



## República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

### Disposición

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-82243202-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-82243202-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada VORICONAZOL PHARMAVIAL / VORICONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, VORICONAZOL 200 mg; aprobado por Certificado N° 59.339.

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

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

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

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

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VORICONAZOL PHARMAVIAL / VORICONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, VORICONAZOL 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-148336197-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario: IF-2023-148335808-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2023-148335981-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.339, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2023-82243202-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

### **VORICONAZOL PHARMAVIAL VORICONAZOL 200 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable.

Venta bajo receta.

Industria Argentina.

#### **COMPOSICIÓN:**

Cada frasco ampolla contiene:

Voriconazol 200 mg.

Excipientes: Éter sulfobutílico de  $\beta$ -ciclodextrina sódica (ESBCD) 3200 mg.

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

#### **ACCION TERAPEUTICA:**

Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos. (Código ATC: J02A C03).

#### **INDICACIONES:**

El Voriconazol es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro con las indicaciones siguiente:

- Tratamiento de aspergilosis invasiva.
- Candidemia en pacientes no neutropénicos y en las siguientes infecciones por Cándida: Infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas (ver Características farmacológicas, Microbiología y Experiencia clínica).
- Tratamiento de infecciones fúngicas graves causadas por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.

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

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

#### **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS**

##### **Farmacodinamia:**

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

Microbiología: Se ha demostrado eficacia clínica, definida como respuesta completa o parcial frente a *Aspergillus* spp., incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; Cándida 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), incluyendo casos aislados producidos por *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoli*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., incluyendo *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon* spp., incluyendo infecciones por *T. beigelii*.

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

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

Deben obtenerse muestras para cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio relevantes (serología, histopatología) antes de comenzar el tratamiento, con el fin de aislar e identificar el microorganismo causal. Puede instaurarse el tratamiento antes de disponer del resultado de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio pero, una vez que se disponga de estos resultados, el tratamiento antiinfeccioso debe ajustarse de acuerdo con ellos.

Las especies que están implicadas más frecuentemente en infecciones humanas incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. frusei*, todas ellas especies que normalmente muestran concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) menores de 1 mg/l para Voriconazol.

Sin embargo, la actividad in vitro de Voriconazol frente a especies de *Cándida* no es uniforme. Específicamente, para *C. glabrata*, las CIMs de Voriconazol para aislarlos resistentes a fluconazol son proporcionalmente más altas que las correspondientes a las de aislados sensibles a fluconazol. Por lo tanto, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar la especie de *Cándida*. Si se dispone del test de sensibilidad antifúngico, la CIM resultante debe interpretarse utilizando los criterios de los puntos de corte establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Susceptibilidad a Antimicrobianos (EUCAST).

#### Puntos de corte EUCAST

Especies de <i>Cándida</i>	Punto de corte CIM (mg / ml)	
	≤ S (Susceptible)	> R (Resistente)
<i>Cándida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Cándida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Cándida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Cándida glabrata</i> <sup>2</sup>	Evidencia insuficiente	
<i>Cándida krusei</i> <sup>3</sup>	Evidencia insuficiente	
Otras <i>Cándida</i> sp. <sup>4</sup>	Evidencia insuficiente	

<sup>1</sup> Las cepas con valores de CIM superiores al punto de corte Sensibilidad (S) son raras, o no se han notificado todavía. Debe repetirse la identificación y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana de cada aislado, y si se confirma el resultado debe remitirse el aislado a un laboratorio de referencia.

<sup>2</sup> 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*. Sin embargo, esta respuesta reducida no se correlaciona con las CIMs elevadas.

<sup>3</sup> 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*.

<sup>4</sup> 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 aspegilosis de mal pronóstico:*

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

al inicio del tratamiento) en el 53 % de los pacientes tratados con Voriconazol frente al 31 % en pacientes tratados con el fármaco comparativo. La tasa de supervivencia con Voriconazol en el día 84 fue superior en forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparativo y se demostró un beneficio estadística y clínicamente significativo a favor de Voriconazol, tanto con relación al tiempo hasta el fallecimiento como al momento de abandono debido a la toxicidad.

Este estudio confirmó hallazgos de un estudio anterior, diseñado prospectivamente en donde se obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo de mala evolución, incluyendo enfermedad injerto contra huésped y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad de casi el 100%).

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

Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por *Cándida* en tejidos profundos:

Se comparó Voriconazol con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol en un estudio abierto y comparativo realizado en pacientes no neutropénicos con candidemia asociada a los signos clínicos de infección. Los pacientes fueron randomizados en una relación 2:1 a grupos que recibieron Voriconazol (n=283) o el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (n=139). Los pacientes fueron tratados con la droga de estudio randomizada durante una mediana de 15 días. En la evaluación de eficacia, la mayoría de los casos de candidemia fue causada por *C. albicans* (46%), seguida por *C. tropicalis* (19%), *C. parapsilosis* (17%), *C. labrata* (15%) y *C. krusei* (1%).

Un comité de revisión de datos (DRC) independiente, cegado para el tratamiento de estudio, revisó los datos micológicos y clínicos obtenidos a partir de este estudio y produjo una evaluación de la respuesta para cada paciente. Para una respuesta exitosa se requiere que el paciente presente todas las condiciones que se describen a continuación: remisión por mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de infección, cultivos de sangre con resultado negativo para *Cándida*, áreas de tejido profundo infectado con resultado negativo para *Cándida* o remisión de todos los signos de infección sin terapia antifúngica sistémica distinta de la droga del estudio. El análisis primario, que incluyó los éxitos evaluados por el DRC en un momento determinado (12 semanas después de la Finalización del tratamiento [FT]), demostró que Voriconazol fue comparable con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (índices de respuesta del 41% y 41%, respectivamente) para el tratamiento de la candidemia. Los pacientes que por cualquier motivo no fueron evaluados durante 12 semanas, fueron considerados fracasos del tratamiento.

En la siguiente tabla se presentan los índices generales de éxito micológico y clínico del estudio, por especie de *Cándida*:

Índices generales de éxito confirmados desde la FT hasta el momento del seguimiento de 12 semanas, por patógeno basal <sup>a, b</sup>

Patógeno basal	Éxito clínico y micológico (%)	
	Voriconazol	Anfotericina B → Fluconazol
<i>Cándida albicans</i>	46 / 107 (43%)	30 / 63 (48%)
<i>Cándida tropicalis</i>	17 / 53 (32%)	1 / 16 (6%)
<i>Cándida parapsilosis</i>	24 / 45 (53%)	10 / 19 (53%)
<i>Cándida glabrata</i>	12 / 36 (33%)	7 / 21 (33%)
<i>Cándida krusei</i>	1/4	0/1

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

En un análisis secundario, que incluyó la evaluación del DRC en cualquier momento (FT, o 2, 6 o 12 semanas después de la FT), los índices respuesta fueron del 65 % para Voriconazol y del 71 % para el régimen de anfotericina B seguidos por fluconazol.

