ratas macho y hembra (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El 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 perfil de seguridad de voriconazol en adultos se basa en una base de datos de seguridad compuesta por más de 2000 sujetos (de ellos, 1.603 pacientes adultos en ensayos clínicos terapéuticos) y otros 270 adultos 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 notificadas más frecuentemente fueron alteración visual, pirexia, erupción cutánea, vómitos, nauseas, diarrea, cefalea, edema periférico, prueba anormal de función hepática, dificultad respiratoria y dolor abdominal.

Generalmente la gravedad de estas reacciones adversas fue de leve a moderada. No se observaron diferencias significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo.

Tabla de reacciones adversas

Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la tabla siguiente, se enumeran todas las reacciones adversas con una relación causal con el tratamiento y sus categorías de frecuencia en 1.873 adultos incluidos en estudios terepéuticos (1.603) y de profilaxis (270) enumeradas según el sistema de clasificación de órganos.

Las categorías de frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000); No conocidas (no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas notificadas en sujetos tratados con voriconazol

Sistema de clasificación de órganos	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Sinusitis
Poco frecuentes	Colitis pseudomembranosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
No conocidas	Carcinoma de células escamosas*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Agranulocitosis[1], pancitopenia, trombocitopenia[2], leucopenia, anemia
Poco Frecuentes	Insuficiencia de médula ósea, linfadenopatía, eosinofilia
Raras	Coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco Frecuentes	Hipersensibilidad
Raras	Reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos	
Poco Frecuentes	Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo
Raras	Hipertiroidismo

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	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Edema periférico
Frecuentes	Hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, alucinación, ansiedad, insomnio, agitación, estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	
Muy Frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Convulsión, síncope, temblor, hipertonía[3], parestesia, somnolencia, mareo
Poco Frecuentes	Edema cerebral, encefalopatía[4], trastorno extrapiramidal[5], neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia
Raras	Encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barre, nistagmo
Trastornos oculares	
Muy Frecuentes	Alteración visual[6]
Frecuentes	Hemorragia retiniana
Poco Frecuentes	Trastorno del nervio óptico[7], papiledema[8], crisis oculogira, diplopía, escleritis, blefaritis
Raras	Atrofia óptica, opacidad corneal
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Hipoacusia, vértigo, acúfenos
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia
Muy Frecuentes	Fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, taquicardia supraventricular
Raras	*Torsades de pointes*, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama, arritmia nodal
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, flebitis
Poco frecuentes	Tromboflebitis, linfangitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Dificultad respiratoria[9]
Frecuentes	Síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy Frecuentes	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas
Frecuentes	Queilitis, dispepsia, estreñimiento, gingivitis
Poco Frecuentes	Peritonitis, pancreatitis, lengua hinchada, duodenitis, gastroenteritis, glositis
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Prueba anormal de función hepática
Frecuentes	Ictericia, ictericia colestática, hepatitis[10]
Poco Frecuentes	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy Frecuentes	Erupción cutánea
Frecuentes	Dermatitis exfoliativa, alopecia, erupción maculopapular, prurito, eritema
Poco Frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson, fototoxicidad, purpura, urticaria, dermatitis

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	Reacciones adversas
	alérgica, erupción papular, erupción macular, eczema
Raras	Necrolisis epidérmica tóxica, angioedema, pseudoporfíria, eritema multiforme, psoriasis, erupción medicamentosa, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
No conocidas	Lupus eritematoso cutáneo*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor de espalda
Poco Frecuentes	Artritis
No conocidas	Periostitis*
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Insuficiencia renal aguda, hematuria
Poco Frecuentes	Necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy Frecuentes	Pirexia
Frecuentes	Dolor torácico, edema de cara[11], astenia, escalofrío
Poco frecuentes	Reacción en el lugar de perfusión, enfermedad de tipo gripal
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Creatinina elevada en sangre
Poco Frecuentes	Urea elevada en sangre, colesterol elevado en sangre

*RA identificada después de comercialización.
[1] Incluye neutropenia febril y neutropenia.
[2] Incluye púrpura trombocitopénica inmune.
[3] Incluye rigidez de nuca y tetania.
[4] Incluye encefalopatía hipoxico-isquémica y encefalopatía metabólica.
[5] Incluye acatisia y parkinsonismo.
[6] Ver el párrafo "Alteraciones visuales" de la sección *Reacciones Adversas*.
[7] Se ha notificado neuritis óptica prolongada tras la comercialización. Ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*.
[8] Ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*
[9] Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
[10] Incluye lesión hepática inducida por medicamentos, hepatitis tóxica, lesión traumática hepatocelular y la hepatotoxicidad.
[11] Incluye edema periorbital, edema de labio y edema de la boca.

