



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

Disposición

Número: DI-2023-9683-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 10 de Noviembre de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000474-21-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000474-21-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma KLONAL S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma KLONAL S.R.L. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial VORICONAZOL KLONAL y nombre/s genérico/s VORICONAZOL , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma KLONAL S.R.L. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 28/12/2022 15:41:01, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 10/04/2023 10:22:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 10/04/2023 10:22:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 28/12/2022 15:41:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 28/12/2022 15:41:01 .

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

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000474-21-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.11.10 15:56:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

VORICONAZOL KLONAL
Voriconazol 200,00 mg
Polvo para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula:

Cada frasco ampolla de **Voriconazol Klonal** contiene:

Voriconazol 200 mg

Sulfobutiléter beta-ciclodextrina de sodio 3200 mg

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

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

El polvo inyectable se debe mantener a temperatura no mayor a 25°C. VORICONAZOL KLONAL es un polvo estéril sin conservantes de dosis única. El producto reconstituido deberá ser usado inmediatamente, salvo que su reconstitución haya sido en condiciones controladas y validadas con lo cual posee una estabilidad fisicoquímica hasta 24 horas conservado entre 2-8°C (en heladera).

La solución reconstituida y diluidas con: Solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) para infusión o Solución de glucosa al 5% para infusión son estables durante 3 horas a temperatura ambiente (25°C /60%H).

Mantener fuera del alcance de los niños.

Presentación: Envases conteniendo 42 frascos ampolla. USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Elabora y distribuye LABORATORIO KLONAL S.R.L.

Lamadrid 802- Quilmes (1878).

Provincia de Buenos Aires



SERRANO Maria Virginia Guadalupe



SANTANDER Nicolas A



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
VORICONAZOL KLONAL
Voriconazol 200,00 mg
Polvo para inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **VORICONAZOL** y para qué se utiliza
2. Antes de tomar **VORICONAZOL**
3. Cómo utilizar **VORICONAZOL**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **VORICONAZOL**
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES VORICONAZOL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

VORICONAZOL KLONAL contiene el principio activo Voriconazol. El otro componente es sulfobutiléter beta-ciclodextrina de sodio.

VORICONAZOL KLONAL es un medicamento antifúngico. Actúa eliminando o impidiendo el crecimiento de los hongos que producen infecciones.

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

¿Qué infecciones micóticas se tratan con VORICONAZOL?

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

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

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

elevado.

Este medicamento debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica

2. ANTES DE TOMAR VORICONAZOL

No tome VORICONAZOL:

- si es alérgico a Voriconazol o a la sulfobutiléter beta-ciclodextrina de sodio (incluida en la sección 6).

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

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

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar VORICONAZOL KLONAL si:

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

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

Mientras está en tratamiento con VORICONAZOL KLONAL

- Informe a su médico si se le produce
- Quemadura solar
- Erupción grave de la piel o ampollas
- Dolor de huesos

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

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

Niños y adolescentes

VORICONAZOL KLONAL no debe administrarse a niños menores de 2 años.

Uso de VORICONAZOL KLONAL con otros medicamentos

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

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

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

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

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

- Rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis). Si usted ya está en tratamiento con rifabutina, será necesario controlar su recuento sanguíneo y los efectos adversos de rifabutina.

- Fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia). Si usted ya está en tratamiento con fenitoína, será necesario controlar la concentración de fenitoína en su sangre durante su tratamiento con VORICONAZOL KLONAL y podría ser necesario ajustar su dosis.

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

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

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

VORICONAZOL KLONAL contiene sodio

Cada vial de VORICONAZOL KLONAL contiene 217,6 mg de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes que requieran dietas pobres en sodio.

3. CÓMO UTILIZAR VORICONAZOL KLONAL

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

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

Su médico puede cambiarle la dosis según su situación.

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

• La dosis usual para adultos (incluso de edad mayor) es la siguiente:

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

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

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

Uso en niños y adolescentes

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

	Vía intravenosa	
	Niños de 2 a menos de 12 años de	Adolescentes de 12 a 14 años de

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

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

VORICONAZOL KLONAL polvo para inyectable debe ser reconstituido y diluido a la concentración correcta por el personal de farmacia o de enfermería del hospital (para más información ver el final de este prospecto).

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

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

Si olvidó una dosis de VORICONAZOL KLONAL

eniendo en cuenta que recibirá este medicamento bajo estrecha supervisión médica, es poco probable que olvide una dosis. No obstante, comunique a su médico o farmacéutico si piensa que se ha olvidado una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con VORICONAZOL KLONAL

El tratamiento con VORICONAZOL KLONAL se debe mantener durante todo el tiempo que su médico considere oportuno, no obstante la duración del tratamiento con VORICONAZOL KLONAL polvo para inyectable no debe superar los 6 meses.

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

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si aparece alguno, lo más probable es que sea leve y transitorio. No obstante, algunos pueden ser graves y precisar atención médica.

Efectos adversos graves - Dejar de usar VORICONAZOL KLONAL y acudir al médico inmediatamente

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

Otros efectos adversos

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

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

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

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

la piel.

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

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

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

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

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

Efectos adversos con frecuencia no conocida:

- Pecas y manchas pigmentadas.

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

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

Durante la perfusión, de forma infrecuente, ha habido reacciones con VORICONAZOL KLONAL (incluyendo enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, incremento de la velocidad cardíaca y dificultad para respirar). El médico puede interrumpir la perfusión si esto sucede.

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

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital Nacional Alejandro Posadas:

Centro de Toxicología: 011-4658-7777/ 011-4654-6648

- Hospital Nacional de intoxicaciones: 0800-333-0160

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694

Centro de Toxicología: (011) 4962-6666

-Hospital general de Agudos J.A. Fernandez; 4808-2606/2646/2604/2121

Centro de Toxicología: (011) 4808-2655

5. Conservación de VORICONAZOL KLONAL

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

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

El polvo inyectable se debe mantener a temperatura no mayor a 25°C. VORICONAZOL KLONAL es un polvo estéril sin conservantes de dosis única.

Una vez reconstituido, VORICONAZOL KLONAL debe utilizarse inmediatamente, salvo que su reconstitución haya sido en condiciones controladas y validadas con lo cual posee una estabilidad fisicoquímica hasta 24 horas conservado entre 2-8°C (en heladera). VORICONAZOL KLONAL reconstituido debe diluirse primero con un diluyente para perfusión compatible antes de ser perfundido. (Para más información ver el final de este prospecto).

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de VORICONAZOL KLONAL el principio activo es Voriconazol.

- El otro componente es sulfobutiléter beta-ciclodextrina de sodio.

Cada vial contiene 200 mg de Voriconazol, que equivalen a una solución concentrada de 10 mg/ml una vez reconstituida siguiendo las instrucciones indicadas por el personal de farmacia o de enfermería del hospital (ver la información al final de este prospecto).

Aspecto del producto y contenido del envase

VORICONAZOL KLONAL se presenta en forma de polvo para inyectable en viales de vidrio de un solo uso.

La siguiente información está destinada solamente a médicos y profesionales sanitarios:

Información sobre la reconstitución y la dilución

- VORICONAZOL KLONAL polvo para inyectable, necesita ser reconstituido con 19 ml de agua para preparaciones inyectables o 19 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente que contiene 10 mg/ml de voriconazol.
- Desechar el vial de VORICONAZOL KLONAL si el vacío no permite introducir el disolvente dentro del vial.

- Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para garantizar que se dispensa la cantidad exacta (19,0 ml) de agua para preparaciones inyectables o de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).
- El volumen requerido de concentrado reconstituido se añade posteriormente a una solución para perfusión compatible de las incluidas a continuación, para obtener una solución final de VORICONAZOL KLONAL que contenga de 0,5 a 5 mg/ml de voriconazol.
- Esta especialidad es para un único uso y cualquier solución no utilizada se debe desechar y solamente se deben utilizar soluciones transparentes sin partículas.
- No debe ser administrado en forma de bolo.
- Respecto a la información sobre la conservación, ver el apartado 5 “Conservación de VORICONAZOL KLONAL”.

Volúmenes requeridos de VORICONAZOL KLONAL concentrado 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volumen de VORICONAZOL KLONAL concentrado (10 mg/ml) requerido para				
	Dosis de 3 mg/kg (número de viales)	Dosis de 4 mg/kg (número de viales)	Dosis de 6 mg/kg (número de viales)	Dosis de 8 mg/kg (número de viales)	Dosis de 9 mg/kg (número de viales)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (1)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (1)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (1)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (1)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)		
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)		
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)		
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)		
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)		
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)		
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)		

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

Soluciones para perfusión compatibles:

La solución reconstituida con 19 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) puede diluirse con:

Solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)

Solución de glucosa al 5% para perfusión intravenosa

La solución reconstituida y diluidas con: Solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) para infusión o Solución de glucosa al 5% para infusión son estables durante 3 horas a temperatura ambiente (25°C /60%H) .

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

Incompatibilidades:

VORICONAZOL KLONAL no debe perfundirse en la misma vía o cánula simultáneamente con otras perfusiones de fármacos, incluida la nutrición parenteral (por ej. Aminofusin 10% Plus).

No se deben realizar perfusiones de hemoderivados simultáneamente a la administración de VORICONAZOL KLONAL

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde

0800-33

Laboratorio S.F.L

SERRANO Maria Virginia Guadalupe



SANTANDER Nicole

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

VORICONAZOL KLONAL Voriconazol 200,00 mg Polvo para inyectable

Venta bajo receta

Industria Argentina

Composición cuali-cuantitativa:

Fórmula:

Cada frasco ampolla de **Voriconazol Klonal** polvo para inyectable contiene:

Voriconazol 200 mg

Sulfobutiléter beta-ciclodextrina de sodio 3200 mg

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VORICONAZOL KLONAL es un agente antifúngico triazolico de amplio espectro y está indicado en adultos y niños de 2 años o más de la siguiente manera:

- Tratamiento de la aspergilosis invasiva.
- Tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos.
- Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* resistentes al fluconazol (incluida *C. krusei*).
- Tratamiento de infecciones fúngicas graves causadas por *Scedosporium* spp. Y *Fusarium* spp.

VORICONAZOL KLONAL debe administrarse principalmente a pacientes con infecciones progresivas, con posible amenaza para la vida.

Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en receptores de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: código ATC: J02 AC03.

Antimicótico para uso sistémico, derivados de triazol.

Mecanismo de acción

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

Microbiología

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

Se ha observado actividad in vitro frente a muestras clínicas de *Acremonium* spp, *Alternaria* spp, *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. e *Histoplasma capsulatum*, siendo inhibidas la mayoría de las cepas por concentraciones de voriconazol entre 0,05 y 2 ug/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 anti infeccioso debe ajustarse de acuerdo con ellos.

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

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

Puntos de corte de EUCAST

Especies de <i>cándida</i>	Punto de corte de MIC (mg / L)	
	≤S (susceptible)	> R (resistente)
<i>Candida albicans</i> 1	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> 1	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> 1	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> 2	Evidencia insuficiente	
<i>Candida krusei</i> 3	Evidencia insuficiente	
Otras <i>Candida</i> spp. 4	Evidencia insuficiente	

1 Las cepas con valores de CIM por encima del punto de corte Susceptible (S) son raras o aún no se han informado. Las pruebas de identificación y susceptibilidad antimicrobiana en cualquiera de estos aislamientos deben repetirse y, si se confirma el resultado, el aislado debe enviarse a un laboratorio de referencia.

2 En estudios clínicos, la respuesta al voriconazol en pacientes con infecciones por *C. glabrata* fue un 21% menor en comparación con *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Los datos in vitro mostraron un ligero aumento de la resistencia de *C. glabrata* al voriconazol.

3 En estudios clínicos, la respuesta al voriconazol en las infecciones por *C. krusei* fue similar a *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, dado que solo había 9 casos disponibles para el análisis EUCAST, actualmente no hay pruebas suficientes para establecer puntos de corte clínicos para *C. krusei*.

4 EUCAST no ha determinado puntos de corte no relacionados con especies para voriconazol.

Experiencia clínica

El resultado exitoso en esta sección se define como una respuesta completa o parcial.

Infecciones por *Aspergillus*: eficacia en pacientes con aspergilosis con mal pronóstico

Voriconazol tiene actividad fungicida in vitro contra *Aspergillus* spp. La eficacia y el beneficio de supervivencia del voriconazol frente a la anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda se demostró en un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. El voriconazol se administró por vía intravenosa con una dosis de carga de 6 mg / kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguida de una dosis de mantenimiento de 4 mg / kg cada 12 horas durante un mínimo de 7 días. Luego, la terapia podría cambiarse a la formulación oral a una dosis de 200 mg cada 12 horas. La duración media de la terapia con voriconazol intravenoso fue de 10 días (rango 2-85 días). Después de la terapia con voriconazol IV, la duración media de la terapia con voriconazol oral fue de 76 días (rango 2-232 días).

Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas atribuibles, signos, anomalías radiográficas / broncoscópicas presentes al inicio del estudio) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol en comparación con el 31% de los pacientes tratados con el comparador. La tasa de supervivencia de 84 días para el voriconazol fue estadísticamente significativamente mayor que la del comparador y se demostró un beneficio clínico y estadísticamente significativo a favor del voriconazol tanto en el tiempo hasta la muerte como en el tiempo hasta la interrupción debido a la toxicidad.

Este estudio confirmó los hallazgos de un estudio anterior, diseñado prospectivamente, donde hubo un resultado positivo en sujetos con factores de riesgo de mal pronóstico, incluida la enfermedad de injerto contra huésped y, en particular, infecciones cerebrales (normalmente asociadas con casi el 100% de mortalidad). Los estudios incluyeron aspergilosis cerebral, sinusal, pulmonar y diseminada en pacientes con trasplantes de médula ósea y órganos sólidos, neoplasias hematológicas, cáncer y sida.

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

Se comparó voriconazol con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol en un estudio abierto y comparativo realizado en pacientes no neutropénicos con candidemia asociada a los signos clínicos de Infección (Estudio 608). Los pacientes fueron 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. glabrata* (15%) y *C. krusei* (1%).