En dos estudios (estudio no comparativo realizado en pacientes con infecciones fúngicas invasivas que presentaron resistencia o intolerancia a otros agentes antifúngicos), se evaluó Voriconazol en 35 pacientes con infecciones por *Cándida* en el tejido profundo. Se observó

una respuesta favorable en 4 de 7 pacientes con infecciones intraabdominales, 5 de 6 pacientes con infecciones en la pared de la vejiga y el riñón, 3 de 3 pacientes con infección de heridas o abscesos en tejido profundo, 1 de 2 pacientes con infecciones del espacio pleural / neumonía, 2 a 4 pacientes con lesiones cutáneas, 1 de 1 de paciente con infección mixta intraabdominal y pulmonar, 1 de 2 pacientes con flebitis supurativa, 1 de 3 pacientes con infección hepatoesplénica, 1 de 5 pacientes con osteomielitis, 0 de 1 con infección hepática y 0 de 1 con infección del nódulo linfático cervical.

#### Infecciones refractarias graves por *Cándida*:

El estudio incluyó a 55 pacientes con infecciones sistemáticas refractarias graves por *Cándida* (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 respuesta parciales). En especies no albicans resistentes al fluconazol se observó un resultado favorable en 3/3 en el caso de infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y en 6/8 en el caso de infecciones por *C. glabrata* (5 respuestas completas, 1 respuesta parcial). Los datos de eficacia clínica estaban apoyados por datos limitados de sensibilidad.

#### Infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*:

Se ha demostrado que Voriconazol es eficaz frente a los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes:

*Scedosporium* spp.: Se observó una respuesta favorable a Voriconazol en 16 (6 respuestas completas, 10 respuestas parciales) de 28 pacientes con infecciones por *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de 7 pacientes con infección por *S. prolificans*. Además, se observó una respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un microorganismo incluyendo *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp.: El tratamiento con Voriconazol tuvo éxito en 7 (3 respuestas completas, 4 respuestas parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaron infecciones oculares, 1 sinusal y 3 diseminadas. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis padecían una infección por varios microorganismos y en 2 de ellos el resultado fue favorable.

La mayoría de los pacientes que recibían tratamiento con Voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente habían sido intolerantes o refractarios a tratamientos antifúngicos previos.

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

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

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

Variables del estudio	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferencia en las proporciones o intervalo de confianza (IC) del 95 %	Valor de P
Resultado satisfactorio al día 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Resultado satisfactorio al día 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completados al menos 100 días de profilaxis con el fármaco del estudio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,015
Supervivencia al día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desarrollo de IFI probada o probable al día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desarrollo de IFI probada o probable al día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desarrollo de IFI probada o probable mientras tomaban el fármaco del estudio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

\* Variable principal del estudio.

\*\* Diferencia de proporciones, IC del 95% y valores de P obtenidos tras el ajuste para la aleatorización.

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

#### LMA

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

\* Variable principal del estudio.

\*\* Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5%.

\*\*\* Diferencia de proporciones, IC del 95% obtenidos tras el ajuste para la aleatorización.

#### Tratamientos de acondicionamiento mielosupresor

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

\* Variable principal del estudio.

\*\* Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5%.

\*\*\* Diferencia de proporciones, IC del 95% obtenidos tras el ajuste para la aleatorización.

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

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

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

#### Duración del tratamiento:

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

#### Experiencia en pacientes pediátricos:

61 niños de entre 9 meses y 15 años de edad con infecciones fúngicas invasivas demostradas o probables recibieron tratamiento con Voriconazol. Esta población incluyó 34 pacientes entre 2 y 12 años de edad y 20 pacientes de 12 a 15 años de edad.

La mayoría (57/61) habían recibido tratamientos antifúngicos previos que habían fracasado. En los estudios terapéuticos se incluyeron 5 pacientes de entre 12 y 13 años, y el resto de los pacientes recibieron Voriconazol en los programas de uso compasivo. Las enfermedades subyacentes de estos pacientes fueron neoplasias hematológicas (27 pacientes) y enfermedad granulomatosa crónica (14 pacientes). La infección fúngica tratada con más frecuencia fue la aspergilosis (43/61; 70%).

#### Estudios clínicos sobre el intervalo QTc:

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

#### **Farmacocinética:**

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.

Absorción: El Voriconazol administrado por vía endovenosa tiene el 100 % de biodisponibilidad.

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.

#### Metabolismo:

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

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de Voriconazol es alta.

Los estudios in vivo 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 ( $AUC_{\tau}$ ) 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.

#### Poblaciones especiales

##### *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 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 ( $\geq 65$  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 ( $\geq 65$  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 ( $\geq 65$  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.

##### *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, 6mg/kg y 200 mg dos veces al día. En un estudio farmacocinético en adolescentes se evaluaron dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día en el día 1, seguida de una dosis intravenosa de 4 mg/kg dos veces al día y 300 mg de comprimidos orales dos veces al día. Se observó una

mayor variabilidad interindividual en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

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

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

#### *Insuficiencia renal:*

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (niveles de creatinina sérica > 2,5 mg/dl), se produce acumulación del excipiente intravenoso, ESBCD. Ver Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones.

#### *Insuficiencia hepática:*

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

En un estudio con dosis múltiples administradas por vía oral, el AUC 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).

## **POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO**

El Voriconazol debe ser reconstituido y diluido (ver Instrucciones de Uso y Manipulación) antes de la administración en perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de bolo. Se recomienda administrar el Voriconazol a una velocidad de perfusión máxima de 3mg/Kg/hora durante 1 a 2 horas.

Antes del inicio y durante el tratamiento con Voriconazol se deberán monitorear y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver Advertencias y Precauciones, cardiovascular).

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

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

### **Utilización en adultos:**

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

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

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

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

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

Para el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por *Cándida* en tejido profundo, el régimen posológico recomendado es una dosis de ataque de 6 mg/Kg administrada cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguida por una dosis de mantenimiento de 3-4 mg/Kg administrada cada 12 horas.

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

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

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

### **Duración del tratamiento:**

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible en función de la respuesta clínica y micológica del paciente. En caso de tratamientos prolongados con Voriconazol que superen los 180 días (6 meses) es necesario realizar una cuidadosa evaluación del balance riesgo-beneficio. Ver Advertencia y Precauciones, Efectos Adversos y Propiedades Farmacológicas, Farmacodinamia, Duración del tratamiento.

### **Ajuste de la dosis (adultos):**

Si un paciente no puede tolerar el tratamiento intravenoso con 4 mg / Kg cada 12 horas, se reducirá la dosis a 3 mg / Kg cada 12 horas.

### **Utilización en geriatría:**

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

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

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

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml / minuto. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas no elimina una cantidad suficiente de Voriconazol como para justificar un ajuste de la dosis.

El vehículo de la forma intravenosa, ESBCD, es hemodializado con un clearance de 55 ml / minuto.