Descripción de algunas reacciones adversas

Alteraciones visuales

En los ensayos clínicos fueron muy frecuentes las alteraciones visuales (como visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, ceguera para los colores, cianopsia, trastorno del ojo, halo visual, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual disminuida, claridad visual, defecto del campo visual, células flotantes en el vítreo y xantopsia) con voriconazol. Estas alteraciones visuales fueron transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hubo evidencias de atenuación con la administración repetida de voriconazol. Las alteraciones 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.

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

Se han notificado acontecimientos adversos visuales prolongados después de la comercialización (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Reacciones dermatológicas
Las reacciones dermatológicas fueron frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) durante el tratamiento con voriconazol, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (poco frecuente), necrolisis tóxica epidérmica (NET) (rara), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (rara) y eritema multiforme (rara) (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser monitorizado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con voriconazol si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, especialmente durante tratamientos prolongados (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Ha habido notificaciones de carcinoma de células escamosas en la piel en pacientes tratados con voriconazol durante largos períodos de tiempo; no se ha establecido el mecanismo (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Pruebas de función hepática
En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global del aumento de transaminasas > 3 x LSN (que no constituían necesariamente un acontecimiento adverso) fue del 18,0 % (319/1.768) en adultos y del 25,8 % (73/283) en los sujetos pediátricos que recibieron voriconazol para los usos terapéutico y profiláctico agrupados. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. En la mayoría de los casos se resolvieron durante el tratamiento con o sin ajuste de dosis, siendo necesaria, en algunos casos, la suspensión del tratamiento.

En pacientes con otros trastornos subyacentes graves se ha asociado voriconazol a casos de toxicidad hepática grave, incluyendo ictericia, hepatitis y fallo hepático letales (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Reacciones relacionadas con la perfusión
Durante la perfusión de la presentación intravenosa de voriconazol en individuos sanos, han tenido lugar reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, desmayo, náuseas, prurito y erupción. Los síntomas

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.-

aparecían inmediatamente tras el inicio de la perfusión (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

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

Población pediátrica
Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 288 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad (169) y de 12 a < 18 años de edad (119) que recibieron voriconazol para uso profiláctico (183) y uso terapéutico (105) en ensayos clínicos. La seguridad de voriconazol también se evaluó en otros 158 pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad en programas de uso compasivo. En general, el perfil de seguridad de voriconazol en la población pediátrica fue similar al de los adultos. No obstante, se observó una mayor tendencia de aumentos en la frecuencia de enzimas hepáticas, notificadas en ensayos clínicos en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos (14,2 % de transaminasas elevadas en los pacientes pediátricos frente al 5,3 % en los adultos). Los datos de la experiencia post-comercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas (especialmente eritema) en la población pediátrica en comparación con los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron voriconazol bajo uso compasivo, se notificaron las siguientes reacciones adversas (para las que no se excluye una posible relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), niveles aumentados de bilirrubina en sangre (1), elevación de enzimas hepáticas (1), erupción cutánea(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 las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIS

En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron una dosis de voriconazol por vía intravenosa hasta cinco veces mayor que la dosis recomendada. Se notificó una única reacción adversa de fotofobia, de 10 minutos de duración.

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min. El excipiente intravenoso, SBECD, es hemodializado con un aclaramiento de 55 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar voriconazol y SBECD del organismo.

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.-

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Incompatibilidades

No debe perfundirse voriconazol por la misma vía o cánula simultáneamente con otros medicamentos de administración intravenosa. Se debe revisar la bolsa para comprobar que la perfusión haya finalizado. Cuando la perfusión de voriconazol se haya completado, la vía o cánula puede usarse para la administración de otros medicamentos intravenosos.

Hemoderivados y perfusión de soluciones concentradas de electrolitos:
Antes del inicio del tratamiento con voriconazol se deberán corregir las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver *Posología y forma de administración* y *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). No debe administrarse voriconazol simultáneamente con ningún hemoderivado ni con una perfusión de soluciones concentradas de electrolitos, incluso aunque las dos perfusiones se realicen por vías/cánulas separadas.