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

En la siguiente tabla se presentan los índices generales de éxito micológico y clínico del Estudio 608, por especie de *Candida*:

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

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

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

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

En los Estudios 608 y 309/604 (estudio no comparativo realizado en pacientes con infecciones fúngicas invasivas que presentaron resistencia o intolerancia a otros agentes antifúngicos), se evaluó voriconazol en 35 pacientes con infecciones por *Candida* en el tejido profundo. Se observó una respuesta favorable en 4 de 7 pacientes con infecciones intraabdominales, 5 de 6 pacientes con infecciones en la pared de la vejiga y el riñón, 3 de 3 pacientes con infección de heridas o abscesos en tejido profundo, 1 de 2 pacientes con infecciones del espacio pleural/neumonía, 2 de 4 pacientes con lesiones cutáneas, 1 de 1 paciente con infección mixta intraabdominal y pulmonar. 1 de 2 pacientes con flebitis supurativa, 1 de 3 pacientes con infección hepatoesplénica, 1 de 5 pacientes con osteomielitis, 0 de 1 con infección hepática y 0 de 1 con infección del nódulo linfático cervical.

Infecciones graves por *Candida* refractaria

El estudio incluyó a 55 pacientes con infecciones sistémicas graves por *Candida* refractarias (incluidas candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas) en las que el tratamiento antifúngico previo, en particular con fluconazol, había sido ineficaz. Se observó una respuesta exitosa en 24 pacientes (15 respuestas completas, 9 respuestas parciales). En especies no *albicans* resistentes al fluconazol, se observó un resultado satisfactorio en

3/3 infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y 6/8 por *C. glabrata* (5 infecciones completas, 1 respuesta parcial). Los datos de eficacia clínica fueron respaldados por datos de susceptibilidad limitados.

Infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*

Se demostró que el voriconazol es eficaz contra los siguientes patógenos fúngicos raros:

Scedosporium spp. Se observó una respuesta exitosa al tratamiento con voriconazol en 16 (6 respuestas completas, 10 respuestas parciales) de 28 pacientes con *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de 7 pacientes con infección por *S. prolificans*. Además, se observó una respuesta exitosa en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un organismo, incluido *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 tenían infección diseminada. Cuatro pacientes adicionales con fusariosis tenían una infección causada por varios microorganismos y en 2 de ellos tuvieron un resultado exitoso.

La mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento con voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente eran intolerantes o refractarios a la terapia antimicótica previa.

Profilaxis primaria de infecciones fúngicas invasivas: eficacia en receptores de TCMH sin IFI probada o probable previa

El voriconazol se comparó con el itraconazol como profilaxis primaria en un estudio multicéntrico, comparativo y abierto de receptores de TCMH alogénicos en adultos y adolescentes sin IFI probada o probable previamente. El éxito se definió como la capacidad de continuar la profilaxis con el fármaco del estudio durante 100 días después del TCMH (sin interrupción durante > 14 días) y la supervivencia sin IFI probada o probable durante 180 días después del TCMH. El grupo de intención de tratar modificado (MITT) incluyó a 465 receptores de TCMH alogénico y el 45% de los pacientes tenían LMA. De todos los pacientes, el 58% estaban sujetos a regímenes de afecciones mieloablativas. La profilaxis con el fármaco del estudio se inició inmediatamente después del TCMH: 224 recibieron voriconazol y 241 recibieron itraconazol. La mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 96 días para voriconazol y de 68 días para itraconazol en el grupo de MITT.

Las tasas de éxito y otros criterios de valoración secundarios se presentan en la siguiente tabla:

Criterios de valoración del estudio	Voriconazol N = 224	Itraconazol N = 241	Diferencia de proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%	Valor 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 **
Completó al menos 100 días de profilaxis con el fármaco del estudio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Sobrevivido al día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
IFI probada o probable desarrollada hasta el día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
IFI desarrollada probada o probable hasta el día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
IFI desarrollada probada o probable mientras tomaba el fármaco del estudio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

*Criterio de valoración principal del estudio

** Diferencia en proporciones, IC del 95% y valores p obtenidos después del ajuste por aleatorización

La tasa revolucionaria de IFI hasta el día 180 y el criterio de valoración principal del estudio, que es el éxito en el día 180, para pacientes con AML y regímenes de acondicionamiento mieloablativo respectivamente, se presenta en la siguiente tabla:

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

* Criterio de valoración principal del estudio

** Utilizando un margen del 5%, se demuestra la no inferioridad

*** Diferencia en proporciones, IC del 95% obtenido después del ajuste por aleatorización

Regímenes de acondicionamiento mieloablativo

Criterios de valoración del estudio	Voriconazol (N = 125)	Itraconazol (N = 143)	Diferencia de proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%
Avance IFI - Día 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Éxito en el día 180 *	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%) ***

* Criterio de valoración principal del estudio

** Utilizando un margen del 5%, se demuestra la no inferioridad

*** Diferencia en proporciones, IC del 95% obtenido después del ajuste por aleatorización

Profilaxis secundaria de IFI: eficacia en receptores de TCMH con IFI probada o probable previa

El voriconazol se investigó como profilaxis secundaria en un estudio abierto, no comparativo y multicéntrico de receptores adultos de TCMH alogénico con IFI probada o probable previa. El criterio de valoración principal fue la tasa de aparición de IFI probada y probable durante el primer año después del TCMH. El grupo MITT incluyó a 40 pacientes con IFI previa, incluidos 31 con aspergilosis, 5 con candidiasis y 4 con otras IFI. La mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 95,5 días en el grupo MITT.

Se desarrollaron IFI probadas o probables en el 7,5% (3/40) de los pacientes durante el primer año después del TCMH, incluida una candidemia, una escedosporiosis (ambas recaídas de IFI anterior) y una cigomicosis. La tasa de supervivencia en el día 180 fue del 80,0% (32/40) y al año fue del 70,0% (28/40).

Duración del tratamiento

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

Experiencia en pacientes pediátricos

Sesenta y un niños de entre 9 meses y 15 años de edad con infecciones fúngicas invasivas demostradas o probadas recibieron tratamiento con Voriconazol. Este estudio reclutó a 34 pacientes entre 2 y 12 años de edad y 20 pacientes entre 12 y 15 años de edad.

La mayoría (57/61) habían recibido tratamiento antifúngicos previos que habían fracasado. En los estudios terapéuticos se incluyeron 5 pacientes entre 12 y 15 años de edad 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 que examinan el intervalo QTc

Se realizó un estudio cruzado, aleatorizado, de dosis única, controlado con placebo para evaluar el efecto sobre el intervalo QTc de voluntarios sanos con tres dosis orales de voriconazol y ketoconazol. Los aumentos máximos medios ajustados por placebo en el QTc desde el inicio después de 800, 1200 y 1600 mg de voriconazol fueron 5.1, 4.8 y 8.2 mseg, respectivamente, y 7.0 mseg para ketoconazol 800 mg. Ningún sujeto en ningún grupo tuvo un aumento en el QTc de ≥ 60 mseg desde el inicio. Ningún sujeto experimentó un intervalo que excediera el umbral potencialmente relevante desde el punto de vista clínico de 500 mseg.

Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

La farmacocinética de voriconazol se ha caracterizado en sujetos 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 de tejido linfático o hematopoyético), las características farmacocinéticas observadas de absorción rápida y constante, acumulación y farmacocinética no lineal fueron de acuerdo con los observados en sujetos sanos.