#### **Utilización en pacientes con insuficiencia hepática:**

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

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

Existen datos limitados acerca de la seguridad del Voriconazol en pacientes con pruebas de función hepática anormales (aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT), fosfatasa alcalina (AP), o bilirrubina total > 5 veces el límite superior de lo normal).

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

#### **Utilización en niños (de 2 a < 12 años) y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo (de 12 a 14 años y < 50 Kg):**

El Voriconazol está indicado en niños para los siguientes tratamientos:

- Aspergilosis invasiva.
- Infecciones fúngicas graves causadas por *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp.
- Candidemia en pacientes no neutropénicos y en las siguientes infecciones por *Cándida*: Infecciones cutáneas generalizadas e infecciones abdominales, renales, de la pared de la vejiga y de heridas.

El Voriconazol no está recomendado para el uso en pacientes pediátricos menores de 2 años debido a que la información de seguridad y eficacia es insuficiente (ver Reacciones Adversas y Farmacodinamia).

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

	Vía intravenosa*
Dosis de carga (primeras 24 horas)	No se recomienda dosis de carga.
Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)	7 mg/Kg dos veces al día.

\*Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 82 pacientes inmunocomprometidos de 2 a < 12 años de edad.

Si los pacientes pediátricos no toleran una dosis intravenosa de 7 mg/Kg dos veces por día, puede considerarse una reducción de dosis de 7 mg/kg a 4 mg/Kg dos veces por día en base al análisis farmacocinético poblacional y a la experiencia clínica previa. Esto origina una exposición equivalente a 3 mg/Kg dos veces al día en adultos (ver Utilización en adultos).

#### **Adolescentes (12 a 14 años de edad con un peso corporal $\geq$ 50 Kg y de 15 a 17 años de edad con independencia del peso corporal):**

El Voriconazol debe dosificarse como en los adultos.

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 Farmacocinética.

#### **Profilaxis en adultos y niños:**

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

### *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 Propiedades Farmacológicas, Farmacodinamia.

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.

### *Ajuste de la dosis en caso de administración concomitante*

Se puede administrar de forma concomitante fenitoína con Voriconazol si la dosis de mantenimiento de Voriconazol se incrementa de 200 mg a 400 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg).

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).

Se puede administrar, de forma conjunta, efavirenz con Voriconazol si la dosis de mantenimiento de Voriconazol se aumenta a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se reduce al 50%, es decir, a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con Voriconazol se interrumpa, se debe restablecer la dosis inicial de efavirenz.

Ver Advertencias, Precauciones e Interacciones).

### **Incompatibilidades:**

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

### **Productos hematológicos e infusión de soluciones concentradas de electrolitos:**

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

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

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

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

No se debe mezclar este producto con ningún otro exceptuados los mencionados (ver Instrucciones de uso y manipulación).

### **Instrucciones de uso y manipulación:**

El polvo se reconstituye con 19 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente conteniendo 10 mg/ml de Voriconazol. Desechar el frasco ampolla de Voriconazol si el vacío no permite que el

disolvente entre en forma espontánea dentro del frasco ampolla. Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para asegurar la dispensación de la cantidad exacta (19,0 ml) de agua para preparaciones inyectables. Esta especialidad es para un único uso y cualquier solución no utilizada debe ser desechada debiéndose utilizar únicamente soluciones transparentes sin partículas.

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

Volúmenes requeridos de Voriconazol concentrado 10 mg / ml:

Peso corporal (Kg)	Volumen de Voriconazol concentrado (10 mg/ml) requerido para:			
	Dosis de 3 mg/Kg (número de viales)	Dosis de 5 mg/Kg (número de viales)	Dosis de 6 mg/Kg (número de viales)	Dosis de 7 mg/Kg (número de viales)
10	-----	4,0 ml (1)	-----	7,0 ml (1)
15	-----	6,0 ml (1)	-----	10,5 ml (1)
20	-----	8,0 ml (1)	-----	14,0 ml (1)
25	-----	10,0 ml (1)	-----	17,5 ml (1)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	21,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	24,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	28,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	31,5 ml (2)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	35,0 ml (2)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	-----
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	-----
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	-----
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)	-----

Voriconazol se presenta como un liofilizado estéril, sin conservantes, de dosis única. Por lo tanto, por razones de seguridad microbiológica, la solución reconstituida debe ser administrada inmediatamente. Se ha demostrado estabilidad química y física por un máximo de 24 hs conservado de 2°C-8°C (heladera) cuando su reconstitución y dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución reconstituida puede diluirse con:

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

Solución Ringer lactato para infusión intravenosa.

Solución de glucosa al 5% y Ringer lactato para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% con Cloruro de sodio al 0,45% para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% para infusión intravenosa.

Solución glucosada al 5% con 20 mEq de Cloruro de potasio para infusión intravenosa.

Solución de Cloruro de sodio al 0,45% para infusión intravenosa.

Solución de glucosa al 5% con cloruro de sodio al 0,9% para infusión intravenosa.

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

**CONTRAINDICACIONES**

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

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

Ver Interacciones.

Está contraindicada la administración concomitante de Voriconazol con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de Voriconazol de forma significativa. Ver Interacciones.

La administración concomitante de dosis estándar de Voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg o superiores una vez al día está contraindicada, ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de Voriconazol en voluntarios sanos en este rango de dosis. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (ver Advertencias, Precauciones e Interacciones).

Está contraindicada la administración concomitante de alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo. Ver Interacciones.

Está contraindicada la administración concomitante de Voriconazol y sirolimus, ya que es probable que Voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa. Ver Interacciones.

Está contraindicada la administración concomitante de Voriconazol con altas dosis de ritonavir (400 mg o más, dos veces al día) porque el ritonavir disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de Voriconazol a esta dosis, en sujetos sanos (Ver Interacciones, Advertencia y Precauciones).

Está contraindicado el uso concomitante de Voriconazol con la hierba de San Juan (Ver Interacciones).

## **ADVERTENCIAS**

**Hipersensibilidad:** Se recomienda tener precaución al prescribir Voriconazol a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos. Ver Reacciones adversas.

**Duración del tratamiento:** La duración del tratamiento con la formulación intravenosa no debería exceder los 6 meses (Ver Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la fertilidad). Cardiovascular. Se ha asociado prolongación del intervalo QTc con algunos azoles, incluyendo Voriconazol. Raramente, se han reportado casos de torsada de pointes en pacientes que recibían Voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de tratamiento con quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, hipopotasemia y medicación concomitante que podría haber contribuido a la aparición de estos casos. Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas tales como:

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

Antes del inicio y durante el tratamiento con Voriconazol se deberán monitorear y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia e hipocalcemia (ver Posología y Modo de administración). Se ha realizado un estudio en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QTc del tratamiento con Voriconazol a dosis únicas de hasta 4 veces la dosis habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral con potencial clínicamente relevante de 500 msec (Ver Propiedades farmacológicas).

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

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

**Eventos adversos visuales:** Ha habido reportes de eventos adversos visuales prolongados, que incluyen visión borrosa, neuritis óptica y papiledema (ver Reacciones adversas).