Nutrición Parenteral Total:
La Nutrición Parenteral Total (NPT) no necesita interrumpirse cuando se prescribe con voriconazol, pero debe perfundirse en una vía o cánula separada. Si la NPT se perfunde a través de un catéter multilumen, necesita administrarse utilizando un puerto diferente al utilizado para voriconazol.
Voriconazol no debe ser diluido en soluciones de perfusión de bicarbonato de sodio al 4,2%.
En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otras concentraciones.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

CONSERVACION

Conservar por debajo de 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación hasta su utilización, son responsabilidad del usuario, que debe mantenerlo a 2-8°C (en heladera) durante un periodo 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.

PRESENTACIÓN:

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.-

Frasco ampolla vidrio (I) con tapón elastomérico y precinto aluminio.

Tamaños de envase: 1 frasco ampolla de 20 ml. Cada frasco ampolla contiene 200 mg de voriconazol.

Tras la reconstitución, cada ml contiene 10 mg de voriconazol. Una vez reconstituido se requiere otra dilución antes de su administración.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

El polvo se reconstituye con 19 ml de agua para preparaciones inyectables o con 19 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente que contiene 10 mg/ml de voriconazol. Desechar el frasco ampolla de este medicamento si el vacío no permite introducir el disolvente 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 o de cloruro de sodio para perfusión (9mg/ml [0,9%]). Esta especialidad es para un único uso y cualquier resto de solución no utilizada debe ser desechada, debiéndose utilizar únicamente soluciones transparentes sin partículas.

Para la administración, se añade el volumen requerido del concentrado reconstituido a una solución de perfusión compatible (ver más adelante) para obtener una solución final de voriconazol que contenga entre 0,5 a 5 mg/ml.

La solución concentrada reconstituida puede diluirse con:

Solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)
Perfusión intravenosa de lactato de sodio compuesto
Sueros con glucosa al 5% y solución de Ringer lactato para inyección intravenosa
Suero glucosado al 5% con cloruro de sodio al 0,45% para inyección intravenosa
Suero glucosado al 5% para inyección intravenosa
Suero glucosado al 5% con 20mEq de cloruro potásico para inyección intravenosa
Suero con cloruro de sodio al 0,45% para inyección intravenosa
Suero glucosado al 5% con cloruro de sodio al 0,9% para inyección intravenosa

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

Volúmenes requeridos de VORINOVA concentrado 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volumen de VORINOVA 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)

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.-

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)	-	-

Encontrará información adicional para los profesionales médicos o sanitarios al final del prospecto.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A, Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORACIÓN: LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos (Madrid) - España

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

- LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos (Madrid) - España
- CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63, Villa Martelli, Buenos Aires, Argentina

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.-

Lote: Vencimiento:

Fecha de última revisión: Febrero 2019

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

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.-

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

(BLISTER ALU/PVC)

VORINOVA

VORICONAZOL 200 mg

Comprimido recubierto

Lote: Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

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.-

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

(FRASCO AMPOLLA)

VORINOVA

VORICONAZOL 200 mg

Polvo para Solución para Perfusión

Lote: Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

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.-

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

(ESTUCHE - BLISTERS)

VORINOVA

VORICONAZOL 200 mg

Comprimido recubierto

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Española

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco comprimido recubierto de VORINOVA 200 mg contiene:

Voriconazol	200 mg
Lactosa monohidrato	250 mg
Croscarmelosa Sódica	30 mg
Estearato de Magnesio	3 mg
Hipromelosa	7,5 mg
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	7,5 mg
Macrogol 6000	2,5 mg
Talco	2,5 mg
Povidona K29/32	30 mg
Almidón pregelatinizado	84 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C

Presentación: Estuche con blísters de ALU/PVC que contienen 10, 30, 56 o 100 comprimidos recubiertos, los últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO: CELNOVA ARGENTINA S.A, Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

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.-

ELABORACIÓN: LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos, Madrid - España

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

- LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos, Madrid- España
- CELNOVA ARGENTINA S.A , Talcahuano 461/63, Villa Martelli, Buenos Aires- Argentina

Lote: Vencimiento:

Fecha de última revisión: Junio 2015

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

anmat
Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

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.-

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

VORINOVA

VORICONAZOL 200 mg

Polvo para Solución para Perfusión

Venta Bajo Receta Archivada | Industria Española

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de VORINOVA 200 mg contiene:

Voriconazol	200 mg
Hidroxipropilbetadex	3200 mg
Cloruro de sodio	90 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar por debajo de 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación hasta su utilización, son responsabilidad del usuario, que debe mantenerlo a 2-8°C (en heladera) durante un periodo 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.