La farmacocinética de voriconazol no es lineal debido a la saturación de su metabolismo. Se observa un aumento de la exposición mayor que proporcional al aumentar la dosis. Se estima que, en promedio, el aumento de la dosis oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día conduce a un aumento de 2,5 veces en la exposición (AUC_t). La dosis de mantenimiento oral de 200 mg (o 100 mg para pacientes de menos de 40 kg) logra una exposición de voriconazol similar a 3 mg / kg IV. Una dosis de mantenimiento oral de 300 mg (o 150 mg para pacientes de menos de 40 kg) logra una exposición similar a 4 mg / kg IV. Cuando se administran los regímenes de dosis de carga intravenosa u oral recomendados, las concentraciones plasmáticas cercanas al estado estacionario se alcanzan dentro de las primeras 24 horas de la administración. Sin la dosis de carga, la acumulación se produce durante la administración de dosis múltiples dos veces al día y las concentraciones plasmáticas de voriconazol en estado estacionario se alcanzan el día 6 en la mayoría de los sujetos.

Absorción

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

Distribución

Se estima que el volumen de distribución en estado estacionario de voriconazol es de 4,6 l / kg, lo que sugiere una distribución extensa en los tejidos. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%.

Las muestras de líquido cefalorraquídeo de ocho pacientes en un programa compasivo mostraron concentraciones detectables de voriconazol en todos los pacientes.

Metabolismo

Los estudios in vitro mostraron que el voriconazol es metabolizado por las isoenzimas del citocromo P450 hepático CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.

La variabilidad interindividual de la farmacocinética del Voriconazol es alta.

Los estudios in vivo indicaron que CYP2C19 está significativamente involucrado en el metabolismo de voriconazol. Esta enzima exhibe polimorfismo genético. Por ejemplo, se puede esperar que entre el 15 y el 20% de las poblaciones asiáticas sean metabolizadores lentos. Para caucásicos y negros, la prevalencia de metabolizadores lentos es del 3-5%. Los estudios realizados en sujetos sanos caucásicos y japoneses han demostrado que los metabolizadores lentos tienen, en promedio, una exposición a voriconazol (AUC_t) 4 veces mayor que sus homocigotos metabolizadores rápidos homocigotos. Los sujetos que son metabolizadores rápidos heterocigotos tienen una exposición media de voriconazol 2 veces mayor que sus homocigotos metabolizadores rápidos.

El principal metabolito del voriconazol es el N-óxido, que representa el 72% de los metabolitos circulantes marcados radiactivamente en el plasma. Este metabolito tiene una actividad antifúngica mínima y no contribuye a la eficacia general del voriconazol.

Excreción

El voriconazol se elimina por metabolismo hepático y menos del 2% de la dosis se excreta inalterada en la orina.

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

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Sexo

En un estudio de dosis múltiples orales, la C_{max} y el AUC_t para mujeres jóvenes sanas fueron 83% y 113% más altas, respectivamente, que en hombres jóvenes sanos (18-45 años). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas en la C_{max} y el AUC_t en hombres ancianos sanos y mujeres ancianas sanas (≥ 65 años).

En el programa clínico, no se realizó ningún ajuste de dosis en función del sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes masculinos y femeninos fueron similares. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Ancianos

En un estudio de dosis múltiples orales, la C_{max} y el AUC_t en varones ancianos sanos (≥ 65 años) fueron un 61% y un 86% más altos, respectivamente, que en varones jóvenes sanos (18-45 años). No se observaron diferencias significativas en la C_{max} y el AUC_t entre mujeres ancianas sanas (≥ 65 años) y mujeres jóvenes sanas (18-45 años). En los estudios terapéuticos no se realizó ningún ajuste de dosis en función de la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y ancianos fue similar y, por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis para los ancianos.

Población pediátrica

Las dosis intravenosa recomendada en pacientes pediátricos se basan en un análisis farmacocinético poblacional de datos obtenidos de 82 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad que fueron evaluados en tres estudios farmacocinéticos (estudiando dosis únicas intravenosas de 3 y 4 mg / kg dos veces al día y múltiples dosis intravenosas de 3, 4, 6 y 8 mg / kg dos veces al día y dosis múltiples de 4 y 6 mg / kg dos veces al día de suspensión oral).

La mayoría de los pacientes recibieron más de un nivel de dosis con una duración máxima de tratamiento de 30 días.

Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta indicó que para obtener exposiciones comparables a las obtenidas en administración en adultos tras la administración de la dosis intravenosa de mantenimiento de 4 mg / kg dos veces al día, se requieren una dosis de mantenimiento de 7 mg / kg dos veces al día en pacientes pediátricos. La mayor dosis de mantenimiento intravenoso en pacientes pediátricos en comparación con los adultos refleja la mayor capacidad de eliminación en pacientes pediátricos debido a una mayor proporción de masa hepática a masa corporal. Para conseguir exposiciones similares a las obtenidas en adultos tras la administración de la dosis intravenosa de mantenimiento de 3 mg / kg dos veces al día, se requieren una dosis de mantenimiento de 4 mg / kg dos veces, en pacientes pediátricos. Según el análisis farmacocinético poblacional, pacientes pediátricos de 2 a <12 años no se requiere dosis de carga ni ajustes de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

En pacientes con disfunción renal de moderada a grave (niveles de creatinina sérica $> 2,5$ mg / dl), se produce la acumulación del vehículo intravenoso, SBECD. (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO).

Insuficiencia hepática

Después de una dosis única oral (200 mg), el AUC fue un 233% mayor en sujetos con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B) en comparación con sujetos con función hepática normal. La unión a proteínas de voriconazol no se vio afectada por la función hepática alterada.

En un estudio de dosis múltiples orales, el AUC \uparrow fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child-Pugh B) que recibieron una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y sujetos con función hepática normal que recibieron 200 mg dos veces al día. No se dispone de datos farmacocinéticos para pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh C) (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

VORICONAZOL KLONAL debe ser reconstituido y diluido (ver instrucciones de uso) antes de la administración en perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de bolo.

Se recomienda administrar VORICONAZOL KLONAL a una velocidad máxima de 3 mg / kg por 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 como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver advertencias y precauciones de uso, cardiovascular).

El Voriconazol no debe administrarse simultáneamente por la misma vía o cánula junto con otros productos intravenosos. El voriconazol no debe administrarse simultáneamente junto con algún producto hematológico ni con infusión de soluciones concentradas de electrolíticos 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 o cánula separada (ver INCOMPATIBILIDADES).

Tratamiento Adultos

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

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

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

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

*Pacientes con una edad de 15 años o superior.

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

Para el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por Candida en tejido profundo, el régimen posológico recomendado es una dosis de ataque de 6 mg/kg administrada cada 12hs durante las primeras 24 horas, seguida por una dosis de mantenimiento de 3-4 mg/kg administrada cada 12hs o 200 mg administrados por vía oral cada 12 horas.

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

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

■ **Candidiasis esofágica**

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

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

Duración del tratamiento

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

Ajuste de la dosis (adultos)

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

Si la respuesta del paciente al tratamiento es insuficiente, la dosis de mantenimiento puede aumentarse a 300 mg dos veces al día por vía oral. En los pacientes con un peso inferior a 40 kg, la dosis oral puede aumentarse a 150 mg dos veces al día.

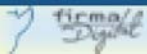
Si el paciente no puede tolerar el tratamiento con una dosis más alta, se reducirá la dosis oral en pasos de 50 mg hasta alcanzar la dosis de 200 mg dos veces al día (o 100 mg dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg) como dosis de mantenimiento.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Utilización en pacientes con Insuficiencia renal

En pacientes con alteración renal de moderada a grave (clearance de creatinina < 50ml/min) se produce acumulación del excipiente de la forma intravenosa, ESBCD. Se deberá administrar Voriconazol por vía oral a estos pacientes, a menos que una valoración de 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 de tratamiento con Voriconazol por vía oral (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y FARMACOCINETICAS).