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

Eventos adversos dermatológicos: Durante el tratamiento con Voriconazol, algunos pacientes han presentado excepcionalmente reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson. 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 se advierta a todos los pacientes, incluyendo niños, que eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento y que utilicen medidas tales como ropa protectora y pantallas solares con alto factor de protección solar (SPF).

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 riesgo-beneficio y, por lo tanto, los médicos deben considerar la necesidad de limitar la exposición a Voriconazol (ver Posología y Modo de administración y Propiedades farmacológicas, Farmacodinamia). Se han comunicado los siguientes eventos adversos graves en relación con el tratamiento con Voriconazol a largo plazo.

Se han comunicado casos de carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel en pacientes, algunos de los cuales habían reportado reacciones de fototoxicidad previas. De ocurrir una reacción fototóxica, debe buscarse un asesoramiento multidisciplinario y el paciente debe derivarse a un dermatólogo. Debe considerarse además la suspensión de Voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos. Se debe realizar una evaluación dermatológica en forma sistémica y periódica, cuando se descontinúe Voriconazol a pesar de la aparición de las lesiones relacionadas con la fototoxicidad, para permitir una detección temprana y manejo de las lesiones premalignas. Voriconazol se debe suspender si se detectan lesiones cutáneas premalignas o carcinoma de células escamosas.

En los pacientes trasplantados, se han comunicado casos de periostitis no infecciosa con niveles altos de fluoruro y fosfatasa alcalina. Si el paciente presenta dolor esquelético y hallazgos radiológicos congruentes con la periostitis, debe considerarse la suspensión de Voriconazol tras asesorarse con un grupo multidisciplinario.

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

Opiáceos de acción corta (sustrato de CYP3A4): Cuando se coadministra con Voriconazol, se debe considerar una reducción en la dosis de alfentanil, fentanilo y otros opiáceos de corta duración similares en estructura al alfentanil y a los metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo el sulfentanil) (ver Interacciones). Dado que la vida media de eliminación de alfentanilo se cuadruplica cuando éste se administra conjuntamente con Voriconazol, y que en un estudio independiente publicado se evidenció un incremento del AUC<sub>0-∞</sub> de fentanilo, puede ser necesario un monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a opiáceos (incluido un período más largo de monitoreo de la función respiratoria).

Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4): Debería considerarse una reducción de la dosis de oxycodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo hidrocodona) cuando se administran concomitantemente con Voriconazol. Puede ser necesario el monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a opiáceos (ver Interacciones).

Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La administración concomitante de Voriconazol oral y fluconazol puede resultar en un incremento significativo de la C<sub>max</sub> y del AUC<sub>t</sub> de Voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido que reducción de dosis y/o frecuencia de Voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorear los eventos adversos asociados a Voriconazol cuando se administra Voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol (ver Interacciones).

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450): Se recomienda monitorear cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con Voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de Voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver Interacciones).

Rifabutina (inductor potente del CYP450): Se recomienda monitorear cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los eventos adversos a rifabutina (por ejemplo: uveítis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con Voriconazol. Debe evitarse el

uso concomitante de Voriconazol y rifabutin a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver Interacciones).

**Metadona** (sustrato del CYP3A4): Se recomienda un monitoreo frecuente de los eventos adversos y la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con Voriconazol, puesto que se incrementan los niveles metadona tras la coadministración de Voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (ver Interacciones).

**Ritonavir** (potente inductor de la CYP450; inhibidor y sustrato de la CYP3A4): Debe evitarse la administración concomitante de Voriconazol y dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance riesgo-beneficio para el paciente justifique el uso de Voriconazol (ver Interacciones, para dosis más altas de ritonavir ver Contraindicaciones).

**Efavirenz** (inductor de la CYP450; inhibidor y sustrato de la CYP3A4): Cuando el Voriconazol es coadministrado con efavirenz, la dosis de Voriconazol debe ser aumentada a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe ser disminuida a 300 mg una vez al día (ver Posología y Modo de administración e Interacciones).

**Contenido de sodio:** cada frasco ampolla de Voriconazol contiene 217,6 mg de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes que estén recibiendo una dieta controlada en sodio.

## PRECAUCIONES

**Uso en 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. Se desconoce el posible riesgo en humanos.

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

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

**Uso en lactancia:** No se ha investigado la excreción de Voriconazol en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia al comienzo del tratamiento con Voriconazol.

**Uso en pediatría:** No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de 2 años. Ver Reacciones adversas y Farmacodinamia. Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Debería monitorearse la función hepática tanto en niños como en adultos. 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.

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

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

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

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

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

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:**

Estudios toxicológicos con dosis repetidas de Voriconazol indicaron que el hígado es el órgano diana de la toxicidad. La hepatotoxicidad ocurrió a exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, al igual que con otros fármacos

antifúngicos. En ratas, ratones y perros, Voriconazol indujo también cambios adrenales mínimos. Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico, no han revelado un riesgo especial para los humanos.

En estudios de reproducción, Voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos con exposiciones sistémicas equivalentes a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas expuestas a dosis más bajas que las terapéuticas en humanos, Voriconazol prolongó la duración de la gestación y del parto y originó distocia, con la consecuente mortalidad materna y menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están probablemente mediados por mecanismos específicos en cada especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros fármacos azólicos.

Los datos preclínicos sobre el vehículo de la formulación intravenosa, la sulfobutilétera betaciclodextrina sódica (SBECD), indicaron que los principales efectos fueron la vacuolización del epitelio del tracto urinario y la activación de los macrófagos en hígado y pulmones, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas. Como el resultado de la GPTM (prueba de maximización en cobaya para la detección de alérgenos por contacto), fue positivo, el médico debe tener en cuenta el potencial de hipersensibilidad a la formulación intravenosa. Los estudios estándar de genotoxicidad y los estudios de reproducción con el excipiente SBECD no revelaron la existencia de un riesgo especial para el hombre. No se realizaron estudios de carcinogenicidad con SBECD. Se ha demostrado que una impureza presente en el excipiente SBECD es un agente alquilante mutagénico, con evidencia de carcinogenicidad en roedores. Esta impureza debe ser considerada como una sustancia de potencial carcinogénico para el hombre. 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.

#### **Interacciones medicamentosas:**

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

Este apartado se refiere a los efectos de otros fármacos sobre Voriconazol, los efectos de Voriconazol sobre otros fármacos y los que ocurran en ambos sentidos. Las interacciones en los dos primeros casos se presentan en el siguiente orden: contraindicaciones, aquellas que precisen ajuste de dosis y un control clínico y/o biológico cuidadoso y finalmente, aquellas que no presenten interacción farmacocinética significativa pero que pueden ser de interés desde el punto de vista clínico en este campo terapéutico.

#### Efectos de otros medicamentos sobre Voriconazol:

Voriconazol se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de Voriconazol.