Presentación: Frasco ampolla vidrio (I) con tapón elastomérico y precinto aluminio.
1 frasco ampolla de 20 ml. Cada frasco ampolla contiene 200 mg de voriconazol.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A, Talcahuano 461/63.

Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

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.-

ELABORACIÓN: LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760

Tres Cantos (Madrid) - España

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

- LABORATORIOS NORMON, S.A. – Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos (Madrid) - España
- CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63, Villa Martelli, Buenos Aires, Argentina

Lote: Vencimiento:

Fecha de última revisión: Febrero 2019

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

anmat
Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

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

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

14 de noviembre de 2019

DISPOSICIÓN N° 9160

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

CERTIFICADO N° 59098

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2001-000089-19-5

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
VORICONAZOL 200 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	658684
VORICONAZOL 200 mg - POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	658697

SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

anmat

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

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 12 DE NOVIEMBRE DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 9160

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

CERTIFICADO N° 59098

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: CELNOVA ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 7467

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VORINOVA

Nombre Genérico (IFA/s): VORICONAZOL

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
VORICONAZOL 200 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 250 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 30 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 29-32 30 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 84 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 7,5 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO E 171 7,5 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 2,5 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,5 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLÍSTER POR 10 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: ESTUCHES CONTENIENDO 10,30,56 O 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLISTER, EL ÚLTIMO DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 10, 30, 56, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

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 -

Código ATC: J02AC03

Acción terapéutica: Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Voriconazol es un medicamento antifúngico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de dos o más años de edad, para: Tratamiento de aspergilosis invasiva. Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos. Tratamiento de infecciones invasivas graves por Candida (incluyendo C. krusei) resistentes a fluconazol. Tratamiento de infecciones fúngicas graves por Scedosporium spp. y Fusarium spp. Voriconazol se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas que impliquen una posible amenaza para la vida. Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS NORMON, S.A.	RONDA DE VALDECARRIZO, 6 - 28760, TRES CANTOS, MADRID - ESPAÑA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS NORMON, S.A.	RONDA DE VALDECARRIZO, 6 - 28760, TRES CANTOS, MADRID - ESPAÑA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

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 -

CELNOVA ARGENTINA S.A.	TALCAHUANO 461/63	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS NORMON, S.A.	RONDA DE VALDECARRIZO, 6 - 28760, TRES CANTOS, MADRID - ESPAÑA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	398/2018	TALCAHUANO 461	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

Nombre comercial: VORINOVA

Nombre Genérico (IFA/s): VORICONAZOL

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
VORICONAZOL 200 mg

Excipiente (s)
CLORURO DE SODIO 90 mg HIDROXIPROPILBETADEX 3200 mg

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y

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 -

PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO POLVO LIOFILIZADO CONTENIENDO 200 MG DE VORICONAZOL

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 20 ML CONTENIENDO 200 MG DE VORICONAZOL

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 18 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Forma de conservación, desde: 2º C - 8º C Hasta: 8º C

Otras condiciones de conservación: DESDE UN PUNTO DE VISTA MICROBIOLÓGICO, EL PRODUCTO DEBE UTILIZARSE INMEDIATAMENTE UNA VEZ RECONSTITUIDO. SI NO SE UTILIZA INMEDIATAMENTE, EL TIEMPO Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN HASTA SU UTILIZACIÓN, SON RESPONSABILIDAD DEL USUARIO, QUE DEBE MANTENERLO A 2-8°C (EN HELADERA) DURANTE UN PERIODO 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.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J02AC03

Acción terapéutica: Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Voriconazol es un medicamento antifúngico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de dos o más años de edad, para: Tratamiento de aspergilosis invasiva. Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos. Tratamiento de infecciones invasivas graves por Candida

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.

(incluyendo C. krusei) resistentes a fluconazol. Tratamiento de infecciones fúngicas graves por Scedosporium spp. y Fusarium spp. Voriconazol se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas que impliquen una posible amenaza para la vida. Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS NORMON, S.A.	RONDA DE VALDECARRIZO, 6 - 28760 TRES CANTOS, MADRID- ESPAÑA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS NORMON, S.A.	RONDA DE VALDECARRIZO, 6 - 28760 TRES CANTOS, MADRID- ESPAÑA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A.	TALCAHUANO 461/63	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS NORMON, S.A.	RONDA DE VALDECARRIZO, 6 - 28760 TRES CANTOS, MADRID- ESPAÑA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

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 -

CELNOVA ARGENTINA S.A	398/2018	TALCAHUANO 461	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) añosa partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000089-19-5

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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 -