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

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

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

Utilización en pacientes con Insuficiencia hepática

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

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

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

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

Utilización en niños (2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con bajo peso corporal (12 a 14 años y <50 kg)

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

VORICONAZOL KLONAL no está recomendado a niños menores de 2 años debido a que la información de seguridad y eficacia es insuficiente (ver Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas).

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

	Intravenoso+	Oral++
Régimen de dosis de carga (primeras 24 horas)	No se recomienda dosis de carga ni por vía oral ni intravenosa	
Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)	7 mg / kg dos veces al día	200 mg dos veces al día

+ Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 82 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años

++ Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 47 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años

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

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 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y FARMACOCINETICAS.

Profilaxis en adultos y niños

La profilaxis debe iniciarse el día del trasplante y puede administrarse hasta por 100 días. La profilaxis debe ser lo más breve posible según el riesgo de desarrollar una infección micótica invasiva (IFI) definida por neutropenia o inmunosupresión. Solo se puede continuar hasta 180 días después del trasplante en caso de inmunosupresión continua o enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y FARMACODINAMICAS)

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

La seguridad y eficacia del uso de voriconazol durante más de 180 días no se ha estudiado adecuadamente en ensayos clínicos.

El uso de voriconazol en profilaxis durante más de 180 días (6 meses) requiere una evaluación cuidadosa del balance beneficio-riesgo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y FARMACODINAMICAS).

Las siguientes instrucciones se aplican tanto al tratamiento como a la profilaxis.

Ajuste de dosis

Para uso profiláctico, no se recomiendan ajustes de dosis en caso de falta de eficacia o eventos adversos relacionados con el tratamiento. En el caso de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, se debe considerar la suspensión de voriconazol y el uso de agentes antifúngicos alternativos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y FARMACODINAMICAS).

Ajustes de dosis en caso de coadministración

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

Efavirenz puede coadministrarse con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se reduce en un 50%, es decir, a 300 mg una vez al día. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, se debe restablecer la dosis inicial de efavirenz (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO E INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Incompatibilidades:

VORICONAZOL KLONAL no debe administrarse en la misma vía o cánula de forma concomitante con otros productos intravenosos. Se debe revisar la bolsa para asegurarse de que la infusión esté completa. Cuando se completa la infusión de VORICONAZOL KLONAL, la vía puede usarse para la administración de otros productos intravenosos.

Productos sanguíneos e infusión a corto plazo de soluciones concentradas de electrolíticos:

Las alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con voriconazol (ver advertencias y precauciones especiales). VORICONAZOL KLONAL no debe administrarse simultáneamente con ningún producto sanguíneo ni con ninguna infusión a corto plazo de soluciones concentradas de electrolíticos, incluso si las dos infusiones se realizan en líneas separadas.

Nutrición parenteral total (NPT):

No es necesario suspender la nutrición parenteral total (NPT) cuando se prescribe con VORICONAZOL KLONAL, pero sí debe administrarse a través de una vía separada. Si se infunde a través de un catéter de múltiples lúmenes, la TPN debe administrarse utilizando un puerto diferente al que se usa para VORICONAZOL KLONAL.

VORICONAZOL KLONAL no debe diluirse con una infusión de bicarbonato de sodio al 4,2%. Se desconoce la compatibilidad con otras concentraciones.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con 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 o 19 ml de solución fisiológica para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente conteniendo 10 mg/ml de voriconazol. 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 KLONAL conteniendo 0,5-5 mg/ml.

Peso corporal (kg)	Volumen de VORICONAZOL KLONAL Concentración (10 mg / ml) necesario para:			
	Dosis de 3 mg / kg (número de viales)	Dosis de 4 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 KLONAL se presenta como un polvo estéril, sin conservantes, de dosis única. Por lo tanto, por razones de seguridad microbiológica, la solución reconstituida debe ser administrada inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su uso son responsabilidad de la persona que lo utilice, debiéndose mantener a 2-8°C durante un período máximo de 24 horas a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución reconstituida puede diluirse con:

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

Solución de glucosa al 5% para infusión.

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

CONTRAINDICACIONES

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

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

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

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

concentraciones plasmáticas de efavirenz (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

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

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

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Hipersensibilidad

Se debe tener precaución al prescribir VORICONAZOL KLONAL a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles (ver REACCIONES ADVERSAS).

Duración del tratamiento intravenoso

La duración del tratamiento con la formulación intravenosa no debe ser superior a 6 meses (ver CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE FERTILIDAD).

Cardiovascular

Se ha asociado con la prolongación del intervalo Qtc con algunos azoles incluyendo el voriconazol. Ha habido casos raros de torsades de pointes en pacientes que tomaban voriconazol que tenían factores de riesgo, como antecedentes de quimioterapia cardiotoxica, miocardiopatía, hipopotasemia y medicamentos concomitantes que pueden haber contribuido. El Voriconazol debe administrarse con precaución a pacientes con afecciones potencialmente proarrítmicas, como:

- Prolongación del QTc congénita o adquirida.
- Cardiomiopatía, en particular cuando hay insuficiencia cardíaca.
- Bradicardia sinusal.
- Arritmias sintomáticas existentes.
- Medicamento concomitante que se sabe prolonga el intervalo Qtc.

Las alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben controlarse y corregirse, si es necesario, antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Se ha realizado un estudio en voluntarios sanos que examinó el efecto sobre el intervalo QTc de dosis únicas de voriconazol hasta 4 veces la dosis diaria habitual. Ningún sujeto experimentó un intervalo que supere el umbral potencialmente relevante desde el punto de vista clínico de 500 msec (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y FARMACODINAMICAS).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han observado reacciones relacionadas con la perfusión, predominantemente enrojecimiento y náuseas, durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol. Dependiendo de la gravedad de los síntomas, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento (ver REACCIONES ADVERSAS).

Toxicidad hepática

En los ensayos clínicos, ha habido casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, incluyendo muertes). Se observó que los casos de reacciones hepáticas se produjeron principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves (predominantemente neoplasias hematológicas). Se han producido reacciones hepáticas transitorias, incluidas hepatitis e ictericia, en pacientes sin otros factores de riesgo identificables. La disfunción hepática suele ser reversible al interrumpir el tratamiento (ver REACCIONES ADVERSAS).

Monitorización de la función hepática

Los pacientes que reciben VORICONAZOL KLONAL deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar toxicidad hepática. El manejo clínico debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática

(específicamente AST y ALT) al inicio del tratamiento con VORICONAZOL KLONAL y al menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento. La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible; sin embargo, si en base a la evaluación beneficio-riesgo se continúa con el tratamiento (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN), la frecuencia de control se puede reducir a mensual si no hay cambios en las pruebas de función hepática.

Si las pruebas de función hepática se elevan notablemente, se debe suspender VORICONAZOL KLONAL, a menos que el juicio médico del riesgo-beneficio del tratamiento para el paciente justifique su uso continuado.

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

Reacciones adversas visuales

Se han notificado reacciones adversas visuales prolongadas, que incluyen visión borrosa, neuritis óptica y papiledema (ver REACCIONES ADVERSAS).

Reacciones adversas renales

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos que reciben tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes en tratamiento con voriconazol sean tratados concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos y presenten afecciones concurrentes que pueden provocar una disminución de la función renal (ver REACCIONES ADVERSAS).