*Rifampicina* (inductor del CYP450): La administración de rifampicina (600 mg una vez al día) disminuyó la C<sub>max</sub> (concentración plasmática máxima) y el AUC<sub>t</sub> (área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo en un intervalo de dosis) de Voriconazol en un 93% y 96%, respectivamente. La administración concomitante de Voriconazol y rifampicina está contraindicada. Ver Contraindicaciones.

*Ritonavir* (potente inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): El efecto de la administración de Voriconazol oral (200 mg dos veces al día) junto con altas dosis (400 mg) y dosis bajas (100 mg) de ritonavir oral fue investigado en dos estudios separados realizados en voluntarios sanos. Las dosis altas de ritonavir (400 mg dos veces al día) disminuyeron la C<sub>max</sub> en estado estable y el AUC<sub>t</sub> de Voriconazol oral en un promedio de 66% y 82%, mientras que las dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) disminuyeron la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> del Voriconazol en un promedio de 24% y 39%, respectivamente. La administración de Voriconazol no tuvo un efecto significativo sobre la media de la C<sub>max</sub> y de la AUC<sub>t</sub> del ritonavir en el estudio realizado con la dosis alta, aunque se observó una disminución menor de la C<sub>max</sub> en estado estable y el AUC<sub>t</sub> del ritonavir con un promedio de 25% y 13%, respectivamente, en el estudio de interacción de dosis baja de ritonavir. En cada uno de los estudios de interacción del ritonavir se identificó un sujeto atípico con niveles elevados de Voriconazol. Está contraindicada la administración del Voriconazol junto con dosis altas de ritonavir (400 mg y más, dos veces al día). Debe evitarse la administración del Voriconazol

junto con dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que una evaluación del riesgo-beneficio del paciente justifique el uso de Voriconazol (ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones).

*Carbamazepina y fenobarbital* (potentes inductores del CYP450): Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina y fenobarbital disminuyan significativamente las concentraciones plasmáticas de Voriconazol. La administración de Voriconazol junto con carbamazepina y fenobarbital está contraindicada. Ver Contraindicaciones.

*Cimetidina* (inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico): La administración de cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó la C<sub>max</sub> y e AUC<sub>t</sub> de Voriconazol en un 18% y 23%, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis de Voriconazol.

*Antibióticos macrólidos*: La administración de eritromicina (inhibidor del CYP3A4, 1 g dos veces al día) y Azitromicina (500 mg una vez al día) no tuvo efectos significativos sobre la C<sub>max</sub> y e AUC<sub>t</sub> de Voriconazol.

*Hierba de San Juan* (inductor del CYP450; inductor de la gp-P): En un ensayo clínico en voluntarios sanos, se observó que la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) producía un corto efecto inhibitorio inicial, seguido de una inducción del metabolismo de Voriconazol. Después de 15 días de tratamiento con la hierba de San Juan (300 mg tres veces al día), los niveles plasmáticos tras una dosis única de 400 mg de Voriconazol disminuyeron en un 40-60%. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de Voriconazol con la hierba de San Juan (ver Contraindicaciones).

#### Efectos de Voriconazol sobre otros medicamentos:

Voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Por lo tanto, es posible que Voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

El Voriconazol debe ser administrado con precaución en los pacientes que estén recibiendo medicación concomitante que prolongue el intervalo QT. Cuando también exista la posibilidad de que el Voriconazol aumente los niveles plasmáticos de sustancias metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (por ejemplo, ciertos antihistamínicos, quinidina, cisapride, pimozida) está contraindicada la coadministración (ver debajo y Contraindicaciones).

*Terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida y quinidina* (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de Voriconazol con terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina está contraindicada, puesto que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede producir una prolongación del intervalo QTc y la aparición ocasional de torsadas de pointes. Ver Contraindicaciones.

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

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

*Ciclosporina* (sustrato del CYP3A4): En pacientes receptores de trasplante renal estabilizados, el tratamiento con Voriconazol aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> de ciclosporina al menos en un 13% y 70%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con Voriconazol en un paciente que ya recibe tratamiento con ciclosporina, se recomienda disminuir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorear cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina. Se han asociado niveles altos de ciclosporina con nefrotoxicidad. *Cuando se suspenda el tratamiento con Voriconazol, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y aumentarse la dosis según sea necesario.*

*Metadona* (sustrato del CYP3A4): La coadministración de Voriconazol (400 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 200 mg dos veces al día durante cuatro días) en sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento de metadona (32-100 mg una vez al día) aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de la R-metadona farmacológicamente activa un 31% y 47% respectivamente, mientras que la C<sub>max</sub> y el AUC del enantiómero S incrementaron en aproximadamente el 65% y 103%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de Voriconazol durante la administración concomitante de metadona resultaron comparables a los niveles de Voriconazol (datos históricos) en sujetos sanos sin ninguna medicación concomitante. Se recomienda un monitoreo frecuente durante la administración concomitante de las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con el aumento de las

concentraciones plasmáticas de metadona., incluyendo la prolongación del QT. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.

*Opiáceos de acción corta* (sustrato de CYP3A4): La administración en estado estable del Voriconazol oral, aumentó el AUCt de una dosis única de alfentanil 6 veces más. cuando se coadministran con Voriconazol, se debe considera la reducción de la dosis del alfentanil y otros opiáceos de acción corta similares en estructura al alfentanil y metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, fentanilo y sulfentanil).

*Fentanilo* (sustrato del CYP3A4): En un estudio independiente publicado, el uso concomitante de Voriconazol (400 mg cada 12 horas el día 1, seguido de 200 mg cada 12 horas el día 2) con una dosis única de fentanilo por vía intravenosa (5µg/Kg) resultó en un incremento de la AUC<sub>0→∞</sub> de fentanilo del orden de 1,34 veces (intervalo 1,12-1,60 veces). Cuando se administra Voriconazol con fentanilo, se recomienda realizar un monitoreo intenso y frecuente de los pacientes para depresión respiratoria y para otros eventos adversos asociados a fentanilo, y se debe reducir la dosis de fentanilo si es necesario.

*Opiáceos de acción prolongada* (sustrato del CYP3A4): En un estudio independiente publicado, la administración concomitante de dosis múltiples de Voriconazol oral (400 mg cada 12 horas el día 1, seguido de 5 dosis de 200 mg cada 12 horas los días 2 a 4) con una dosis oral de 10 mg de oxicodona el Día 3, resultó en un incremento de la Cmax media y del AUC 0→∞ de oxicodona del orden de 1,7 veces (intervalo 1,4 a 2,2 veces) y de 3,6 veces (intervalo 2,7 a 5,6 veces), respectivamente. La vida media de eliminación de oxicodona también se incrementó en 2,0 veces (intervalo 1,4 a 2,5 veces). Podría ser necesaria una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo hidrocodona) durante el tratamiento con Voriconazol para evitar efectos adversos relacionados con opiáceos. Se recomienda realizar un monitoreo intenso y frecuente de los eventos adversos asociados con oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por la vía del CYP3A4.

*Tacrolimus* (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la Cmax y el AUC, (área bajo 1 curva de concentración frente al tiempo hasta la última determinación cuantificable) de tacrolimus (0,1 mg / Kg en dosis única) en un 117 % y 221 %, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con Voriconazol en un paciente que ya recibe tacrolimus, se recomienda disminuir a la tercera parte la dosis original de tacrolimus y monitorear cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. Cuando se suspenda el tratamiento con Voriconazol, deben monitorearse cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus y aumentarse la dosis según sea necesario.

*Anticoagulantes orales:*

*Warfarina* (sustrato CYP2C9): La administración concomitante de Voriconazol (300 mg dos veces al día) con warfarina (30 mg en dosis única) aumentó el tiempo máximo de protrombina en un 93 %. Se recomienda controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina si se administran concomitantemente warfarina y Voriconazol.

*Otro anticoagulantes orales por ejemplo: fenprocumon, acenocumarol* (sustratos del CYP2C9, CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, Voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes tipo cumarínico y, por lo tanto, puede causar un incremento en el tiempo de protrombina. En pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarínico simultáneamente con Voriconazol deberá controlarse cuidadosamente el tiempo de protrombina a intervalos cortos y ajustar la dosis del anticoagulante de acuerdo a este.

*Sulfonilureas* (sustratos del CYP2C9): Aunque no se ha estudiado, Voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (por ejemplo: tolbutamida, glipizida y gliburida) y producir, por lo tanto, hipoglucemia. Durante la administración concomitante con estos fármacos se recomienda un control estrecho de la glucemia.

*Estatinas* (sustratos del CYP3A4): Aunque no se han estudiado clínicamente, se ha comprobado que Voriconazol inhibe el metabolismo de Lovastatina in vitro (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que Voriconazol aumente los niveles plasmáticos de las estatinas que se metabolizan por el CYP3A4. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de estatinas durante la administración concomitante. Se han asociado concentraciones elevadas de estatinas con rabdomiolisis.

*Benzodiazepinas* (sustratos del CYP3A4): Aunque no se han estudiado clínicamente, se ha observado que Voriconazol inhibe el metabolismo de midazolam in vitro (microsomas hepáticos). Por lo tanto, es probable que Voriconazol aumente los niveles plasmáticos de benzodiazepinas que sean metabolizadas por el CYP3A4 (midazolam y triazolam) y prolongue el efecto sedante. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de las benzodiazepinas durante la administración concomitante.

*Alcaloides de la Vinca* (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, Voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la Vinca (por ejemplo: Vincristina y Vinblastina) y producir neurotoxicidad.

*Prednisolona* (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la C<sub>max</sub> y el AUCt de prednisolona (dosis única de 60 mg) alrededor de un 11 % y 34 %, respectivamente. No se recomienda realizar ajuste de dosis.

*Digoxina* (transporte mediado por la p-glicoproteína): Voriconazol no tuvo ningún efecto significativo sobre la C<sub>max</sub> y el AUCt de digoxina (0,25 mg una vez al día).

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

*AINEs* (sustratos del CYP2C9): Voriconazol aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de ibuprofeno (dosis única de 400 mg) en un 20 % y en un 100 %, respectivamente. Voriconazol aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de diclofenac (dosis única de 50 mg) en un 114 % y un 78 %, respectivamente. Se recomienda monitorear los eventos adversos y la toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.

#### Interacciones bidireccionales:

*Fenitoína* (sustrato del CYP2C9 y potente inductor CYP450): Debe evitarse la administración concomitante con Voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

La administración de fenitoína (300 mg una vez al día) disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUCt de Voriconazol en un 49 % y 69 %, respectivamente. La administración de Voriconazol (400 mg dos veces al día, ver Posología y Modo de administración) aumentó la C<sub>max</sub> y el AUCt de fenitoína (300 mg una vez al día) alrededor de un 67 % y un 81 %, respectivamente. Se recomienda realizar un control cuidadoso de las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se administró junto con Voriconazol.

Se puede administrar fenitoína con Voriconazol si la dosis de mantenimiento de Voriconazol se aumenta a 5 mg / Kg por vía intravenosa dos veces al día o de 200 mg a 400 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg administrados por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 Kg). Ver Posología y Modo de administración.

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

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUCt de Voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día en un 69 % y un 78 %, respectivamente. Durante la administración concomitante con rifabutina, la C<sub>max</sub> y el AUCt de Voriconazol a la dosis de 350 mg dos veces al día fueron 96 % y un 68 % respecto a los niveles alcanzados cuando se administró solo a la dosis de 200 mg dos veces al día. La C<sub>max</sub> y el AUCt de Voriconazol a la dosis de 400 mg dos veces al día fueron un 104 % y un 87 % más altos, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos con la administración aislada de Voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día. Voriconazol a una dosis de 400 mg dos veces al día incrementó la C<sub>max</sub> y el AUCt de rifabutina en un 195 % y un 331 %, respectivamente.

Si la administración concomitante de rifabutina y Voriconazol está justificada, la dosis de mantenimiento de Voriconazol se puede incrementar a 5 mg / Kg por vía intravenosa, dos veces al día, o de 200 mg a 350 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral, dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 Kg) (ver Posología y Modo de administración). Se recomienda controlar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los eventos adversos a rifabutina (por ejemplo: uveitis) cuando se administra concomitantemente rifabutina con Voriconazol.

*Omeprazol* (inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4): La administración de Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la C<sub>max</sub> y el AUCt de Voriconazol en un 15 % y un 41 %, respectivamente. No se recomienda el ajuste de dosis de Voriconazol. La administración de Voriconazol aumentó la C<sub>max</sub> y el AUCt de omeprazol en un 116 % y 280 %, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con Voriconazol en pacientes que ya reciben omeprazol, se recomienda reducir a la mitad la dosis de omeprazol. Voriconazol también puede inhibir el metabolismo de otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19.

*Anticonceptivos orales*: La coadministración de Voriconazol con un anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 0,035 mg de etinilestradiol; una vez al día) en mujeres sanas provocó incrementos de la C<sub>max</sub> y AUCt del etinilestradiol (36 % y 61 %, respectivamente) y de la noretisterona (15 % y 53 %, respectivamente). La C<sub>max</sub> y AUCt del Voriconazol aumentaron en un 14 % y 46 %, respectivamente. Se espera que los niveles de Voriconazol vuelvan a los valores basales durante la semana en la que no se administra el anticonceptivo. Como la relación entre la noretisterona y etinilestradiol permaneció similar durante la interacción con

Voriconazol, su actividad de anticoncepción probablemente no estaría afectada. Aunque no se observó aumento de la incidencia de eventos adversos relacionados con la hormona durante el ensayo clínico de interacciones, los niveles más altos de estrógeno y Progestágeno podrían producir principalmente náuseas y alteraciones menstruales. No se han estudiado otros anticonceptivos orales que contengan dosis diferentes a la de 1 mg de noretisterona y 0,035 mg de etinilestradiol.