Monitorización de la función renal

Se debe controlar a los pacientes para detectar el desarrollo de una función renal anormal. Esto debe incluir una evaluación de laboratorio, particularmente la creatinina sérica.

Monitorización de la función pancreática

Los pacientes, especialmente los niños, con factores de riesgo de pancreatitis aguda (p. Ej., Quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas [TCMH]), deben ser monitoreados de cerca durante el tratamiento con VORICONAZOL KLONAL. En esta situación clínica, se puede considerar la monitorización de la amilasa o lipasa sérica.

Efectos adversos dermatológicos:

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales, con el uso de voriconazol. Si un paciente desarrolla una erupción, debe ser monitoreado de cerca y discontinuado de VORICONAZOL KLONAL si las lesiones progresan.

Además, VORICONAZOL KLONAL se ha asociado con fototoxicidad y pseudoporfiria. Se recomienda que todos los pacientes, incluidos los niños, eviten la exposición a la luz solar directa durante el tratamiento con VORICONAZOL KLONAL y utilicen medidas como ropa protectora y bloqueador solar con factor de protección solar alto (SPF).

Tratamiento a largo plazo

La exposición a largo plazo (tratamiento o profilaxis) superior a 180 días (6 meses) requiere una evaluación cuidadosa del balance beneficio-riesgo y, por lo tanto, los médicos deben considerar la necesidad de limitar la exposición a VORICONAZOL KLONAL (ver secciones POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, propiedades farmacodinámica). Se han comunicado los siguientes efectos adversos graves en relación con el tratamiento con VORICONAZOL KLONAL a largo plazo

Se ha notificado carcinoma de células escamosas de piel (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 del Voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos. Se debe realizar una evaluación dermatológica en forma sistémica y periódica, cuando se discontinúe el uso de VORICONAZOL KLONAL, a pesar de la aparición de lesiones relacionadas con la fototoxicidad, para permitir una detección temprana y manejo de las lesiones cutáneas premalignas o carcinoma de células escamosas.

Se ha informado periostitis no infecciosa con niveles elevados de fluoruro y fosfatasa alcalina en pacientes trasplantados. Si un paciente desarrolla dolor esquelético y hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, se debe considerar la suspensión de Voriconazol después de asesoramiento multidisciplinario.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de dos años (ver secciones REACCIONES ADVERSAS y Propiedades Farmacodinámicas). El Voriconazol está indicado para pacientes pediátricos de dos años o más. Se observó una mayor frecuencia de elevación de las enzimas hepáticas en la población pediátrica. La función hepática debe controlarse tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral

puede ser limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años con mal absorción y muy bajo peso corporal para la edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

- Reacciones adversas dermatológicas graves (incluido el SCC)

La frecuencia de reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Como se ha informado de una evolución hacia el CCE, se justifican medidas estrictas de foto-protección en esta población de pacientes. En los niños que experimentan lesiones por foto envejecimiento como lentigos o efélides, se recomienda evitar el sol y realizar un seguimiento dermatológico incluso después de la interrupción del tratamiento.

Profilaxis

En caso de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (hepatotoxicidad, reacciones cutáneas graves que incluyen fototoxicidad y CCE, trastornos visuales graves o prolongados y periostitis), se debe considerar la suspensión de voriconazol y el uso de agentes antifúngicos alternativos.

Opiáceos de acción corta (sustrato CYP3A4)

Se debe considerar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta de estructura similar al alfentanilo y metabolizados por CYP3A4 (p. Ej., Sufentanilo) cuando se coadministran con voriconazol (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO). Dado que la vida media de eliminación de alfentanilo se prolonga 4 veces cuando se coadministra alfentanilo con voriconazol, y en un estudio independiente publicado, el uso concomitante de voriconazol con fentanilo dio como resultado un aumento del AUC_{0-∞} media del fentanilo, monitorización frecuente para las reacciones adversas asociadas a los opiáceos (incluido un período de control respiratorio más prolongado) puede ser necesario.

Opiáceos de acción prolongada (sustrato CYP3A4)

Se debe considerar la reducción de la dosis de oxycodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (p. Ej., Hidrocodona) cuando se coadministran con voriconazol. Puede ser necesaria una monitorización frecuente de reacciones adversas asociadas a opiáceos (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Fluconazol (inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)

La coadministración de voriconazol oral y fluconazol oral resultó en un aumento significativo de la C_{max} y AUC_{0-∞} de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido la dosis y / o frecuencia reducida de voriconazol y fluconazol que eliminaría este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas con voriconazol si se usa voriconazol de forma secuencial después de fluconazol (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Fenitoína (sustrato de CYP2C9 y potente inductor de CYP450)

Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los niveles de fenitoína cuando se coadministra fenitoína con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Rifabutin (potente inductor de CYP450)

Se recomienda una monitorización cuidadosa de los recuentos sanguíneos completos y las reacciones adversas a la rifabutin (p. Ej., Uveítis) cuando se coadministra rifabutin con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutin a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Metadona (sustrato CYP3A4)

Se recomienda la monitorización frecuente de reacciones adversas y toxicidad relacionadas con la metadona, incluida la prolongación del intervalo QTc, cuando se coadministra con voriconazol, ya que los niveles de metadona aumentaron tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

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

Debe evitarse la coadministración de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) a menos que una evaluación del beneficio / riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Efavirenz (inductor de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4)

Cuando se coadministra voriconazol con efavirenz, la dosis de voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz debe reducirse a 300 mg cada 24 horas (ver secciones POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Contenido de sodio: cada vial de VORICONAZOL KLONAL polvo para inyectable contiene 217,6 mg de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO

Efectos de otros medicamentos sobre Voriconazol:

El voriconazol se metaboliza e inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de voriconazol.

Rifampicina (inductor del CYP450): La administración de rifampicina (600 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} , (concentración plasmática máxima) y el AUC (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 realizado en voluntarios sanos. Las dosis altas de ritonavir (400 mg dos veces al día) disminuyeron la C_{max} en estado estable y el AUC del 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_{max} y el AUC 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_{max} y de la AUC del ritonavir en el estudio realizado con la dosis alta, aunque se observó una disminución menor de la C_{max} en estado estable y el AUC 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 y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Carbamazepina y fenobarbital (potentes inductores del CYP450): Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina o 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_{max} y el AUC de voriconazol en un 18% y 23%, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.

Ranitidina (aumenta el pH gástrico): La administración de ranitidina (150 mg dos veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la C_{max} y el AUC 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_{max} y el AUC 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 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 CPY3A4 (por ejemplo, ciertos antihistaminas, quinidina, cisanride, 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 torsades de pointes. Ver CONTRAINDICACIONES.

Sirolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC_t 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 ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de alcaloides ergotamínicos (ergotamina 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_{max} y el AUC_t 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 1400 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_{max} y el AUC_t de la R-metadona farmacológicamente activa un 31% y 47% respectivamente, mientras que la C_{max} y el AUC_t 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 la AUC_t de una dosis única de alfentanil 6 veces más. Cuando se coadministran con voriconazol, se debe considerar 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 (5 ug/kg) resultó en un incremento de la $AUC_{0-\infty}$ 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 única oral de 10 mg de oxycodona el Día 3, resultó en un incremento de la C_{max} media y del $AUC_{0-\infty}$ de oxycodona 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 oxycodona también se incrementó en 2,0 veces (intervalo 1,4 a 2,5 veces). Podría ser necesaria una reducción de la dosis de oxycodona 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 oxycodona y otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por la vía del CYP3A4.

Tacrolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la C_{max} y el AUC_t (área bajo la 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 voriconazol y warfarina.

Otros anticoagulantes orales p.ej.: fenprocumón, 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 éste.

Sulfonilureas (sustratos del CYP2C9): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (p.ej.: 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 ha 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 rabdomiólisis.

Benzodiazepinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha observado que voriconazol inhibe el metabolismo del midazolam in vitro (microsomas hepáticos humanos). 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 (ej.: vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad.

Prednisolona (sustrato CYP3A4): Voriconazol aumentó la C_{max} y el AUC_t 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_{max} y el AUC_t de digoxina (0,25 mg una vez al día).

Ácido micofenólico (sustrato de la UDP-glucuronil transferasa): Voriconazol no tuvo efecto sobre la C_{max} y el AUC_t del ácido micofenólico (dosis única de 1 g).

AINEs (sustratos del CYP2C9): Voriconazol aumentó la C_{max} y el AUC_t de ibuprofeno (dosis única de 400 mg) en un 20% y en un 100%, respectivamente. Voriconazol aumentó la C_{max} y el AUC_t 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 del 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_{max} y el AUC_t 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_{max} y el AUC_t 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 administre 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.

Rifabutin (inductor potente del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y rifabutin a menos que el beneficio sea superior al riesgo. Rifabutin (300 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} y el AUC_t de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día en un 69% y un 78%, respectivamente. Durante la administración concomitante con rifabutin, la C_{max} y el AUC_t de voriconazol a la dosis de 350 mg dos veces al día fueron un 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_{max}

y el AUC_t , de voriconazol a la dosis de 400 mg dos veces al día, fueron un 104% y un 87% más altas, 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_{max} y el AUC_t 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 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 (p.ej.: uveítis) 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_{max} y el AUC_t 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_{max} y el AUC_t 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_{max} y el AUC_t , del etinilestradiol (36% y 61%, respectivamente) y de la noretisterona (15% y 53%, respectivamente). La C_{max} y el AUC_t 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 el 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 las 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 en la C_{max} y el AUC_t de voriconazol, en una media del 57% (IC 95%: 20%, 107%) y del 79% (IC 90%: 40%, 128%) respectivamente. No se ha establecido qué 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 inhibido del CYP3A4): La administración de indinavir (800 mg tres veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la C_{max} , C_{min} y el AUC_t de voriconazol.

La administración de voriconazol no tuvo efectos significativos sobre la C_{max} y el AUC_t de Indinavir (800 mg tres veces al día).

Efavirenz (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido) (inductor del CYP450, sustrato y inhibidor de la 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 con 200 mg de voriconazol dos veces al día), efavirenz disminuyó la C_{max} en estado estable y el AUC_t de voriconazol en un promedio de 61 % y 77%, respectivamente. En el mismo estudio el voriconazol una vez alcanzado el estado estable en sujetos sanos aumentó la C_{max} en estado estable y el AUC_t , de efavirenz en un promedio de 38% y 44%, respectivamente.

En un estudio independiente en voluntarios sanos, con dosis de 300 mg de 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_t disminuyó en un 7%, y la C_{max} se incrementó en un 23%, en comparación con los valores alcanzados cuando se administra 200 mg de voriconazol dos veces al día.

(El AUC_t de efavirenz aumentó en un 17% y la C_{max} 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 del voriconazol finalice se restaurará la dosis inicial de efavirenz (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Otros inhibidores de la proteasa del VIH (inhibidores del CYP3A4); Estudios in vitro sugieren que el voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH (ej.: 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 sólo a partir de los estudios in vitro. Se debe cuidar cuidadosamente a los pacientes por si apareciese 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) (sustrato y inhibido de CYP3A4, o inductores del CYP450): Estudios in vitro demuestran que delavirdina pueden inhibir el metabolismo de voriconazol. Aunque no se ha estudiado, nevirapina 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 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.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS 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 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, el 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 consistente con los observados con otros fármacos antifúngicos azólicos.

Los datos preclínicos sobre el vehículo de la formulación intravenosa la sulfobutileter-betaciclodextrina sódica (SBECD), indicaron que los principales efectos fueron la vascularización del epitelio del tracto urinario y la activación de los macrófagos en el 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 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 carcinogénesis con SBECD. Se ha demostrado que una impureza presente en el excipiente SBECD es un agente alquilante mutagénico, con evidencia de carcinogenicidad en roedores. Esta impureza debe ser considerada como una sustancia de potencial carcinogénico para el hombre. A la vista de estos datos la duración del tratamiento con la presentación de administración por vía intravenosa no debe ser superior a 6 meses.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

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

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

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS

Voriconazol Kloanl 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 (1655 pacientes en ensayos terapéuticos y 279 e de profilaxis). Esto representa una población heterogénea, incluyendo paciente neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemias 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; en la tabla siguiente 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, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico, prueba anormal de la fusión 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.

Reacciones adversas notificadas en sujetos que recibieron voriconazol:

Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones.	
Frecuentes	Gastroenteritis, sinusitis, gingivitis
Poco frecuentes	Colitis pseudomembranosa, lingangitis, peritonitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos 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, normocítica, megaloblastica, aplásica)
Poco frecuentes	Coagulación intravascular diseminada, insuficiencia de la médula ósea, leucopenia, linfadenopatía, eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Hipersensibilidad
Poco frecuentes	Reacción anafilactoide
Desordenes endocrinos	
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo
Raras	Hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	Edema periférico
Frecuentes	Hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia
Desórdenes psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, alucinaciones, ansiedad, insomnio, agitación, estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Convulsión, mareos, temblor, 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 ESPECIALES DE USO), cambio en la visión de los colores y fotofobia.
Frecuentes	Hemorragia retiniana
Poco frecuentes	Crisis oculogira, papiledema, (ver ADVERTENCIAS GENERALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO) trastorno del nervio óptico (incluida neuritis óptica, (ver ADVERTENCIAS GENERALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO) escleritis, blefaritis, diplopía,
Raras	Atrofia óptica, opacidad cornea
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Hipoacusia, vértigo, acúfenos
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia
Poco frecuentes	Fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular,
Raras	Torsades de pointes, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama del haz, arritmia nodal
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, flebitis
Poco frecuentes	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Dificultad respiratoria
Frecuentes	Síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas vómitos, diarrea,
Frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, queilitis
Poco frecuentes	Pancreatitis, lengua hinchada, duodenitis, glositis
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Prueba de función hepática anormal (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa GGT, lactato deshidrogenasa LDH, bilirrubina)
Frecuentes	Ictericia, ictericia colestásica, hepatitis
Poco frecuentes	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción cutánea
Frecuentes	Dermatitis exfoliativa, alopecia, erupción maculopapular, prurito, eritema
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson, fototoxicidad, púrpura, urticaria, dermatitis alérgica, erupción papular, erupción macular, eczema.
Raras	Pseudoporfiria erupción medicamentosa fija.
No conocidas	Lupus eritematoso cutáneo *
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor de espalda

Poco frecuentes	Artritis
No conocidas	Periostitis
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Insuficiencia renal aguda, hematuria
Poco frecuentes	Necrosis tubular renal, nefritis, proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fiebre
Frecuentes	Dolor torácico, edema facial, escalofríos, astenia, enfermedad del 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, aumento de urea en sangre, aumento del colesterol en sangre

* Efecto identificado después de la comercialización

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 ESPECIALES DE USO.