*Fluconazol* (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La administración concomitante de Voriconazol por vía oral (400 mg cada 12 horas durante el día 1, seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol oral (400 mg el día 1, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 sujetos varones sanos resultó en un incremento de la C<sub>max</sub> y AUC<sub>t</sub> de Voriconazol, en una media del 57 % (IC 90 %: 20 %; 107%) y 79 % (IC 90 %: 40 %; 128 %), respectivamente. No se ha establecido que reducción de dosis / frecuencia de Voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorear los eventos adversos asociados a Voriconazol cuando se utiliza Voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol.

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

La administración de Voriconazol no tuvo efectos significativos sobre la C<sub>max</sub> y AUC<sub>t</sub> de indinavir (800 mg tres veces al día).

*Efavirenz* (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido) (inhibidor del CYP450; sustrato e inhibidor del CYP3A4): Dosis de efavirenz de 400 mg una vez al día o superiores y dosis estándar de Voriconazol no deben ser coadministradas. Una vez alcanzado el estado estable en sujetos sanos (400 mg de efavirenz por vía oral una vez al día administrado concomitantemente con 200 mg de Voriconazol dos veces al día), efavirenz disminuyó la C<sub>max</sub> en estado estable y el AUC<sub>t</sub> de Voriconazol en un promedio de 61 % y 77 %, respectivamente. En el mismo estudio, Voriconazol, una vez alcanzado el estado estable en sujetos sanos aumentó la C<sub>max</sub> en estado estable y el AUC<sub>t</sub> de efavirenz en un promedio de 38 % y 44 %, respectivamente.

En un estudio independiente en voluntarios sano, con dosis de 300 mg de Voriconazol dos veces al día en combinación con dosis bajas de efavirenz (300 mg una vez al día) no se alcanzó una exposición suficiente a Voriconazol. Tras la administración de 400 mg de Voriconazol dos veces al día y 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día en voluntarios sanos, el AUC<sub>t</sub> de Voriconazol disminuyó en un 7 %, y la C<sub>max</sub> se incrementó en un 23 %, en comparación con los valores alcanzados cuando se administra 200 mg de Voriconazol dos veces al día. (El AUC<sub>t</sub> de efavirenz aumentó en un 17 % y la C<sub>max</sub> fue equivalente en comparación con los valores alcanzados tras la administración de 600 mg de efavirenz una vez al día sin Voriconazol). Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. Cuando el Voriconazol es coadministrado con el efavirenz, la dosis de mantenimiento del Voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe reducirse en un 50 %, por ejemplo, a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con Voriconazol finalice, se restaurará la dosis inicial de efavirenz (ver Posología y Modo de administración y Advertencias).

*Otros inhibidores de la proteasa del VIH* (inhibidores del CYP3A4): Estudios *in vitro* sugieren que Voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo: saquinavir, amprenavir y nelfinavir). Los estudios *in vitro* también demuestran que los inhibidores de la proteasa del VIH pueden inhibir el metabolismo de Voriconazol. Sin embargo, los resultados de la combinación de Voriconazol con otros inhibidores de la proteasa del VIH pueden no ser predecibles en humanos solo a partir de los estudios *in vitro*. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes por si aparece toxicidad y/o pérdida de eficacia durante la administración concomitante de Voriconazol e inhibidores de la proteasa del VIH.

*Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)* (sustratos e inhibidores del CYP3A4, o inductores del CYP450): Estudios *in vitro* demuestran que delavirdina puede inhibir el metabolismo de Voriconazol. Aunque no se ha estudiado, nelfinavir puede inducir el metabolismo de Voriconazol. Un estudio *in vivo* demostró que Voriconazol inhibe el metabolismo de efavirenz. La administración de Voriconazol puede también inhibir el metabolismo de los ITINN además de efavirenz. Debe controlarse cuidadosamente a los pacientes durante la administración concomitante de Voriconazol e ITINN por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia.

#### **Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar máquinas:**

Voriconazol puede ejercer una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La administración de Voriconazol puede producir cambios transitorios y

reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinarias mientras presenten estos síntomas.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

El perfil de seguridad de Voriconazol se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (de ellos, 1655 pacientes en ensayos terapéuticos y 279 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. La duración del tratamiento con Voriconazol fue superior a 12 semanas en 705 pacientes y superior a 6 meses en 164 pacientes.

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

#### **Eventos adversos comunicados en sujetos recibiendo Voriconazol**

Infecciones e infestaciones: *Frecuentes:* Gastroenteritis, sinusitis, gingivitis. *Poco frecuentes:* Colitis pseudomembranosa, linfarngitis, peritonitis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): *No conocidas:* Carcinoma de células escamosas\*.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Frecuentes:* Agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, anemia (incluyendo macrocítica, microcítica, normolítica, megaloblástica, aplásica). *Poco frecuentes:* Coagulación intravascular diseminada, insuficiencia de médula ósea, leucopenia, linfadenopatía, eosinofilia.

Trastornos del sistema inmunológico: *Frecuentes:* Hipersensibilidad. *Poco frecuentes:* Reacción anafilactoide.

Trastornos endócrinos: *Poco frecuentes:* Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo. *Raras:* Hipertiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: *Muy frecuentes:* Edema periférico. *Frecuentes:* Hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* Depresión, ansiedad, alucinaciones, insomnio, agitación, estado confusional.

Trastornos del sistema nervioso: *Muy frecuentes:* Cefalea. *Frecuentes:* Convulsión, mareos, temblores, parestesia, hipertonia, somnolencia, síncope. *Poco frecuentes:* Edema cerebral, encefalopatía, trastorno extrapiramidal, neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia, nistagmo. *Raras:* Encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos oculares: *Muy frecuentes:* Alteración de la visión (incluida percepción visual alterada/aumentada, disminución de la amplitud del ERG, visión borrosa (ver Advertencias y Precauciones), cambio en la visión de los colores y fotofobia). *Frecuentes:* Hemorragia de la retina. *Poco frecuentes:* Crisis oculogira, papiledema (ver Advertencias y Precauciones), trastornos del nervio óptico (incluida neuritis óptica, ver Advertencias y Precauciones), escleritis, blefaritis, diplopía. *Raras:* Atrofia óptica, opacidad corneal.

Trastornos del oído y del laberinto: *Poco frecuentes:* Hipoacusia, vértigo, tinnitus.

Trastornos cardíacos: *Frecuentes:* Arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia. *Poco frecuentes:* Fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular. *Raras:* Torsades de pointes, bloqueo AV completo, bloqueo de rama, arritmia nodal.

Trastornos vasculares: *Frecuentes:* Hipotensión, flebitis. *Poco frecuentes:* Tromboflebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *Muy frecuentes:* Dificultad respiratoria. *Frecuentes:* Síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: *Muy frecuentes:* Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea. *Frecuentes:* Dispepsia, estreñimiento, queilitis. *Poco frecuentes:* Pancreatitis, duodenitis, glositis, lengua hinchada.

Trastornos hepato biliares: *Muy frecuentes:* Prueba anormal de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa [GGT], lactato deshidrogenasa [LDH], bilirrubina). *Frecuentes:* Ictericia, ictericia colestática, hepatitis. *Poco frecuentes:* Insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, coledolitiasis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Muy frecuentes:* Erupción cutánea. *Frecuentes:* Dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, prurito, alopecia, eritema. *Poco frecuentes:* Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, psoriasis, fototoxicidad, erupción macular, erupción popular, púrpura, eczema. *Raras:* Pseudoporfiria, erupción medicamentosa fija. *No conocida:* 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, nefritis, proteinuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *Muy frecuentes:* Fiebre. *Frecuentes:* Dolor torácico, edema facial, escalofríos, astenia, enfermedad de tipo gripal. *Poco frecuentes:* Reacción en el lugar de inyección.

Investigaciones complementarias: *Frecuentes:* Niveles aumentados de creatinina en sangre. *Poco frecuentes:* Intervalo QTc del electrocardiograma prolongado, niveles aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre.

\* Efecto adverso identificado durante el uso post-autorización.

#### Alteraciones visuales:

En los estudios clínicos, las alteraciones visuales con Voriconazol fueron muy frecuentes. En los ensayos terapéuticos, tanto con tratamiento a corto plazo como con tratamiento a largo plazo, aproximadamente el 21% de los sujetos sufrieron una alteración / intensificación de la percepción visual, visión borrosa, cambio en la visión de los colores o fotofobia. Estos trastornos visuales fueron transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hubo evidencias de atenuación con la administración repetida del Voriconazol. Los trastornos visuales fueron generalmente leves, raramente obligaron al abandono del tratamiento y no se asociaron con secuelas a largo plazo. Los trastornos visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el lugar de acción sea en la retina.

En un estudio con voluntarios sanos en el que se investigaba el efecto de Voriconazol sobre la función retiniana, Voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de Voriconazol.

Se han notificado eventos adversos visuales prolongados después de la comercialización. Ver Advertencias y Precauciones.

#### Reacciones dermatológicas:

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

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel en los pacientes tratados con Voriconazol durante largos periodos de tiempo, el mecanismo no se ha establecido. Ver Advertencias y Precauciones.

#### Pruebas de función hepática:

En el programa clínico de Voriconazol, la incidencia global de las alteraciones clínicamente significativas de transaminasas fue de 13,5 % (258/1918) en los sujetos tratados con Voriconazol. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas con mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. La mayoría de las alteraciones de las pruebas de función hepática se resolvieron durante el tratamiento sin ajuste de dosis o tras ajustar la dosis, incluyendo la suspensión del tratamiento.

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

#### Profilaxis:

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

#### Reacciones relacionadas con la perfusión:

Durante la perfusión de Voriconazol en individuos sanos, han tenido lugar reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, desmayo, náuseas, prurito y erupción. Los síntomas aparecían inmediatamente tras el inicio de la perfusión. Ver Advertencias y Precauciones.

#### Uso pediátrico:

Se ha investigado la seguridad de Voriconazol en 245 pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad que fueron tratados con Voriconazol en estudios farmacocinéticos (87 pacientes pediátricos) y en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de eventos adversos en estos 245 pacientes pediátricos fue similar al de los adultos, aunque los datos de la experiencia post-comercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas (especialmente eritema) en la población pediátrica en comparación con los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron Voriconazol en un programa de uso compasivo, se notificaron los siguientes eventos adversos (para los que no se pudo excluir relación con Voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), bilirrubinemia (1), elevación de enzimas hepáticas (1), rash (1), papiledema (1).

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de pancreatitis en pacientes pediátricos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron hasta 5 veces la dosis intravenosa recomendada de Voriconazol. Se comunicó un único evento adverso de fotofobia de 10 minutos de duración.

No se conoce ningún antídoto frente a Voriconazol.

Voriconazol es hemodializado con un clearance de 121 ml/minuto. El excipiente intravenoso, ESBCD, es hemodializado con un clearance de 55 ml/minuto. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede contribuir a la eliminación de Voriconazol y de ESBCD del organismo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247.

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

**PRESENTACION:**Estuches conteniendo:

1, 5, 10 y 25 unidades todas de uso hospitalario exclusivo.

**MODO DE CONSERVACION**

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

El polvo liofilizado es estéril y sin conservantes, de dosis única. Por lo tanto, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido.

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, cuando su reconstitución y dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Concentrado reconstituido: Conservar entre 2 – 8 °C hasta 24 horas (en refrigerador).

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.****No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N ° 59.339

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO S.A.

Gral. Martín Rodríguez 4085, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires – Argentina.

Directora Técnica: Claudia Salas, Farmacéutica – M.N.: 17.927

Fecha de última revisión: 1/10/2020



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-82243202- INST. BIOLÓGICO - Prospectos -Certificado N59.339

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.13 14:03:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.13 14:03:35 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO DEL ENVASE PRIMARIO (FRASCO AMPOLLA)**

**VORICONAZOL PHARMAVIAL**  
**VORICONAZOL 200 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable.

Venta bajo receta.

Industria Argentina.

Estéril.

Vía de administración: Ver prospecto adjunto.

Instituto Biológico Contemporáneo S.A

Lote:

Fecha de vencimiento:

Mantener a temperatura inferior a 30 °C.



Farm. Claudia Salas  
Directora Técnica - MN 17.927  
Instituto Biológico Contemporáneo



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-82243202- INST. BIOLOGICO - Rotulo primario -Certificado N59.339.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.13 14:03:00 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.13 14:03:00 -03:00

## PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

### **VORICONAZOL PHARMAVIAL VORICONAZOL 200 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable.

#### **Cada frasco ampolla contiene:**

Voriconazol 200 mg.

Excipientes: Éter sulfobutílico de  $\beta$ -ciclodextrina sódica (ESBCD) 3200 mg.

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

#### **Posología y Forma de Administración:**

Para un solo uso. Intravenoso exclusivamente.

Reconstituir y diluir antes de utilizar.

Ver prospecto adjunto.

#### **Precauciones y Advertencias:**

No utilizar luego de la fecha de vencimiento. Ver prospecto adjunto.

#### **Modo de conservación:**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Período de validez luego de la reconstitución: 24 horas almacenado entre 2°C – 8°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N ° 59.339

Contiene 1 unidad.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

#### **Instituto Biológico Contemporáneo S.A.**

Gral. Martín Rodríguez 4085, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires – Argentina.

Directora Técnica: Claudia Salas, Farmacéutica – M.N.: 17.927

Industria Argentina. Venta bajo receta.

Lote N °:

Fecha Vencimiento:

Nota: igual rotulo se utilizará para las presentaciones de 5,10 y 25 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-82243202- INST. BIOLÓGICO - Rotulo secundario -Certificado N59.339.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.13 14:03:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.13 14:03:18 -03:00