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 KLONAL. Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con VORICONAZOL KLONAL si las lesiones progresan.

Se han registrado reacciones de foto sensibilidad, especialmente durante tratamientos prolongados. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel en los pacientes tratados con voriconazol durante largos períodos de tiempo, el mecanismo no se ha establecido. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Pruebas de función hepática

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global de las alteraciones clínicamente significativas de transaminasas fue del 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 ESPECIALES DE USO.

Profilaxis

En un ensayo abierto, comparativo, multicéntrico, que comparó voriconazol e itraconazol como profilaxis primaria en adultos y adolescentes receptores de TCMH alogénicos sin IFI probada o probable previa, se notificó la suspensión permanente del tratamiento con voriconazol debido a eventos adversos en el 39,3% de los sujetos, frente al 39,6% de los sujetos en el 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 la presentación intravenosa de voriconazol en individuos sanos, han tenido lugar reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, desmayo, náuseas, prurito y erupción. Los síntomas aparecían inmediatamente tras el inicio de la perfusión. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

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 pos-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) y papiledema (1).

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

SOBREDOSIS

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

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol. Voriconazol es hemodializable con un clearance de 121 ml/min.

El excipiente intravenoso ESBCD, es hemodializable con un clearance de 55 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede contribuir a la eliminación de voriconazol y de ESBCD del organismo.

Ante la eventualidad de una sobre dosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los centros toxicológicos:

- Hospital Nacional Alejandro Posadas:

Centro de Toxicología: 011-4658-7777/ 011-4654-6648

- Hospital Nacional de intoxicaciones: 0800-333-0160

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694

Centro de Toxicología: (011) 4962-6666

- Hospital general de Agudos J.A. Fernandez; 4808-2606/2646/2604/2121

Centro de Toxicología: (011) 4808-2655

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

El polvo inyectable se debe mantener a temperatura no mayor a 25°C. VORICONAZOL KLONAL es un polvo estéril sin conservantes de dosis única. El producto reconstituido deberá ser usado inmediatamente, salvo que su reconstitución haya sido en condiciones controladas y validadas con lo cual posee una estabilidad fisicoquímica hasta 24 horas conservado entre 2-8°C (en heladera).

La solución reconstituida y diluidas con: Solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) para infusión o Solución de glucoosa al 5% para infusión son estables durante 3 horas a temperatura ambiente (25°C /60%H).

PRESENTACIONES:

Presentación Ética: Una caja conteniendo 1 frasco ampolla.

Presentación Hospitalaria: una caja conteniendo 42 frascos ampolla.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

**MANTENER ESTE Y OTROS 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°:

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Fecha de última revisión:



SERRANO Maria Virginia Guadalupe



SANTANDER Nicolas A



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

VORICONAZOL KLONAL
Voriconazol 200,00 mg
Polvo para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula:

Cada frasco ampolla de **Voriconazol Klonal** contiene:

Voriconazol 200 mg

Sulfobutiléter beta-ciclodextrina de sodio 3200 mg

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote:

Vencimiento:

Dir.Tecnica: Leonardo Iannello
Farmacéutico

Elabora y distribuye LABORATORIO KLONAL S.R.L.
Lamadrid 802- Quilmes (1878).
Provincia de Buenos Aires



SERRANO Maria Virginia Guadalupe



SANTANDER Nicolas A



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

VORICONAZOL KLONAL
Voriconazol 200,00 mg
Polvo para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula:

Cada frasco ampolla de **Voriconazol Klonal** contiene:

Voriconazol 200 mg

Sulfobutiléter beta-ciclodextrina de sodio 3200 mg

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

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

El polvo inyectable se debe mantener a temperatura no mayor a 25°C. VORICONAZOL KLONAL es un polvo estéril sin conservantes de dosis única. El producto reconstituido deberá ser usado inmediatamente, salvo que su reconstitución haya sido en condiciones controladas y validadas con lo cual posee una estabilidad fisicoquímica hasta 24 horas conservado entre 2-8°C (en heladera).

La solución reconstituida y diluidas con: Solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) para infusión o Solución de glucosa al 5% para infusión son estables durante 3 horas a temperatura ambiente (25°C /60%H).

Mantener fuera del alcance de los niños.

Presentación: Envases conteniendo 1 frasco ampolla (polvo).

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Elabora y distribuye LABORATORIO KLONAL S.R.L.

Lamadrid 802- Quilmes (1878).

Provincia de Buenos Aires



SERRANO Maria Virginia Guadalupe



SANTANDER Nicolas A



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

14 de noviembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 9683

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

CERTIFICADO N° 59993

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000474-21-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

VORICONAZOL 200 mg - POLVO PARA INYECTABLE

675555



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 14 DE NOVIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 9683

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59993

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: KLONAL S.R.L.

Nº de Legajo de la empresa: 6918

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VORICONAZOL KLONAL

Nombre Genérico (IFA/s): VORICONAZOL

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

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

Excipiente (s)
SULFOBUTILETER BETA CICLODEXTRINA DE SODIO 3200 mg

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO Y PRECINTO METALICO

Contenido por envase primario: 200 MG DE VORICONAZOL POR FRASCO AMPOLLA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA

CAJA CONTENIENDO 42 FRASCO AMPOLLAS ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO

Presentaciones: 1, 42 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: VORICONAZOL KLONAL ES UN POLVO ESTÉRIL SIN CONSERVANTES DE DOSIS ÚNICA.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Forma de conservación, desde: 2° C Hasta: 8° C

Otras condiciones de conservación: EL PRODUCTO RECONSTITUIDO DEBERÁ SER USADO INMEDIATAMENTE, SALVO QUE SU RECONSTITUCIÓN HAYA SIDO EN CONDICIONES CONTROLADAS Y VALIDADAS CON LO CUAL POSEE UNA ESTABILIDAD FISICOQUIMICA HASTA 24 HORAS CONSERVADO ENTRE 2-8°C (EN HELADERA). LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA Y DILUIDA CON CLORURO DE SODIO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

AL 0,9% PARA INFUSIÓN, O SOLUCIÓN DE GLUCOSA AL 5% PARA INFUSIÓN SON ESTABLES DURANTE 3 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE (25°C/60%HR)

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: J02AC03

Acción terapéutica: Antimicótico para uso sistémico, derivados de triazol.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: VORICONAZOL KLONAL es un agente antifúngico triazolico de amplio espectro y está indicado en adultos y niños de 2 años o más de la siguiente manera: • Tratamiento de la aspergilosis invasiva. • Tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos. • Tratamiento de infecciones invasivas graves por Candida resistentes al fluconazol (incluida C. krusei). • Tratamiento de infecciones fúngicas graves causadas por Scedosporium spp. Y Fusarium spp. VORICONAZOL KLONAL debe administrarse principalmente a pacientes con infecciones progresivas, con posible amenaza para la vida. Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en receptores de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
KLONAL SRL	2022-392-APN-ANMAT#MS	LAMADRID 802	QUILMES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
KLONAL SRL	2022-392-APN-ANMAT#MS	LAMADRID 802	QUILMES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
KLONAL SRL	2022-392-APN-ANMAT#MS	LAMADRID 802	QUILMES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000474-21-1



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA