



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-57210765-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-57210765-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VORICONAZOL SANDOZ / VORICONAZOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / VORICONAZOL 50 mg y 200 mg / 200 mg; aprobada por Certificado N° 57.927.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VORICONAZOL SANDOZ / VORICONAZOL Forma

farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / VORICONAZOL 50 mg y 200 mg / 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-67297171-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-67296268-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-67298052-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-67296482-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.927, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-57210765-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.09.24 11:52:52 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.24 11:52:55 -0300'

**PROYECTO DE PROSPECTO****Voriconazol Sandoz****Voriconazol****50 mg – 200 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria India

Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de Voriconazol Sandoz 50 mg contiene:

Voriconazol.....50,000 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 63,250 mg; almidón pregelatinizado 24,250 mg; croscarmelosa sódica 6,250 mg; povidona 5,000; estearato de magnesio 1,250 mg; Opadry II blanco 33K58715 3,750 mg.

Cada comprimido recubierto de Voriconazol Sandoz 200 mg contiene:

Voriconazol.....200,000 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 253,000 mg; almidón pregelatinizado 97,000 mg; croscarmelosa sódica 25,000 mg; povidona 20,000; estearato de magnesio 5,000 mg; Opadry II blanco 33K58715 15,000 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antimicótico.

**INDICACIONES**

Voriconazol es un medicamento antifúngico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de 2 años de edad o mayores, para:

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

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

Voriconazol Sandoz además se utiliza para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos.Código ATC: J02AC03.**Novartis Argentina S.A.**

Farm. Paola Mauricio

Cte. de Asuntos Regulatorios

IF-2019-58573472-APN-DGA#ANMAT

Coordinador Técnico - M.N. 15101

Apoderado

EXHIBITO

EXHIBITO

SECRETARÍA DE ECONOMÍA  
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS  
CALLE DE LOS RÍOS, S/N. P.O. BOX 636  
MEXICO, D.F. C.P. 06300  
TELÉFONO (52 55) 5051 5000  
FAX (52 55) 5051 5054  
WWW.SEC.FEDERATIVO.GOV.MX

### Propiedades farmacodinámicas

#### *Mecanismo de acción*

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

#### *Relación farmacocinética/farmacodinámica*

En 10 ensayos terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima en cada sujeto en los ensayos fue de 2,425 ng/ml (rango intercuartil 1,193 a 4,380 ng/ml) y 3,742 ng/ml (rango intercuartil 2,027 a 6,302 ng/ml), respectivamente. En los ensayos terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima de voriconazol y dicha relación no se ha estudiado en los ensayos de profilaxis.

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de los ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y las alteraciones tanto de las pruebas de función hepática como de la visión.

#### *Eficacia clínica y seguridad*

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

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

Otras infecciones micóticas tratadas (a menudo, con respuesta a menudo parcial o completa) incluyeron casos aislados producidos por *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. incluyendo *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon* spp. incluyendo infecciones por *T. beigelii*.

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 15101  
Aprobado

IF-2019-58573472-APN-DGA#ANMAT

INSTITUTO VENEZOLANO  
DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
VENEZUELA

Se ha observado actividad *in vitro* frente a aislados clínicos de *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.*, y *Histoplasma capsulatum*, siendo inhibidas la mayoría de las cepas por concentraciones de voriconazol entre 0,05 y 2 microgramos /ml.

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

#### Puntos de corte

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

Las especies que están implicadas más frecuentemente en infecciones humanas incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* and *C. krusei*, todas ellas especies que normalmente muestran concentraciones mínimas inhibitorias CMI 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 CMI de voriconazol para aislados resistentes a fluconazol son proporcionalmente más altas que las correspondientes a las de aislados sensibles a fluconazol.

Por tanto, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar la especie de *Candida*. Si se dispone del test de sensibilidad antifúngico, la CMI resultante debe interpretarse utilizando los criterios de los puntos de corte establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Sensibilidad a Antimicrobianos (EUCAST).

#### Puntos de corte EUCAST

Especies de Candida	Punto de corte CMI (mg/L)	
	=S (Sensible)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	Evidencia insuficiente	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	Evidencia insuficiente	
Otras <i>Candida spp.</i> <sup>4</sup>	Evidencia insuficiente	

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

<sup>2</sup> En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. glabrata* fue el 21% más baja, en comparación con *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, esta respuesta reducida no se correlaciona con las CMI elevadas.

<sup>3</sup> En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. krusei* fue similar a *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, como solo hubo 9 casos disponibles

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS



para el análisis EUCAST, la evidencia de que se dispone en la actualidad es insuficiente para establecer puntos de corte clínicos para *C. krusei*.

<sup>4</sup> EUCAST no han establecido puntos de corte inespecíficos para voriconazol.

### *Experiencia clínica*

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

#### *Infecciones por Aspergillus – eficacia en pacientes con aspergilosis de mal pronóstico*

Voriconazol presenta actividad fungicida *in vitro* frente a *Aspergillus spp.* Se demostró la eficacia y beneficio en la supervivencia de voriconazol frente a anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda en un ensayo abierto, randomizado, multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. Voriconazol se administró por vía intravenosa con una dosis de carga de 6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguido de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas durante 7 días como mínimo. A continuación, el tratamiento se podía cambiar a una formulación oral a dosis de 200 mg cada 12 horas. La duración media del tratamiento intravenoso de voriconazol fue de 10 días (rango 2–85 días). Tras el tratamiento intravenoso, la duración media del tratamiento oral de voriconazol fue de 76 días (rango 2–232 días).

Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, y de las alteraciones radiográficas/broncoscópicas presentes al inicio del tratamiento) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol frente al 31% en pacientes tratados con el medicamento comparador. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior de forma estadísticamente significativa a la obtenida con el medicamento comparador y se demostró un beneficio estadístico y clínicamente significativo a favor de voriconazol tanto en lo relativo al tiempo hasta el fallecimiento o hasta el abandono debido a la toxicidad.

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

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

#### *Candidemia en pacientes no neutropénicos*

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

INFORME DE AVANCE DE OBRAS

PROYECTO DE OBRAS DE RECONSTRUCCION DE LA CARRETERA

DE LA ZONA DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

ESTADO DE GUAYANA FRANCESA

COMUNIDAD DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

SECCION DE LA SIERRA DE LA NEBLINA

excluidos de este ensayo los pacientes con insuficiencia renal. La duración media del tratamiento fue de 15 días en ambos grupos de tratamiento. En el análisis primario, la respuesta favorable, tal cual fue evaluada por el Comité de Revisión de Datos (CRD) ciego a la medicación del ensayo, se definió como resolución/mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de la infección con erradicación de *Candida* de la sangre y tejidos profundos 12 semanas tras la finalización del tratamiento (EOT).

Los pacientes que no fueron evaluados 12 semanas después del EOT se contabilizaron como fallos. En este análisis se encontró una respuesta favorable en el 41% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento.

En un análisis secundario, que utilizó las evaluaciones del CRD para el último tiempo de medida evaluable (EOT, o 2, 6, o 12 semanas después del EOT) voriconazol y el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol mostraron una tasa de respuesta favorable del 65% y del 71% respectivamente.

La evaluación por parte del investigador del resultado favorable para cada uno de esos tiempos de evaluación se muestra en la siguiente tabla:

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

#### *Infecciones refractarias graves por Candida*

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

#### *Infecciones por Scedosporium y Fusarium*

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

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

**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Paola Mauricio  
 Codirector Técnico - M.N. 15101  
 Apoderado

IF-2019-58573472-APN-BDGA#ANMAT

INDICADOR

ENTRADA

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

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

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

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

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

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

EDUCACION

EDUCACION

Asesoría Técnica  
2019

Desarrollo de IFI probada o probable mientras tomaban el fármaco del estudio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813
--	---	----------	---------------------	--------

\* Variable principal del estudio.

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

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

#### LMA

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

\* Variable principal del estudio.

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

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

#### Tratamientos de acondicionamiento mielosupresor

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

\* Variable principal del estudio.

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

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

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

#### *Duración del tratamiento*

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

#### *Población pediátrica*

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

La mayoría (57/61) habían recibido tratamientos antifúngicos previos que habían fracasado. En los ensayos terapéuticos se incluyeron 5 pacientes de entre 12 y 15 años, y el resto de los pacientes recibieron voriconazol en los programas de uso compasivo. Las enfermedades subyacentes de estos pacientes incluyeron neoplasias hematológicas (27 pacientes) y enfermedad granulomatosa crónica (14 pacientes). La infección fúngica tratada con más frecuencia fue la aspergilosis (43/61; 70%).

#### *Ensayo clínico acerca del efecto sobre el intervalo QT*

Se realizó un ensayo a dosis única, cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, con el fin de evaluar el efecto sobre el intervalo QT en voluntarios sanos, con tres dosis de voriconazol y una de ketoconazol administradas por vía oral. Después de la administración de 800, 1.200 y 1.600 mg de voriconazol, se obtuvieron unos incrementos máximos medios ajustados frente a placebo en el QTc desde el inicio de 5,1; 4,8 y 8,2 mseg, respectivamente, y de 7,0 mseg para una dosis de 800 mg de ketoconazol. De todos los grupos, ningún individuo presentó un incremento en el QTc =60 mseg desde el nivel basal. En ningún individuo se registró un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica.

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### *Características farmacocinéticas generales*

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

La farmacocinética de voriconazol es no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Al aumentar la dosis se obtienen incrementos de la exposición superiores a los proporcionales. Se estima, como media, que el incremento de la dosis por vía oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día, se traduce en una exposición 2,5 veces mayor (AUCt). La dosis oral de mantenimiento de 200 mg (100 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 3 mg/kg. Una dosis de 300 mg (150 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 4 mg/kg. Cuando se administran las dosis de carga recomendadas, por vía intravenosa u oral, se



alcanzan concentraciones plasmáticas próximas al equilibrio estacionario en las primeras 24 horas de administración. Cuando no se administra la dosis de carga, se produce acumulación con dosis múltiples, dos veces al día, alcanzándose las concentraciones plasmáticas de voriconazol en el estado de equilibrio en el día 6 en la mayoría de los sujetos.

#### *Absorción*

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

#### *Distribución*

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

#### *Biotransformación*

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

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta. Los estudios *in vivo* indican que CYP2C19 participa significativamente en el metabolismo de voriconazol. Esta enzima muestra un polimorfismo genético. Por ejemplo, cabe esperar que el 15-20% de la población asiática sean metabolizadores lentos. En los pacientes de raza caucásica y negra, la prevalencia de metabolizadores lentos es del 3-5%. Los estudios realizados en sujetos sanos de raza caucásica y japonesa han demostrado que los metabolizadores lentos tienen, de media, una exposición a voriconazol (AUC<sub>t</sub>) cuatro veces superior que los metabolizadores rápidos homocigóticos. Los sujetos metabolizadores rápidos heterocigóticos, tienen de media, una exposición dos veces superior a voriconazol que los metabolizadores rápidos homocigóticos. El metabolito principal de voriconazol es el N-óxido, que representa un 72% de los metabolitos radiomarcados circulantes en plasma. Este metabolito presenta una actividad antifúngica mínima que no contribuye a la eficacia global de voriconazol.

#### *Eliminación*

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

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

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

*Poblaciones especiales*

*Sexo*

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

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

*Pacientes de edad avanzada*

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

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

*Población pediátrica*

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

Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y de la adulta indicó que la exposición total esperada (AUC<sub>t</sub>) en niños tras la administración de una dosis de carga de 9 mg/kg por vía intravenosa era comparable a la obtenida en adultos tras la administración de

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

La mayor dosis intravenosa de mantenimiento en pacientes pediátricos comparado con la de adultos refleja la mayor capacidad de eliminación en pacientes pediátricos debido al mayor tamaño del hígado en relación a la masa corporal. La biodisponibilidad oral podría, sin embargo, estar limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

Las exposiciones de voriconazol en la mayoría de los pacientes adolescentes fueron comparables a la de los adultos en tratamiento con los mismos regímenes posológicos. Sin embargo, se observó una menor exposición en algunos adolescentes jóvenes con bajo peso corporal en comparación con los adultos. Es probable que estos sujetos pudieran metabolizar voriconazol de forma más parecida a como lo hacen los niños que a la de los adultos. En base al análisis farmacocinético poblacional, los 25 adolescentes de 12 a 14 años de edad con un peso de menos de 50 kg deberían recibir las dosis de niños.

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

#### *Datos preclínicos sobre seguridad*

Estudios toxicológicos con dosis repetidas de voriconazol indicaron que el hígado es el órgano diana de la toxicidad. La hepatotoxicidad ocurrió a exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, al igual que con otros medicamentos antifúngicos. En ratas, ratones y perros, voriconazol indujo también cambios adrenales mínimos.

SECRET

SECRET

SECRET

Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico, no han revelado un riesgo especial para los humanos.

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

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Dosificación

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

### Tratamiento

#### Adultos

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de voriconazol intravenoso u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el día 1 cercanas al estado estacionario. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%), 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*
<b>Dosis de carga (primeras 24 horas)</b>	6 mg/kg cada 12 horas	400 mg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas
<b>Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas)</b>	4 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

\* Pacientes con una edad de 15 años o superior.

#### *Duración del tratamiento*

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

#### *Ajuste de dosis*

AGENCIAS DE SERVICIOS  
AL SECTOR PÚBLICO  
CALLE 14 N.º 100-10  
BOGOTÁ, D. C.

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 tramos 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.

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

Niños (de 2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo (de 12 a 14 años y < 50 kg)

Voriconazol debe dosificarse como en los niños ya que, en dichos adolescentes jóvenes, el metabolismo de voriconazol puede ser más similar al de niños que al de adultos.

El régimen de dosis recomendado es el siguiente:

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

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

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

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

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

Ajuste de la dosis (niños de 2 a < 12 años y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo de 12 a 14 años y < 50 kg)

Si la repuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, debería incrementarse la dosis en tramos de 1 mg/kg (o en tramos de 50 mg si inicialmente se utilizó la dosis oral máxima de 350

IF-2019-58673472-APN-DQA#ANMAT  
 Farm. Paola Mauricio  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 15101  
 Apoderado

INFORME

DE TRABAJO



mg). Si los pacientes son incapaces de tolerar el tratamiento, reducir la dosis en tramos de 1 mg/kg (o en tramos de 50 mg si inicialmente se utilizó la dosis oral máxima de 350 mg).

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad con insuficiencia hepática o renal.

#### Profilaxis en adultos y niños

La profilaxis se debe iniciar el día del trasplante y puede durar hasta 100 días.

*Debe ser lo más corta posible en función del riesgo de presentar infección fúngica invasiva (IFI) determinada por neutropenia o inmunosupresión.* Únicamente puede prolongarse hasta 180 días tras el trasplante en caso de inmunosupresión persistente o enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

#### *Dosis*

El régimen posológico recomendado para la profilaxis es el mismo que para el tratamiento en los respectivos grupos de edad.

Consulte las tablas de tratamiento anteriores.

#### *Duración de la profilaxis*

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

El uso de voriconazol en la profilaxis durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo.

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

#### *Ajuste de la dosis*

Durante el uso como profilaxis, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en caso de ausencia de eficacia o aparición de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. Si aparecen acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos.

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

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

Siempre que sea posible se debe evitar la combinación de voriconazol con rifabutina. Sin embargo, si la combinación es estrictamente necesaria, la dosis de mantenimiento de voriconazol se podría aumentar de 200 a 350 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg).

Se puede administrar, de forma conjunta, efavirenz con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se reduce al 50%, es

SECRET

SECRET

SECRET

decir, a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol se interrumpa, se debe restablecer la dosis inicial de efavirenz.

*Pacientes de edad avanzada*

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

*Pacientes con insuficiencia renal*

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

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.

*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 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.

*Población pediátrica*


No se ha establecido la seguridad y la eficacia de voriconazol en niños menores de 2 años de edad.

**Forma de administración**

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

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.



**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paula Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderado

IF-2019-58578472-APN-DGAM-ANMAT

INFORME DE AVANCE DE OBRAS  
PROYECTO DE OBRAS DE RECONSTRUCCION DEL PUERTO DE  
MANTENIMIENTO DEL CANAL DE NAGUAYCAN

INFORME DE AVANCE DE OBRAS  
PROYECTO DE OBRAS DE RECONSTRUCCION DEL PUERTO DE  
MANTENIMIENTO DEL CANAL DE NAGUAYCAN

- Administración concomitante con sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con voriconazol, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de torsades de pointes.
- Administración concomitante con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital, ya que es probable que estos medicamentos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa.
- Administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de 400 mg una vez al día de efavirenz o superiores está contraindicada ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol en voluntarios sanos en este rango de dosis. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz.
- Administración concomitante con dosis altas de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día), ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis.
- Administración concomitante con alcaloides del cornezuelo (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede provocar ergotismo.
- Administración concomitante con sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa.
- Uso concomitante con la hierba de San Juan.

## ADVERTENCIAS

### *Hipersensibilidad*

Se recomienda tener precaución al prescribir voriconazol a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos.

### *Cardiovascular*

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

- Prolongación del intervalo QTc adquirida o congénita,
- Cardiomiopatía, en particular con insuficiencia cardíaca asociada,
- Bradicardia sinusal,
- Arritmias sintomáticas,



**Novartis Argentina S.A.**

IF-2019-58573472-PAPN-DGAA#ANMAT

Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

Faint, illegible text at the bottom left corner, possibly a stamp or header.

- Medicación concomitante que se sabe que prolongue el intervalo QT. Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deben monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Se ha llevado a cabo un ensayo en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QT del tratamiento con voriconazol a dosis únicas hasta cuatro veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica.

#### *Toxicidad hepática*

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

#### *Monitorización de la función hepática*

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

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

#### *Reacciones adversas oculares*

Se han notificado casos de reacciones adversas oculares prolongadas, incluyendo visión borrosa, neuritis óptica y papiloedema.

#### *Reacciones adversas renales*

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

#### *Monitorización de la función renal*

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

**Novartis Argentina S.A.**

IF-2019-58573472-PA11-DGA#ANMAT

Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

SECRETARIA DE ESTADO DE AGRICULTURA, PECUÁRIA E AQUECIMENTO ECONOMICO  
SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUARIA  
SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUARIA  
SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUARIA  
SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUARIA



#### *Monitorización de la función pancreática*

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

#### *Reacciones adversas dermatológicas serias*

##### Reacciones cutáneas exfoliativas.

Se han notificado reacciones cutáneas graves (SCAR) con el uso de voriconazol, 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 mortales. Si un paciente presenta una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente, y si las lesiones progresan, debe suspenderse el tratamiento con voriconazol.

##### Fototoxicidad

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

#### *Tratamiento a largo plazo*

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

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

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años. Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores.

SECRETARIA DE ECONOMIA  
SECRETARIA DE ECONOMIA  
SECRETARIA DE ECONOMIA  
SECRETARIA DE ECONOMIA  
SECRETARIA DE ECONOMIA

Se observó una frecuencia más alta de elevaciones de las enzimas hepáticas en la población pediátrica. Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

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

#### *Profilaxis*

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

#### *Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450)*

Se recomienda monitorizar cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

#### *Efavirenz (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4)*

Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de voriconazol se debe aumentar a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se debe reducir a 300 mg cada 24 horas.

#### *Rifabutina (inductor potente del CYP450)*

Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

#### *Ritonavir (inductor potente del CYP450, inhibidor y sustrato del CYP3A4)*

Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.

#### *Everolimus (sustrato del CYP3A4, sustrato de la gp-P)*

No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus, ya que se espera que voriconazol incremente significativamente los niveles de everolimus. Actualmente no hay datos suficientes para realizar recomendaciones de dosis en esta situación.

#### *Metadona (sustrato del CYP3A4)*

ITEM	DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
1	...	...	...	...	...
2	...	...	...	...	...
3	...	...	...	...	...
4	...	...	...	...	...
5	...	...	...	...	...
6	...	...	...	...	...
7	...	...	...	...	...
8	...	...	...	...	...
9	...	...	...	...	...
10	...	...	...	...	...
11	...	...	...	...	...
12	...	...	...	...	...
13	...	...	...	...	...
14	...	...	...	...	...
15	...	...	...	...	...
16	...	...	...	...	...
17	...	...	...	...	...
18	...	...	...	...	...
19	...	...	...	...	...
20	...	...	...	...	...
21	...	...	...	...	...
22	...	...	...	...	...
23	...	...	...	...	...
24	...	...	...	...	...
25	...	...	...	...	...
26	...	...	...	...	...
27	...	...	...	...	...
28	...	...	...	...	...
29	...	...	...	...	...
30	...	...	...	...	...
31	...	...	...	...	...
32	...	...	...	...	...
33	...	...	...	...	...
34	...	...	...	...	...
35	...	...	...	...	...
36	...	...	...	...	...
37	...	...	...	...	...
38	...	...	...	...	...
39	...	...	...	...	...
40	...	...	...	...	...
41	...	...	...	...	...
42	...	...	...	...	...
43	...	...	...	...	...
44	...	...	...	...	...
45	...	...	...	...	...
46	...	...	...	...	...
47	...	...	...	...	...
48	...	...	...	...	...
49	...	...	...	...	...
50	...	...	...	...	...
51	...	...	...	...	...
52	...	...	...	...	...
53	...	...	...	...	...
54	...	...	...	...	...
55	...	...	...	...	...
56	...	...	...	...	...
57	...	...	...	...	...
58	...	...	...	...	...
59	...	...	...	...	...
60	...	...	...	...	...
61	...	...	...	...	...
62	...	...	...	...	...
63	...	...	...	...	...
64	...	...	...	...	...
65	...	...	...	...	...
66	...	...	...	...	...
67	...	...	...	...	...
68	...	...	...	...	...
69	...	...	...	...	...
70	...	...	...	...	...
71	...	...	...	...	...
72	...	...	...	...	...
73	...	...	...	...	...
74	...	...	...	...	...
75	...	...	...	...	...
76	...	...	...	...	...
77	...	...	...	...	...
78	...	...	...	...	...
79	...	...	...	...	...
80	...	...	...	...	...
81	...	...	...	...	...
82	...	...	...	...	...
83	...	...	...	...	...
84	...	...	...	...	...
85	...	...	...	...	...
86	...	...	...	...	...
87	...	...	...	...	...
88	...	...	...	...	...
89	...	...	...	...	...
90	...	...	...	...	...
91	...	...	...	...	...
92	...	...	...	...	...
93	...	...	...	...	...
94	...	...	...	...	...
95	...	...	...	...	...
96	...	...	...	...	...
97	...	...	...	...	...
98	...	...	...	...	...
99	...	...	...	...	...
100	...	...	...	...	...

...

Se recomienda una monitorización frecuente de las reacciones adversas y de la toxicidad relacionada con metadona, incluyendo la prolongación del intervalo QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.

*Opiáceos de acción corta (sustratos del CYP3A4)*

Se debe valorar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y de otros opiáceos de acción corta con estructura similar a alfentanilo y metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, sufentanilo) cuando se administren de forma concomitante con voriconazol. Dado que la semivida de eliminación de alfentanilo se cuadruplica cuando éste se administra conjuntamente con voriconazol, y que en un estudio independiente publicado se evidenció un incremento de la AUC 0-8 de fentanilo, puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos (incluido un período más largo de monitorización de la función respiratoria).

*Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4)*

Debería considerarse una reducción de la dosis de oxycodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo, hidrocodona) cuando se administran concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos.

*Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)*

La administración concomitante de voriconazol oral y fluconazol oral puede resultar en un incremento significativo de la Cmax y del AUCt de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol cuando se administra voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol.

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

**PRECAUCIONES**

**Interacciones**

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

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

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asesoría Regulación  
Director Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

IF-2019-58573472-APN-DGA#ANMAT

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

SECRETADO GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA

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

*Tabla de interacciones*

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

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

Medicamento [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina y terfenadina [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede producir prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	<b>Contraindicado</b> (ver Contraindicaciones)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (p.ej. fenobarbital, mefobarbital) [inductores potentes del CYP450]	Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada reduzcan de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	<b>Contraindicado</b> (ver Contraindicaciones)
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) [inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4]  Efavirenz (400 mg QD administrado concomitantemente con voriconazol 200 mg BID)	C $_{m\acute{a}x}$ . efavirenz $\uparrow$ 38% AUC $\tau$ efavirenz $\uparrow$ 44% C $_{m\acute{a}x}$ . voriconazol $\downarrow$ 61% AUC $\tau$ voriconazol $\downarrow$ 77%	El uso de dosis estándar de voriconazol con efavirenz, dosis de 400 mg QD o superiores, está <b>contraindicado</b> (ver Contraindicaciones).

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Directora Técnica, N.º 15101  
Apoderado

IF-2019-58573472-APN-DGA#ANMAT

INFORMACIÓN GENERAL



Medicamento [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Efavirenz 300 mg QD, administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID	Comparado con efavirenz 600 mg QD, $C_{m\acute{a}x}$ . efavirenz $\leftrightarrow$ AUC $_{\tau}$ efavirenz $\uparrow$ 17%  Comparado con 200 mg de voriconazol BID, $C_{m\acute{a}x}$ . voriconazol $\uparrow$ 23% AUC $_{\tau}$ voriconazol $\downarrow$ 7%	Voriconazol puede ser administrado concomitantemente con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 400 mg BID y la dosis de efavirenz se reduce a 300 mg QD. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz (Ver Posología y Forma de administración y Precauciones).
Alcaloides ergotamínicos (p.ej. ergotamina y dihidroergotamina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergotamínicos y produzca ergotismo.	<b>Contraindicado</b> (ver Contraindicaciones)
Rifabutina [inductor potente del CYP450] 300 mg QD	$C_{m\acute{a}x}$ . voriconazol $\downarrow$ 69% AUC $_{\tau}$ voriconazol $\downarrow$ 78%	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y rifabutina, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se debe incrementar la dosis de mantenimiento de voriconazol a 5 mg/kg BID por vía intravenosa, o de 200 a 350 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver sección 4.2). Se recomienda monitorizar estrechamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina concomitantemente con voriconazol.
300 mg QD (administrado concomitantemente con 350 mg de voriconazol BID) *	Comparado con 200 mg BID de voriconazol, $C_{m\acute{a}x}$ . voriconazol $\downarrow$ 4% AUC $_{\tau}$ voriconazol $\downarrow$ 32%	
300 mg QD (administrado concomitantemente con 400 mg de voriconazol BID) *	$C_{m\acute{a}x}$ . rifabutina $\uparrow$ 195% AUC $_{\tau}$ rifabutina $\uparrow$ 331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, $C_{m\acute{a}x}$ . voriconazol $\uparrow$ 104% AUC $_{\tau}$ voriconazol $\uparrow$ 87%	
Rifampicina (600 mg QD) [inductor potente del CYP450]	$C_{m\acute{a}x}$ . voriconazol $\downarrow$ 93% AUC $_{\tau}$ voriconazol $\downarrow$ 96%	<b>Contraindicado</b> (ver Contraindicaciones)
Ritonavir (inhibidor de la proteasa) [inductor potente del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4] Dosis alta (400 mg BID)	$C_{m\acute{a}x}$ . y AUC $_{\tau}$ ritonavir $\leftrightarrow$ $C_{m\acute{a}x}$ . voriconazol $\downarrow$ 66% AUC $_{\tau}$ voriconazol $\downarrow$ 82%	La administración concomitante de voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y mayores BID) está <b>contraindicada</b> (ver Contraindicaciones).


**Novartis Argentina S.A.**

Farm. Paola Mauricio

IF-2019-58573472-APN-DGAF#ANMAT

 C. de Asesoría Reguladora  
 Conductor Técnico - M.N. 15101  
 Apoderado

SECRET

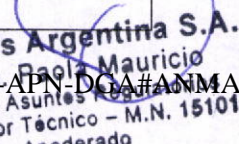
SECRET

SECRET

SECRET

<b>Medicamento</b> <i>[Mecanismo de interacción]</i>	<b>Interacción</b> <b>Cambios en la media Geométrica (%)</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración concomitante</b>
Dosis baja (100 mg BID) *	C <sub>máx.</sub> ritonavir ↓25% AUC <sub>τ</sub> ritonavir ↓13% C <sub>máx.</sub> voriconazol ↓24% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↓39%	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol con dosis bajas de ritonavir (100 mg BID), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique la utilización de voriconazol.
Hierba de San Juan <i>[inductor del CYP450; inductor de gp-P]</i> 300 mg TID (administrado concomitantemente con una dosis única de 400 mg de voriconazol)	En un estudio independiente publicado, AUC <sub>0-∞</sub> voriconazol ↓59%	<b>Contraindicado</b> (ver Contraindicaciones)
Everolimus <i>[sustrato del CYP3A4, sustrato de gp-P]</i>	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus.	No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus debido a que se espera que voriconazol incremente significativamente las concentraciones de everolimus
Fluconazol (200 mg QD) <i>[inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]</i>	C <sub>max</sub> voriconazol ↑57% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↑79% C <sub>max</sub> fluconazol ND AUC <sub>τ</sub> fluconazol ND	No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.
Fenitoína <i>[sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450]</i>  300 mg QD  300 mg QD (administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID)*	C <sub>max</sub> voriconazol ↓49% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↓69%  C <sub>max</sub> fenitoína ↑67% AUC <sub>τ</sub> fenitoína ↑81% Comparado a voriconazol 200 mg BID, C <sub>max</sub> voriconazol ↑34% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↑39%	Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y fenitoína, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles plasmáticos de fenitoína.  Fenitoína puede administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg IV BID, o de 200 mg a 400 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver Advertencias).
Anticoagulantes  Warfarina (dosis única de 30 mg, administrada concomitantemente con 300 mg BID de voriconazol) <i>[sustrato del CYP2C9]</i>	El incremento máximo del tiempo de protrombina fue aproximadamente del orden de dos veces.	Se recomienda monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación, y se debe ajustar la dosis del

Medicamento [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Otras cumarinas orales (p.ej., fenprocumon, acenocumarol) [sustratos del CYP2C9 y CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas pudiendo provocar un incremento del tiempo de protrombina.	anticoagulante convenientemente.
Benzodiacepinas (p.ej. midazolam, triazolam, alprazolam) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las benzodiacepinas que se metabolizan por el CYP3A4 causando un efecto sedante prolongado.	Se debe considerar la reducción de la dosis de las benzodiacepinas.
Inmunosupresores [sustratos del CYP3A4]		
Sirolimus (dosis única de 2 mg)  Ciclosporinas (en receptores de trasplante renal estables en tratamiento crónico con ciclosporina)	En un estudio independiente publicado, $C_{m\acute{a}x}$ . sirolimus $\uparrow$ 6,6 veces $AUC_{0-\infty}$ sirolimus $\uparrow$ 11 veces  $C_{m\acute{a}x}$ . ciclosporina $\uparrow$ 13% $AUC_{\tau}$ ciclosporina $\uparrow$ 70%	La administración concomitante de voriconazol con sirolimus está <b>contraindicada</b> (ver Contraindicaciones) Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con ciclosporina se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina. Se han asociado niveles elevados de ciclosporina con nefrotoxicidad. <u>Cuando se suspende voriconazol se deben monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario.</u>
Tacrolimus (0.1 mg/kg en dosis única)	$C_{m\acute{a}x}$ . de tacrolimus $\uparrow$ 117% $AUC_{\tau}$ de tacrolimus $\uparrow$ 221%	Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. <u>Cuando se suspende voriconazol, se deben monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus e incrementar la dosis tanto como sea necesario.</u>
Opiáceos de acción prolongada [sustratos del CYP3A4]  Oxicodona (dosis única de 10 mg)	En un estudio independiente, $C_{m\acute{a}x}$ . oxicodona $\uparrow$ 1,7 veces $AUC_{0-\infty}$ oxicodona $\uparrow$ 3,6 veces	Se debe considerar una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. hidrocodona). Puede ser necesario reacciones adversas asociadas a los opiáceos.

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Paulo Mauricio  
 Gte. de Asuntos Legales  
 Codirector Técnico - M.N. 15101  
 Apoderado

IF-2019-5857B472-APN-DOA#ANMAT

Medicamento [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Metadona (32-100 mg QD) [sustrato del CYP3A4]	$C_{m\acute{a}x}$ . R-metadona (activa) ↑ 31% AUC <sub>τ</sub> R-metadona (activa) ↑ 47% $C_{m\acute{a}x}$ . S-metadona ↑ 65% AUC <sub>τ</sub> S-metadona ↑ 103%	Se recomienda monitorizar frecuentemente las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con metadona, incluida la prolongación del intervalo QTc. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.
Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) [sustratos del CYP2C9]  Ibuprofeno (dosis única de 400 mg)  Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	$C_{m\acute{a}x}$ . S-Ibuprofeno ↑ 20% AUC <sub>0-∞</sub> S-Ibuprofeno ↑ 100%  $C_{m\acute{a}x}$ . diclofenaco ↑ 114% AUC <sub>0-∞</sub> diclofenaco ↑ 78%	Se recomienda monitorizar las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con los AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis de los AINEs.
Omeprazol (40 mg QD)* [Inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4]	$C_{m\acute{a}x}$ . omeprazol ↑ 116% AUC <sub>τ</sub> omeprazol ↑ 280% $C_{m\acute{a}x}$ . voriconazol ↑ 15% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↑ 41%  Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 también podrían ser inhibidos por voriconazol y producir concentraciones plasmáticas incrementadas de estos medicamentos.	No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.  Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con dosis de 40 mg o mayores de omeprazol, se recomienda reducir la dosis de omeprazol a la mitad.
Anticonceptivos orales* [sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19] Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	$C_{m\acute{a}x}$ . etinilestradiol ↑ 36% AUC <sub>τ</sub> etinilestradiol ↑ 61% $C_{m\acute{a}x}$ . noretisterona ↑ 15% AUC <sub>τ</sub> noretisterona ↑ 53% $C_{m\acute{a}x}$ . voriconazol ↑ 14% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↑ 46%	Se recomienda monitorizar las reacciones adversas relacionadas con los anticonceptivos orales, además de los de voriconazol.
Opiáceos de acción corta [sustratos del CYP3A4]  Alfentanilo (dosis única de 20 µg/kg, con naloxona de forma concomitante)  Fentanilo (dosis única de 5 µg/kg)	En un estudio independiente publicado, AUC <sub>0-∞</sub> alfentanilo ↑ 6 veces  En un estudio independiente publicado, AUC <sub>0-∞</sub> fentanilo ↑ 1,34 veces	Se debe considerar una reducción de la dosis de alfentanilo, de fentanilo y de otros opiáceos de acción corta de estructura similar al fentanilo y que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. sufentanil). Se recomienda monitorizar frecuentemente en busca de síntomas de depresión respiratoria y de otras reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Estatinas (p.ej. lovastatina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las estatinas que son metabolizadas por el CYP3A4, pudiendo producir rabdomiolisis.	Se debe considerar reducir la dosis de las estatinas.

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Paola Mauricio  
 Gte. de Asesoría Técnica  
 Codirector Técnico - M.N. 15101  
 Apoderado

IF-2019-58573472-APN-DGIA#ANMAT

SECRETARIA DE ECONOMIA E FINANÇAS  
DEPARTAMENTO DE ECONOMIA E FINANÇAS  
RUA DO COMÉRCIO, 100 - CENTRO  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - SÃO CARLOS - SP

Medicamento [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Sulfonilureas (p.ej., tolbutamida, glibuzida, gliburida) [sustratos del CYP2C9]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas y causar hipoglucemia.	Se recomienda monitorizar estrechamente la glucemia. Se debe considerar reducir la dosis de las sulfonilureas.
Alcaloides de la Vinca (p.ej., vincristina y vinblastina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.	Se debe considerar reducir la dosis de los alcaloides de la vinca.
Otros Inhibidores de la Proteasa del VIH (p.ej., saquinavir, amprenavir y nelfinavir) * [sustratos e inhibidores del CYP3A4]	No se ha estudiado clínicamente. En estudios <i>in vitro</i> se ha observado que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH, y el metabolismo de voriconazol puede también inhibirse por los inhibidores de la proteasa del VIH.	Monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINNs) (p.ej., delavirdina, nevirapina) * [sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450]	No se ha estudiado clínicamente. En estudios <i>in vitro</i> se ha observado que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por ITINN y que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los ITINNs. Los hallazgos del efecto de efavirenz sobre voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por un ITINN.	Monitorizar cuidadosamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Cimetidina (400 mg BID) [inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico]	C <sub>máx.</sub> voriconazol ↑ 18% AUC <sub>t</sub> voriconazol ↑ 23%	No se precisa ajuste de dosis.
Digoxina (0.25 mg QD) [sustrato de gp-P]	C <sub>máx.</sub> digoxina ↔ AUC <sub>t</sub> digoxina ↔	No se precisa ajuste de dosis
Indinavir (800 mg TID) [inhibidor y sustrato del CYP3A4]	C <sub>máx.</sub> indinavir ↔ AUC <sub>t</sub> indinavir ↔ C <sub>máx.</sub> voriconazol ↔ AUC <sub>t</sub> voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) [inhibidor del CYP3A4] Azitromicina (500 mg QD)	C <sub>máx.</sub> y AUC <sub>t</sub> voriconazol ↔ C <sub>máx.</sub> y AUC <sub>t</sub> voriconazol ↔  Se desconoce el efecto de voriconazol sobre	No se precisa ajuste de dosis
Ácido micofenólico (dosis única de 1 g) [sustrato de UDP-glucuronil transferasa]	C <sub>máx.</sub> ácido micofenólico ↔ AUC <sub>t</sub> ácido micofenólico ↔	No se precisa ajuste de dosis
Prednisolona (dosis única de 60 mg) [sustrato CYP3A4]	C <sub>máx.</sub> prednisolona ↑ 11% AUC <sub>0-∞</sub> prednisolona ↑ 34%	No se precisa ajuste de dosis
Ranitidina (150 mg BID) [incrementa el pH gástrico]	C <sub>máx.</sub> y AUC <sub>t</sub> voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis

**Embarazo**

**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Paola Mauricio  
 Codirector Técnico - M.N. 15101  
 Apoderado

IF-2019-58573472-APN-DGAFANMAT

Faint, illegible text or markings in the lower-left quadrant of the page.



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

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

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

#### *Mujeres en edad fértil*

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

#### **Lactancia**

No se ha estudiado la excreción de voriconazol en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia al inicio del tratamiento con voriconazol.

#### **Fertilidad**

En un estudio con animales, no se ha demostrado alteraciones en la fertilidad en ratas macho y hembra.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

El perfil de seguridad de voriconazol se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (incluyendo 1603 pacientes adultos en ensayos clínicos terapéuticos y un adicional de 270 adultos en ensayos clínicos de profilaxis). Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron alteraciones de la visión, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico, prueba anormal de la función hepática, dificultad respiratoria y dolor abdominal. Generalmente la gravedad de estas reacciones adversas fue de leve a moderada. No se observaron diferencias significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo.

#### **Listado de reacciones adversas**

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101

IF-2019-58573472-2019-DGA#ANMAT

SECRETARIA DE AGRICULTURA, PECUARIA E AQUECIMENTO ECONOMICO  
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCACAO, CIENCIA E TECNOLOGIA DO RIO GRANDE DO NORTE  
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCACAO, CIENCIA E TECNOLOGIA DO RIO GRANDE DO NORTE  
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCACAO, CIENCIA E TECNOLOGIA DO RIO GRANDE DO NORTE

Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la tabla siguiente, se enumeran todas las reacciones adversas con una relación causal con el tratamiento, clasificadas por órgano del sistema y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ )

Muy raras ( $<1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Sinusitis
Poco frecuentes	Colitis pseudomembranosa
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)</b>	
No conocidas	Carcinoma de células escamosas*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes	Depresión de médula ósea, linfadenopatía, eosinofilia
Raras	Coagulación intravascular diseminada
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Raras	Reacción anafilactoide
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo
Raras	Hipertiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Edema periférico
Frecuentes	Hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Depresión, alucinaciones, ansiedad, insomnio, estado confusional
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Convulsión, temblores, parestesia, hipertonía, somnolencia, síncope, mareos

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Paola Mauricio  
 Director Técnico - M.N. 15191  
 Apoderado

IF-2019-58573472-APN-DGA#ANMAT

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Poco frecuentes	Edema cerebral, encefalopatía, trastorno extrapiramidal, neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia
Raras	Encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barre, nistagmo
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy frecuentes	Alteración visual
Frecuentes	Hemorragia de la retina
Poco frecuentes	Crisis oculógira, trastorno del nervio óptico, papiloedema, blefaritis, diplopía, escleritis
Raras	Atrofia óptica, opacidad corneal
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes	Hipoacusia, vértigo, tinnitus
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes	Arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia
Poco frecuentes	Fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT
Raras	Torsades de pointes, bloqueo AV completo, bloqueo de rama, arritmia nodal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipotensión, flebitis
Poco frecuentes	Tromboflebitis, linfangitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	Dificultad respiratoria
Frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Dispepsia, queilitis, constipación, gingivitis
Poco frecuentes	Pancreatitis, duodenitis, glositis, lengua hinchada, peritonitis,
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Muy frecuentes	Prueba anormal de función hepática
Frecuentes	Ictericia, ictericia colestática, hepatitis
Poco frecuentes	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Erupción/exantema
Frecuentes	Dermatitis exfoliativa, alopecia, erupción máculo papular, prurito, eritema
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, dermatitis alérgica, fototoxicidad, erupción macular, erupción papular, púrpura, eccema
Raras	Pseudoporfiria, erupción medicamentosa fija, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, psoriasis, queratosis actínica, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
No conocidas	Lupus eritematoso cutáneo*, efelides, lentigo
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Frecuentes	Dolor de espalda
Poco frecuentes	Artritis
No conocidas	Periostitis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Fallo renal agudo, hematuria
Poco frecuentes	Proteinuria, nefritis, Necrosis tubular renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy Frecuentes	Pirexia
Frecuentes	Dolor torácico, edema facial, astenia, escalofríos
Poco frecuentes	Enfermedad del tipo gripal
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Niveles aumentados de creatinina en sangre
Poco frecuentes	Niveles aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre

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

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### *Alteraciones visuales*

En los ensayos clínicos fueron muy frecuentes las alteraciones visuales (incluyendo visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, desórdenes de los ojos, visión de halos, ceguera nocturna, oscilopsia, ftopsia, migraña visual, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, manchas en la vista y xantopsia) relacionadas con voriconazol. 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 de 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 sea a nivel de la retina. En un ensayo con voluntarios sanos en el que se estudiaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante los 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.

Se han notificado acontecimientos adversos visuales prolongados después de la comercialización

#### **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

IF-2019-58573472-APN/DGA#S.MAT

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Director Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado reacciones cutáneas graves durante el tratamiento con voriconazol, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (poco común), necrólisis tóxica epidérmica (rara) y eritema multiforme (rara).

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser monitorizado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con voriconazol si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, como efelides, lentigo y queratosis actínica, especialmente durante tratamientos prolongados.

Ha habido notificaciones de carcinoma de células escamosas en la piel en pacientes tratados con voriconazol durante largos períodos de tiempo, no se ha establecido el mecanismo.

### **Pruebas de función hepática**

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global de aumento de transaminasas 3 veces por encima del límite superior normal (no necesariamente) comprendiendo un evento adverso) fue del 18% (319/1768) en adultos y 25,8% (73/283) en sujetos pediátricos que recibieron voriconazol en un pool de uso terapéutico y profiláctico.

Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. En la mayoría de los casos se resolvieron durante el tratamiento con o sin ajuste de dosis, siendo necesaria, en algunos casos, la suspensión del tratamiento.

En pacientes con otros trastornos subyacentes graves se ha asociado voriconazol a casos de toxicidad hepática grave, incluyendo ictericia y casos ocasionales de hepatitis y fallo hepático letales.

### **Profilaxis**

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

### **Población pediátrica**

Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 288 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad (169) y de 12 a <18 años de edad (119) que recibieron voriconazol para uso profiláctico (183) y uso terapéutico (105) en ensayos clínicos. La seguridad de voriconazol también se evaluó en otros 158 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad en programas de uso compasivo. En general, el perfil de seguridad de voriconazol en la población pediátrica fue similar al de los

SECRET

SECRET

SECRET

adultos. No obstante, se observó una mayor tendencia de aumentos en la frecuencia de las enzimas hepáticas, notificadas en ensayos clínicos en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos (14,2% de transaminasas elevadas en los pacientes pediátricos frente al 5,3% en los adultos). Los datos de la experiencia post-comercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas (especialmente eritema) en la población pediátrica en comparación con los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron voriconazol bajo uso compasivo, se notificaron las siguientes reacciones adversas (para las que no se excluye una posible relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), niveles aumentados de bilirrubina en sangre (1), elevación de enzimas hepáticas (1), rash (1) y papiloedema (1). Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

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

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

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

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

### **PRESENTACIONES**

Voriconazol 50 mg: Envases conteniendo 10, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Voriconazol 200 mg: Envases conteniendo 10, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.927

Elaborado en:

**Sandoz Privated Limited.**

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios

IF-2019-58573472-APN-DGA#ANMAT  
Código Técnico M.N. 25101  
ApoDERADO



10/10/2019 10:10:10 AM

Plot No. 8-A/2 & 8-B; TTC Industrial Area; Kalwe Block, Village Dighe  
Navi Mumbai – India.

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: marzo 2019. Aprobado por Disposición N° ...

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico – M.N. 15101

IF-2019-58573472-APN-DGA#ANMAT



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-57210765 PROSP COMP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 56 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.25 11:54:47 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.25 11:54:54 -0300'



## PROYECTO DE PROSPECTO

# Voriconazol Sandoz 200 mg

## Voriconazol 200 mg

Polvo liofilizado para inyectables

Industria Eslovena

Venta bajo receta archivada

### FORMULA

Cada frasco ampolla de 200 mg contiene:

Voriconazol.....200 mg.

Excipientes: Éter sulfobutílico de  $\beta$ -ciclodextrina sódica 3,2 mg.

### ACCION TERAPEUTICA

Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos.

### INDICACIONES

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

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

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

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

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos.

Código ATC: J02AC03

### Propiedades farmacodinámicas

#### *Mecanismo de acción*

Voriconazol es un agente antifúngico triazólico. El mecanismo de acción principal del voriconazol es la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediado por el citocromo P-450 fúngico, que constituye un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-

1/29

Página 1 de 29

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico – M.N. 15101  
Apoderado

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

IF-2019-58568474-APN-DGA#ANMAT



metilesteroles se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de voriconazol.

Voriconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que para los sistemas enzimáticos del citocromo P-450 de varios mamíferos.

#### *Relación entre farmacocinética y farmacodinamia (relación FC/FD)*

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

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

#### *Eficacia y seguridad clínica*

Voriconazol muestra un amplio espectro de actividad in vitro, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, voriconazol muestra actividad fungicida in vitro frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes.

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

Otras infecciones micóticas tratadas (a menudo, con respuesta parcial o completa) incluyeron casos aislados producidos por *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. incluyendo *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon* spp., incluyendo infecciones por *T. beigelii*.

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

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

#### *Puntos de corte*

2/29

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado



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

Las especies que están implicadas más frecuentemente en infecciones humanas incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* and *C. krusei*, todas ellas especies que normalmente muestran concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) menores a 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 CMI de voriconazol para aislados resistentes a fluconazol son proporcionalmente más altas que las correspondientes a las de aislados sensibles a fluconazol. Por tanto, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar la especie de *Candida*. Si se dispone del test de sensibilidad antifúngico, la CMI resultante debe interpretarse utilizando los criterios de los puntos de corte establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Susceptibilidad a Antimicrobianos (EUCAST).

Especies de <i>Candida</i>	Punto de corte CMI (mg/L)	
	≤S (Sensible)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0.125	0.125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0.125	0.125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0.125	0.125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	Evidencia insuficiente	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	Evidencia insuficiente	
Otras especies de <i>Candida spp.</i> <sup>4</sup>	Evidencia insuficiente	

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

<sup>2</sup> En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. glabrata* fue el 21% más baja, en comparación con *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, esta respuesta reducida no se correlaciona con las CMI elevadas.

<sup>3</sup> En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. krusei* fue similar a *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, como solo hubo 9 casos disponibles para el análisis EUCAST, la evidencia de que se dispone en la actualidad es insuficiente para establecer puntos de corte clínicos para *C. krusei*.

<sup>4</sup> EUCAST no ha establecido puntos de corte inespecíficos para voriconazol.

#### Duración del tratamiento

En los estudios clínicos, 561 pacientes recibieron terapia con voriconazol por más de 12 semanas, y 136 pacientes recibieron voriconazol por más de 6 meses.

#### Población pediátrica

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado



Sesenta y un pacientes pediátricos de 9 meses a 15 años de edad con infecciones fúngicas invasivas demostradas o probables fueron tratados con voriconazol. Esta población incluyó 34 pacientes de 2 a <12 años de edad y 20 pacientes de 12 a 15 años de edad.

En la mayoría (57/61) habían fracasado terapias antifúngicas previas. Los estudios terapéuticos incluyeron 5 pacientes de 12 a 15 años de edad, y los pacientes restantes recibieron voriconazol como parte de los programas de uso compasivo. Las enfermedades subyacentes de estos pacientes incluían neoplasias hematológicas (27 pacientes) y enfermedad granulomatosa crónica (14 pacientes). La infección fúngica más comúnmente tratada fue aspergilosis (43/61; 71%).

#### **Propiedades farmacocinéticas**

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

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

#### *Absorción*

Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) en 1-2 horas tras la administración. La biodisponibilidad absoluta de voriconazol tras la administración oral se calcula que es del 96%. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-24</sub> se reducen en un 34% y 24%, respectivamente. La absorción de voriconazol no se ve afectada por los cambios del pH gástrico.

#### *Distribución*

Se calcula que el volumen de distribución de voriconazol en el equilibrio estacionario es de 4,6 L/kg, lo que indica una extensa distribución en los tejidos. Se estima que la unión a proteínas

4/29

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado



plasmáticas es del 58%. Muestras de líquido cefalorraquídeo de 8 pacientes incluidos en un programa de uso compasivo mostraron concentraciones detectables de voriconazol en todos ellos.

#### *Biotransformación*

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

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

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

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

#### *Eliminación*

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

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

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

#### **Poblaciones especiales**

##### *Sexo*

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>t</sub> en las mujeres sanas jóvenes fueron un 83% y un 113% superiores, respectivamente, con respecto a los varones sanos jóvenes (18-45 años). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas del C<sub>max</sub> y

5/29

Página 5 de 29

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101





el AUC $\tau$  entre los varones pacientes de edad avanzada sanos y las mujeres pacientes de edad avanzada sanas ( $\geq 65$  años).

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C<sub>max</sub> y el AUC $\tau$  de varones pacientes de edad avanzada sanos ( $\geq 65$  años) fueron un 61% y 86% superiores, respectivamente, que la de los varones jóvenes sanos (18-45 años). No se observaron diferencias significativas en la C<sub>max</sub> y el AUC $\tau$  entre las mujeres ancianas sanas ( $\geq 65$  años) y las mujeres jóvenes sanas (18-45 años).

El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada fue similar y, por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

#### *Población pediátrica*

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

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

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



estar limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

Las exposiciones de voriconazol en la mayoría de los pacientes adolescentes fueron comparables a la de los adultos en tratamiento con los mismos regímenes posológicos. Sin embargo, se observó una menor exposición en algunos adolescentes jóvenes con bajo peso corporal en comparación con los adultos. Es probable que estos sujetos pudieran metabolizar voriconazol de forma más parecida a como lo hacen los niños que a la de los adultos. En base al análisis farmacocinético poblacional, los adolescentes de 12 a 14 años de edad con un peso de menos de 50 kg deberían recibir las dosis de niños.

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (niveles de creatinina sérica > 2,5 mg/dl), se produce acumulación del excipiente intravenoso, Éter sulfobutílico de  $\beta$ -ciclodextrina sódica. (Ver Posología y Forma de administración y Precauciones).

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

### **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

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

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

### **Tratamiento**

#### **Adultos**

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de Voriconazol Sandoz 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:

7/29

Página 7 de 29

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

IF-2019-58568474-APN-DGA#ANMAT

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



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

\* Pacientes con una edad de 15 años o superior.

#### *Duración del tratamiento*

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

#### *Ajuste de la dosis*

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

Si la respuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, la dosis de mantenimiento puede incrementarse a 300 mg dos veces al día para la administración oral. Para pacientes con un peso inferior a 40 kg, la dosis oral puede incrementarse a 150 mg dos veces al día.

Si los pacientes son incapaces de tolerar el tratamiento a estas dosis tan elevadas, reducir la dosis oral en pasos de 50 mg hasta la dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día (o 100 mg 2 veces al día para pacientes con peso inferior a 40 kg).

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

#### **Niños (de 2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con bajo peso corporal (de 12 a 14 años y < 50 kg)**

Voriconazol debe dosificarse como en los niños ya que en dichos adolescentes jóvenes, el metabolismo de voriconazol puede ser más similar al de niños que al de adultos.

El régimen de dosis recomendado es el siguiente:

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

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

8/29

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Maurisio  
Gte. de Asuntos Regulatorios

Página 8 de 29



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

#### *Ajuste de la dosis*

Si la respuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, la dosis intravenosa debería incrementarse en pasos de 1 mg/kg. Si el paciente es incapaz de tolerar el tratamiento, reducir la dosis en pasos de 1 mg/kg.

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad con insuficiencia hepática o renal (ver Reacciones adversas y Propiedades farmacocinéticas).

#### **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.

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

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

#### *Dosis*

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

#### *Duración de la profilaxis*

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

El uso de voriconazol en la profilaxis durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo (Ver Precauciones y Propiedades farmacológicas).

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

#### *Ajuste de la dosis*

Durante el uso como profilaxis, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en caso de ausencia de eficacia o aparición de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. Si aparecen acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos (Ver Precauciones y Reacciones adversas).

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

9/29

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado



Se puede administrar de forma concomitante rifabutin o fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, ver Advertencias y Precauciones.

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), se produce acumulación del excipiente de la forma intravenosa, SBECD. Se deberá administrar voriconazol por vía oral a estos pacientes, a menos que una valoración del riesgo-beneficio en estos pacientes justifique el uso de voriconazol por vía intravenosa. Los niveles de creatinina sérica deberán ser cuidadosamente monitorizados en estos pacientes y, si se incrementaran, se deberá considerar el cambio al tratamiento con voriconazol por vía oral (ver Propiedades farmacocinéticas).

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

El excipiente de la forma intravenosa, SBECD, es hemodializado con un aclaramiento de 55 ml/min.

#### *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 (ver Propiedades farmacocinéticas).

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

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

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

#### *Población pediátrica*

10/29

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

Página 10 de 29

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2626/2002 y el Decreto N° 263/2003.- IF-2019-58568474-APN-DGA#ANMAT



No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Voriconazol Sandoz en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en Reacciones adversas y Propiedades farmacológicas; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### Forma de administración

Voriconazol Sandoz precisa ser reconstituido y diluido) antes de la administración en perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de bolo.

El polvo se reconstituye con 19 ml de agua para preparaciones inyectables o con 19 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente que contiene 10 mg/ml de voriconazol. Desechar el vial de Voriconazol Sandoz 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 asegurar la dispensación de la cantidad exacta (19,0 ml) de agua para preparaciones inyectables o de cloruro de sodio para perfusión (9mg/ml [0,9%]). Esta especialidad es para un único uso y cualquier resto de solución no utilizada debe ser desechada, debiéndose utilizar únicamente soluciones transparentes sin partículas.

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

Peso corporal (kg)	Volumen de Voriconazol Sandoz concentrado (10 mg/ml) requerido para:				
	Dosis de 3 mg/kg (N° de viales)	Dosis 4 mg/kg (N° de viales)	Dosis de 6 mg/kg (N° de viales)	Dosis de 8 mg/kg (N° de viales)	Dosis de 9 mg/kg (N° 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 (2)
30	9.0 ml (1)	12.0 ml (1)	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	27.0 ml (2)
35	10.5 ml (1)	14.0 ml (1)	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	31.5 ml (2)
40	12.0 ml (1)	16.0 ml (1)	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	36.0 ml (2)
45	13.5 ml (1)	18.0 ml (1)	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	40.5 ml (3)
50	15.0 ml (1)	20.0 ml (1)	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	45.0 ml (3)
55	16.5 ml (1)	22.0 ml (2)	33.0 ml (2)	44.0 ml (3)	49.5 ml (3)
60	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	36.0 ml (2)	48.0 ml (3)	54.0 ml (3)
65	19.5 ml (1)	26.0 ml (2)	39.0 ml (2)	52.0 ml (3)	58.5 ml (3)
70	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	42.0 ml (3)	-	-
75	22.5 ml (2)	30.0 ml (2)	45.0 ml (3)	-	-
80	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	48.0 ml (3)	-	-
85	25.5 ml (2)	34.0 ml (2)	51.0 ml (3)	-	-
90	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	54.0 ml (3)	-	-
95	28.5 ml (2)	38.0 ml (2)	57.0 ml (3)	-	-
100	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	60.0 ml (3)	-	-

11/29

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

Página 11 de 29



La solución concentrada reconstituida puede diluirse con:

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

Se desconoce la compatibilidad de voriconazol con otros diluyentes distintos a los descritos anteriormente.

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- La administración concomitante con sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con Voriconazol Sandoz, 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 Precauciones).
- La administración concomitante con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital, ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa (ver Precauciones).
- La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de 400 mg una vez al día de efavirenz o superiores está contraindicada, ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol en voluntarios sanos con estas dosis. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (ver Precauciones, para dosis inferiores ver Precauciones).
- La administración concomitante con dosis altas de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día), ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis (Ver Precauciones).
- La administración concomitante con alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo (ver Precauciones).
- La administración concomitante con sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa (ver Precauciones).
- El uso concomitante con la hierba de San Juan o hipérico (ver Precauciones).

#### ADVERTENCIAS

*Hipersensibilidad*

12/29

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

Página 12 de 29

IF-2019-58568474-APN-DGA#ANMAT

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



Se recomienda tener precaución al prescribir Voriconazol Sandoz a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos (ver también la Reacciones adversas).

#### *Duración del tratamiento*

La duración del tratamiento con la formulación intravenosa no debe ser superior a 6 meses.

#### *Cardiovascular*

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

- Prolongación del intervalo QTc adquirida o congénita
- Cardiomiopatía, en particular con insuficiencia cardíaca asociada
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas
- Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QTc. Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deben monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver Posología y Forma de administración). Se ha llevado a cabo un ensayo en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QTc del tratamiento con voriconazol a dosis únicas hasta 4 veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica (ver Propiedades farmacológicas).

#### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

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

#### *Toxicidad hepática*

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





#### *Monitorización de la función hepática*

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

Si se produjera una elevación considerable en las pruebas de función hepática, deberá suspenderse el tratamiento con Voriconazol Sandoz, a menos que la valoración médica del balance beneficio-riesgo del tratamiento para el paciente justifique la prolongación de su uso. La monitorización de la función hepática se debe realizar tanto en adultos como en niños.

#### *Reacciones adversas visuales*

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

#### *Reacciones adversas renales*

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

#### *Monitorización de la función renal*

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

#### *Monitorización de la función pancreática*

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

#### *Reacciones adversas dermatológicas*

Durante el tratamiento con Voriconazol Sandoz, algunos pacientes han presentado en raras ocasiones reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson. Si un paciente presenta una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente, y si las lesiones progresan, debe suspenderse el tratamiento con Voriconazol Sandoz.



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

#### *Tratamiento a largo plazo*

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

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

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años (ver también Reacciones adversas y Propiedades farmacológicas). Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

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

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 15101  
Apoderado



### Profilaxis

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

## PRECAUCIONES

### Interacciones medicamentosas

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

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

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

### *Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450)*

Se recomienda monitorizar cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver Precauciones).

### *Efavirenz (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4):*

Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de voriconazol se debe aumentar a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se debe reducir a 300 mg cada 24 horas (Ver Posología y Forma de administración, Contraindicaciones y Precauciones).

### *Rifabutina (inductor potente del CYP450)*

Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de la rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver Precauciones).

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

16/29

Página 16 de 29

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado



Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (Ver Contraindicaciones y Precauciones).

*Everolimus (sustrato del CYP3A4, sustrato de la gp-P)*

No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus, ya que se espera que voriconazol incremente significativamente los niveles de everolimus. Actualmente no hay datos suficientes para realizar recomendaciones de dosis en esta situación (ver Precauciones).

*Metadona (sustrato del CYP3A4)*

Se recomienda una monitorización frecuente de las reacciones adversas y de la toxicidad relacionada con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (ver Precauciones).

*Opiáceos de acción corta (sustratos del CYP3A4)*

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

*Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4)*

Debería considerarse una reducción de la dosis de oxycodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo hidrocodona) cuando se administran concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos (ver Precauciones).

*Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)*

La administración concomitante de voriconazol oral y fluconazol oral puede resultar en un incremento significativo de la Cmax y del AUCt de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol cuando se administra voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol (ver Precauciones).

*Contenido en sodio*

Cada vial de Voriconazol Sandoz contiene 217,6 mg de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

**Tabla de interacciones**

En la siguiente tabla se enumeran las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos (“QD” significa una vez al día, “BID” dos veces al, “TID” tres veces al día y “ND” no determinado).

La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la tasa media geométrica, estando dentro ( $\leftrightarrow$ ), por debajo ( $\downarrow$ ) o por encima ( $\uparrow$ ) del rango del 80-125%. El asterisco (\*) indica una interacción bidireccional. AUC $\tau$ , AUCt y AUC $_{0-\infty}$  representa el área bajo la curva sobre un intervalo de dosis, desde tiempo cero hasta el tiempo con medida detectable, y de tiempo cero hasta el infinito, respectivamente.

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

<b>Medicamento [Mecanismo de interacción]</b>	<b>Interacción Cambios en la media Geométrica (%)</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración concomitante</b>
Astemizol, cisaprida, pimizida, quinidina y terfenadina [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede producir prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	<b>Contraindicado</b> (ver Contraindicaciones)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (p.ej. fenobarbital, mefobarbital) [inductores potentes del CYP450]	Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada reduzcan de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	<b>Contraindicado</b> (ver Contraindicaciones)
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) [inductor del CYP450 ; inhibidor y sustrato del CYP3A4]  Efavirenz (400 mg QD administrado concomitantemente con voriconazol 200 mg BID)	C <sub>max</sub> efavirenz $\uparrow$ 38% AUC $\tau$ efavirenz $\uparrow$ 44% C <sub>max</sub> voriconazol $\downarrow$ 61% AUC $\tau$ voriconazol $\downarrow$ 77%	El uso de dosis estándar de voriconazol con efavirenz, dosis de 400 mg QD o superiores, está <b>contraindicado</b> (ver Contraindicaciones).

Medicamento [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Efavirenz 300 mg QD, administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID	Comparado con efavirenz 600 mg QD, C <sub>max</sub> efavirenz ↔ AUC <sub>τ</sub> efavirenz ↑ 17%  Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C <sub>max</sub> voriconazol ↑ 23% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↓ 7%	Voriconazol puede ser administrado concomitantemente con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 400 mg BID y la dosis de efavirenz se reduce a 300 mg QD. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz (Ver Posología y Forma de administración y Precauciones).
Alcaloides ergotámicos (p.ej. ergotamina y dihidroergotamina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergotámicos y produzca ergotismo.	<b>Contraindicado</b> (ver Contraindicaciones)
Rifabutina [inductor potente del CYP450] 300 mg QD	C <sub>max</sub> voriconazol ↓ 69% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↓ 78%	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y rifabutina, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se debe incrementar la dosis de mantenimiento de voriconazol a 5 mg/kg BID por vía intravenosa, o de 200 a 350 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver sección 4.2). Se recomienda monitorizar estrechamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina concomitantemente con voriconazol.
300 mg QD (administrado concomitantemente con 350 mg de voriconazol BID) *	Comparado con 200 mg BID de voriconazol, C <sub>max</sub> voriconazol ↓ 4% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↓ 32%	
300 mg QD (administrado concomitantemente con 400 mg de voriconazol BID) *	C <sub>max</sub> rifabutina ↑ 195% AUC <sub>τ</sub> rifabutina ↑ 331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C <sub>max</sub> voriconazol ↑ 104% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↑ 87%	
Rifampicina (600 mg QD) [inductor potente del CYP450]	C <sub>max</sub> voriconazol ↓ 93% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↓ 96%	<b>Contraindicado</b> (ver Contraindicaciones)
Ritonavir (inhibidor de la proteasa) [inductor potente del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4] Dosis alta (400 mg BID)	C <sub>max</sub> y AUC <sub>τ</sub> ritonavir ↔ C <sub>max</sub> voriconazol ↓ 66% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↓ 82%	La administración concomitante de voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y mayores BID) está <b>contraindicada</b> (ver Contraindicaciones).

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Dosis baja (100 mg BID) *	C <sub>max</sub> ritonavir ↓25% AUC <sub>τ</sub> ritonavir ↓13% C <sub>max</sub> voriconazol ↓24% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↓39%	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol con dosis bajas de ritonavir (100 mg BID), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique la utilización de voriconazol.
Hierba de San Juan [inductor del CYP450; inductor de gp-P] 300 mg TID (administrado concomitantemente con una dosis única de 400 mg de voriconazol)	En un estudio independiente publicado, AUC <sub>0-∞</sub> voriconazol ↓59%	<b>Contraindicado</b> (ver Contraindicaciones)
Everolimus [sustrato del CYP3A4, sustrato de gp-P]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus.	No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus debido a que se espera que voriconazol incremente significativamente las concentraciones de everolimus (ver sección 4.4).
Fluconazol (200 mg QD) [inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]	C <sub>max</sub> voriconazol ↑57% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↑79% C <sub>max</sub> fluconazol ND AUC <sub>τ</sub> fluconazol ND	No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.
Fenitoína [sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID)*	C <sub>max</sub> voriconazol ↓49% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↓69%  C <sub>max</sub> fenitoína ↑67% AUC <sub>τ</sub> fenitoína ↑81% Comparado a voriconazol 200 mg BID, C <sub>max</sub> voriconazol ↑34% AUC <sub>τ</sub> voriconazol ↑39%	Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y fenitoína, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles plasmáticos de fenitoína.  Fenitoína puede administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg IV BID, o de 200 mg a 400 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver sección 4.2).

Medicamento [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Anticoagulantes  Warfarina (dosis única de 30 mg, administrada concomitantemente con 300 mg BID de voriconazol) [sustrato del CYP2C9]	El incremento máximo del tiempo de protrombina fue aproximadamente del orden de dos veces.	Se recomienda monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación, y se debe ajustar la dosis del anticoagulante convenientemente.
Otras cumarinas orales (p.ej., fenprocumón, acenocumarol) [sustratos del CYP2C9 y CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas pudiendo provocar un incremento del tiempo de protrombina.	
Benzodiazepinas (p.ej. midazolam, triazolam, alprazolam) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas que se metabolizan por el CYP3A4 causando un efecto sedante prolongado.	Se debe considerar la reducción de la dosis de las benzodiazepinas.
Inmunosupresores [sustratos del CYP3A4]		
Sirolimus (dosis única de 2 mg)  Ciclosporinas (en receptores de trasplante renal estables en tratamiento crónico con ciclosporina)	En un estudio independiente publicado, C <sub>max</sub> sirolimus ↑ 6,6 veces AUC <sub>0-∞</sub> sirolimus ↑ 11 veces  C <sub>max</sub> ciclosporina ↑ 13% AUC <sub>t</sub> ciclosporina ↑ 70%	La administración concomitante de voriconazol con sirolimus está <b>contraindicada</b> (ver Contraindicaciones) Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con ciclosporina se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina. Se han asociado niveles elevados de ciclosporina con nefrotoxicidad. <u>Quando se suspende voriconazol se deben monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario.</u>

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado



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

Medicamento [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Anticonceptivos orales* [sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19] Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	C <sub>max</sub> etinilestradiol ↑ 36% AUC <sub>t</sub> etinilestradiol ↑ 61% C <sub>max</sub> noretisterona ↑ 15% AUC <sub>t</sub> noretisterona ↑ 53% C <sub>max</sub> voriconazol ↑ 14% AUC <sub>t</sub> voriconazol ↑ 46%	Se recomienda monitorizar las reacciones adversas relacionadas con los anticonceptivos orales, además de los de voriconazol.
Opiáceos de acción corta [sustratos del CYP3A4]  Alfentanilo (dosis única de 20 µg/kg, con naloxona de forma concomitante)  Fentanilo (dosis única de 5 µg/kg)	En un estudio independiente publicado, AUC <sub>0-∞</sub> alfentanilo ↑ 6 veces  En un estudio independiente publicado, AUC <sub>0-∞</sub> fentanilo ↑ 1,34 veces	Se debe considerar una reducción de la dosis de alfentanilo, de fentanilo y de otros opiáceos de acción corta de estructura similar al fentanilo y que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. sufentanil). Se recomienda monitorizar frecuentemente en busca de síntomas de depresión respiratoria y de otras reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Estatinas (p.ej. lovastatina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las estatinas que son metabolizadas por el CYP3A4, pudiendo producir rabdomiolisis.	Se debe considerar reducir la dosis de las estatinas.
Sulfonilureas (p.ej, tolbutamida, glipizida, gliburida) [sustratos del CYP2C9]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas y causar hipoglucemia.	Se recomienda monitorizar estrechamente la glucemia. Se debe considerar reducir la dosis de las sulfonilureas.
Alcaloides de la Vinca (p.ej., vincristina y vinblastina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.	Se debe considerar reducir la dosis de los alcaloides de la vinca.
Otros Inhibidores de la Proteasa del VIH (p.ej., saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* [sustratos e inhibidores del CYP3A4]	No se ha estudiado clínicamente. En estudios <i>in vitro</i> se ha observado que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH, y el metabolismo de voriconazol puede también inhibirse por los inhibidores de la proteasa del VIH.	Monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINNs) (p.ej., delavirdina, nevirapina)* [sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450]	No se ha estudiado clínicamente. En estudios <i>in vitro</i> se ha observado que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por ITINN y que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los ITINNs. Los hallazgos del efecto de efavirenz sobre voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por un ITINN.	Monitorizar cuidadosamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 15101  
Apoderado

Medicamento [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Cimetidina (400 mg BID) [inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico]	C <sub>max</sub> voriconazol ↑ 18% AUC <sub>t</sub> voriconazol ↑ 23%	No se precisa ajuste de dosis.
Digoxina (0.25 mg QD) [sustrato de gp-P]	C <sub>max</sub> digoxina ↔ AUC <sub>t</sub> digoxina ↔	No se precisa ajuste de dosis
Indinavir (800 mg TID) [inhibidor y sustrato del CYP3A4]	C <sub>max</sub> indinavir ↔ AUC <sub>t</sub> indinavir ↔ C <sub>max</sub> voriconazol ↔ AUC <sub>t</sub> voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis
Antibióticos macrólidos  Eritromicina (1 g BID) [inhibidor del CYP3A4]  Azitromicina (500 mg QD)	C <sub>max</sub> y AUC <sub>t</sub> voriconazol ↔ C <sub>max</sub> y AUC <sub>t</sub> voriconazol ↔  Se desconoce el efecto de voriconazol sobre eritromicina o azitromicina.	No se precisa ajuste de dosis
Ácido micofenólico (dosis única de 1 g) [sustrato de UDP-glucuronil transferasa]	C <sub>max</sub> ácido micofenólico ↔ AUC <sub>t</sub> ácido micofenólico ↔	No se precisa ajuste de dosis
Prednisolona (dosis única de 60 mg) [sustrato CYP3A4]	C <sub>max</sub> prednisolona ↑ 11% AUC <sub>0-∞</sub> prednisolona ↑ 34%	No se precisa ajuste de dosis
Ranitidina (150 mg BID) [incrementa el pH gástrico]	C <sub>max</sub> y AUC <sub>t</sub> voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis

### Embarazo, lactancia y fertilidad

#### Embarazo

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

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

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

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

#### Lactancia

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



### Fertilidad

En un estudio en animales no se observó alteración en la fertilidad de ratas macho y hembra.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

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

### REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Gastroenteritis, gingivitis, enfermedad de tipo gripal
Poco frecuentes	Colitis pseudomembranosa, linfangitis, peritonitis
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)</b>	
No conocidas	Carcinoma de células escamosas*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Leucopenias, pancitopenia, trombocitopenia, anemia, depresión de médula ósea, púrpura
Poco frecuentes	Coagulación intravascular diseminada, leucopenia, linfadenopatía, eosinofilia, agranulocitosis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	sinusitis
Poco frecuentes	Reacción anafilactoide, hipersensibilidad
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal,
Raras	Hipertiroidismo, hipotiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	

25/29

Página 25 de 29

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Aprobado

IF-2019-58568474-APN-DGA#ANMAT

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

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Muy frecuentes	Edema periférico
Frecuentes	Hipoglucemia, hipopotasemia
Poco frecuentes	hiponatremia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Depresión, alucinaciones, ansiedad, agitación, estado confusional
Raras	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	temblores, parestesia, , somnolencia, síncope, Mareos, estado confusional, agitación
Poco frecuentes	Edema cerebral, encefalopatía, ataxia, hipoestesia, disgeusia, nistagmo, diplopía, vértigo, hipertonía
Raras	Encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barre, convulsiones, síntomas extrapiramidales, somnolencia durante la infusión, neuropatía periférica
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy frecuentes	Alteración visual (incluida visión borrosa [Ver Advertencias y Precauciones], cromatopsia y fotofobia)
Poco frecuentes	trastorno del nervio óptico (incluida neuritis óptica, ver Advertencias y precauciones), papiloedema, nistagmus, escleritis, blefaritis, diplopía
Raras	Atrofia óptica, opacidad corneal, hemorragia retinal, crisis oculogira
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes	Hipoacusia, , tinnitus
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy Frecuentes	Edema periférico
Poco frecuentes	Fibrilación ventricular, arritmia ventricular, síncope, extrasístoles ventriculares, taquicardia, arritmia supraventricular, bradicardia, arritmia atrial
Raras	Torsades de pointes, bloqueo AV completo, bloqueo de rama, arritmia Nodal, taquicardia ventricular
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipotensión, flebitis, tromboflebitis
Poco frecuentes	Linfangitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar, dolor de pecho
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea



Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Poco frecuentes	Pancreatitis, duodenitis, glositis, lengua hinchada, gingivitis, peritonitis, Dispepsia, estreñimiento, queilitis, disgeusia
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Muy frecuentes	Prueba anormal de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa [GGT], lactato deshidrogenasa [LDH], bilirrubina)
Poco frecuentes	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis, hepatitis, Ictericia, ictericia colestática
Raras	Coma hepático
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Rash
Frecuentes	Dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, prurito, alopecia, eritema, edema facial, reacción fototóxica, rash macular, queilitis
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson, erupción fija por droga, edema angioneurótico, dermatitis alérgica, urticaria, hipersensibilidad a drogas, psoriasis, eccema. fototoxicidad, erupción macular, erupción papular, púrpura, eccema
Raras	Pseudoporfiria, erupción medicamentosa, Necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, lupus discoide, pseudoporfiria
No conocidas	carcinoma escamoso
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Dolor de espalda
Poco frecuentes	Artritis
No conocidas	Periostitis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Fallo renal agudo, hematuria
Raras	Necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy Frecuentes	Pirexia
Frecuentes	edema facial, astenia, escalofríos, reacción en el lugar de inyección
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Niveles aumentados de creatinina en sangre, niveles aumentados de enzimas hepáticas (TGO, TGP, fosfatasa alcalina, GGT, LDH, bilirrubina)
Poco frecuentes	Intervalo QTc del electrocardiograma prolongado, niveles aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre

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

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

27/29

**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Paola Mauricio  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico M.N. 15101  
 Apoderado



En los estudios clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos los casos ocurrieron en pacientes pediátricos que recibieron hasta 5 veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Sólo una reacción adversa de fotofobia de 10 minutos de duración fue reportada.

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

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

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

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

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

#### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Polvo liofilizado para solución inyectable:

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.

#### Solución reconstituida:

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación hasta su utilización, son responsabilidad del usuario, que debe mantenerlo a **2-8°C (en heladera) durante un periodo máximo de 24 horas**, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asepticas controladas y validadas.

Luego de la dilución conservar no más de 3 horas luego de la dilución de la solución concentrada entre 20 y 30°C.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_

**Directora Técnica:** Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

Elaborado por:

**Lek Pharmaceuticals d.d.**

57 Verovskova

SI-1526 Ljubljana

Eslovenia

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

28/29



**Sandoz S.A.**

Domingo de Acassuso 3780

Olivos (B1636ETT)

Buenos Aires, Argentina

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: **0800-555-2246 (OPCION 2)**

Fecha de última revisión: Noviembre 2014. Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_\_



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BARROCA GIL Vanina Lorena  
CUIL 27258750603

29/29

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado





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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-57210765 PROSP POLVO

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.25 11:53:31 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.25 11:53:35 -0300'

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****Voriconazol Sandoz****Voriconazol****50 mg – 200 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria India

Venta bajo receta archivada

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Voriconazol Sandoz y para qué se utiliza
2. Antes de usar Voriconazol Sandoz
3. Uso apropiado de Voriconazol Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Voriconazol Sandoz
6. Información adicional

**1. QUÉ ES VORICONAZOL SANDOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

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

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

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

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

Voriconazol Sandoz también se utiliza para la prevención de infecciones fúngicas en los receptores de un trasplante de médula ósea de alto riesgo.

Este medicamento debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica.

**Novartis Argentina S.A.**

Farm. Paola Mauricio

IF-2019-58575994-APN-DGJAP-ANMAT

Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

SECRETARIA DE ECONOMIA Y FINANZAS  
SECRETARIA DE ECONOMIA Y FINANZAS  
SECRETARIA DE ECONOMIA Y FINANZAS  
SECRETARIA DE ECONOMIA Y FINANZAS  
SECRETARIA DE ECONOMIA Y FINANZAS

## 2. ANTES DE USAR VORICONAZOL SANDOZ

### No usar Voriconazol Sandoz si

- Es alérgico a voriconazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, o plantas medicinales.

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

- Terfenadina (utilizado para la alergia).
- Astemizol (utilizado para la alergia).
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos).
- Pimozida (utilizado para trastornos mentales).
- Quinidina (utilizado para alteraciones del ritmo del corazón).
- 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 las convulsiones).
- Alcaloides del cornezuelo (p.ej.: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para la migraña).
- Sirolimus (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día.
- Hierba de San Juan (planta medicinal).

### Precauciones y advertencias

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

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

**Novartis Argentina S.A.**

IF-2019-58575994-APN-DGA#ANMAT

Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

PERIODO	ACTIVIDADES	RESULTADOS
2019		
2018		
2017		
2016		
2015		
2014		
2013		
2012		
2011		
2010		
2009		
2008		
2007		
2006		
2005		
2004		
2003		
2002		
2001		
2000		
1999		
1998		
1997		
1996		
1995		
1994		
1993		
1992		
1991		
1990		
1989		
1988		
1987		
1986		
1985		
1984		
1983		
1982		
1981		
1980		
1979		
1978		
1977		
1976		
1975		
1974		
1973		
1972		
1971		
1970		
1969		
1968		
1967		
1966		
1965		
1964		
1963		
1962		
1961		
1960		
1959		
1958		
1957		
1956		
1955		
1954		
1953		
1952		
1951		
1950		
1949		
1948		
1947		
1946		
1945		
1944		
1943		
1942		
1941		
1940		
1939		
1938		
1937		
1936		
1935		
1934		
1933		
1932		
1931		
1930		
1929		
1928		
1927		
1926		
1925		
1924		
1923		
1922		
1921		
1920		
1919		
1918		
1917		
1916		
1915		
1914		
1913		
1912		
1911		
1910		
1909		
1908		
1907		
1906		
1905		
1904		
1903		
1902		
1901		
1900		

INFORME DE TRAYECTORIA

Mientras está en tratamiento con voriconazol, informe a su médico si se 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 lo remita a un dermatólogo, que tras la consulta puede considerar importante que se le examine de forma regular. Hay una pequeña probabilidad de que desarrolle cáncer de piel con el uso a largo plazo de voriconazol.

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

### **Niños y adolescentes**

Voriconazol no debe administrarse a niños menores de 2 años.

### **Uso de Voriconazol Sandoz y otros medicamentos**

Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los adquiridos sin receta.

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

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

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

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

- Rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis). Si 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 ya está en tratamiento con fenitoína, será necesario controlar la concentración de fenitoína en su sangre durante su tratamiento con voriconazol y podría ser necesario ajustar su dosis.

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

- Warfarina y otros anticoagulantes (por ejemplo: fenprocumon, acenocumarol; utilizados para disminuir la coagulación de la sangre).
- Ciclosporina (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Tacrolimus (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Sulfonilureas (por ejemplo: tolbutamida, glipizida y gliburida), utilizados para la diabetes.

SECRETARIA DE ECONOMIA Y FINANZAS  
DIRECCION GENERAL DE ADMINISTRACION Y FINANZAS  
CALLE DE LA UNIDAD 1000, PUNTO FUERTE, GUAYAMA, P.R. 00982  
TEL: (787) 764-2000 FAX: (787) 764-2001

- Estatinas (por ejemplo: atorvastatina, simvastatina), utilizados para reducir los niveles de colesterol.
- Benzodiazepinas (por ejemplo: midazolam, triazolam), utilizados para el insomnio grave y el estrés.
- Omeprazol (utilizado para el tratamiento de úlceras de estómago).
- Anticonceptivos orales (si toma voriconazol mientras está utilizando anticonceptivos orales, puede experimentar efectos adversos como náuseas y trastornos menstruales).
- Alkaloides de la vinca (por ejemplo: vincristina y vinblastina), utilizados para tratar el cáncer.
- Indinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH (utilizados para tratar la infección por VIH).
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo: efavirenz, delavirdina y nevirapina), utilizados para tratar la infección por VIH. Algunas dosis de efavirenz NO pueden tomarse al mismo tiempo que voriconazol.
- Metadona (utilizada para tratar la adicción a la heroína).
- Alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta tales como sufentanilo (analgésicos usados para operaciones).
- 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 tomar voriconazol durante el embarazo a menos que lo indique su médico. Las mujeres en edad fértil en tratamiento con voriconazol deben utilizar anticonceptivos eficaces. Póngase en contacto inmediatamente con su médico si queda embarazada durante el tratamiento con voriconazol.

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **Voriconazol Sandoz contiene lactosa**

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.



SECRET

SECRET

SECRET

### 3. USO APROPIADO DE VORICONAZOL SANDOZ

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.

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

	Comprimidos recubiertos	
	Pacientes con peso igual o superior a 40 kg	Pacientes con peso inferior a 40 kg
<b>Dosis durante las primeras 24 horas</b> (dosis de carga)	400 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas	200 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas
<b>Dosis tras las primeras 24 horas</b> (dosis de mantenimiento)	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

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

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

#### Uso en niños y adolescentes

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

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

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

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

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

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

#### Si toma más Voriconazol Sandoz del que debe

Si toma más comprimidos de los que le han recetado (o si otra persona toma sus comprimidos), inmediatamente debe pedir asistencia médica o acudir al servicio hospitalario de urgencias más cercano.

cercano. Lleve consigo la caja de comprimidos de voriconazol. Podría notar una sensibilidad anormal a la luz como consecuencia de haber tomado más voriconazol del que debe.

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

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

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con Voriconazol Sandoz**

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

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

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

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

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener 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.

**Dejar de tomar Voriconazol Sandoz y acuda al médico inmediatamente** si nota algo de lo siguiente:


##### **Efectos adversos graves**

- Erupción cutánea.
- Ictericia/ cambios en la función del hígado detectados en los análisis de sangre.
- Pancreatitis.

##### **Otros efectos adversos**

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Alteraciones visuales (cambio de la visión).
- Fiebre.



**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
2-58575994-ADN-DGA#ANMAT  
Apoderado

IF-2019-58575994-ADN-DGA#ANMAT

- Erupción cutánea.
- Náuseas, vómitos y diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Hinchazón de las extremidades.
- Dolor de estómago.
- Dificultad al respirar
- Enzimas hepáticas elevadas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

EXAMEN

EXAMEN

- 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, movimiento involuntario de los ojos, movimientos anormales de los ojos, daño del nervio óptico que produce alteración de la visión, inflamación de la papila óptica.
- Disminución de la sensibilidad al tacto.
- Alteración del sentido del gusto.
- Dificultad para oír, pitido en los oídos, vértigo.
- Inflamación de determinados órganos internos, páncreas y duodeno, hinchazón e inflamación de la lengua.
- Agrandamiento del hígado, fallo hepático, enfermedad de la vesícula biliar, cálculos biliares.
- Inflamación articular, inflamación de las venas bajo la piel (que puede estar asociada a la formación de un coágulo sanguíneo).
- Inflamación del riñón, proteínas en la orina, daño en el riñón.
- Frecuencia cardíaca 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 erupción extendida con ampollas y descamación de la piel, inflamación de la piel, hinchazón rápida (edema) de la dermis, el tejido subcutáneo, la mucosa y los tejidos submucosos, placas pruriginosas y doloridas de piel engrosada y enrojecida con escamas plateadas de piel, habones, quemadura solar o reacción cutánea grave tras la exposición a la luz o al sol, enrojecimiento de la piel e irritación, coloración rojiza o púrpura de la piel que puede ser causada por el bajo recuento de plaquetas, eccema.
- Reacción en el lugar de inyección.
- Reacción alérgica potencialmente mortal.

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.
- Daño del nervio óptico que produce alteración de la visión, 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 graves del ritmo cardíaco o de la conducción 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

Faint, illegible text at the bottom left corner, possibly bleed-through from the reverse side of the page.

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”.

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

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles, 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 autoinmune llamada lupus eritematoso cutáneo.

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

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

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

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE VORICONAZOL SANDOZ

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche.

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

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Fórmula

Cada comprimido recubierto de Voriconazol Sandoz 50 mg contiene:

Voriconazol.....50,000 mg

Novartis Argentina S.A.  
F. 100, P. 100, M. 100  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

IF-2019-58575994-APN-DGA#ANMAT



Excipientes: Lactosa monohidrato 63,250 mg; almidón pregelatinizado 24,250 mg; croscarmelosa sódica 6,250 mg; povidona 5,000; estearato de magnesio 1,250 mg; Opadry II blanco 33K58715 3,750 mg.

Cada comprimido recubierto de Voriconazol Sandoz 200 mg contiene:

Voriconazol.....200,000 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 253,000 mg; almidón pregelatinizado 97,000 mg; croscarmelosa sódica 25,000 mg; povidona 20,000; estearato de magnesio 5,000 mg; Opadry II blanco 33K58715 15,000 mg.

### Presentaciones

Voriconazol 50 mg: Envases conteniendo 10, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Voriconazol 200 mg: Envases conteniendo 10, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.927

Elaborado en:

**Sandoz Private Limited.**

Plot No. 8-A/2 & 8-B; TTC Industrial Area; Kalwe Block, Village Dighe  
Navi Mumbai – India.

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: Marzo 2019. Aprobado por Disposición N° ...

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Director Técnico - M.N. 15101  
Aprobado

IF-2019-58575994-APN-DGA#ANMAT



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-57210765 INF PAC COMP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.25 11:56:13 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.25 11:56:15 -0300'



## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

# Voriconazol Sandoz 200 mg

## Voriconazol 200 mg

Polvo liofilizado para inyectables

Industria Eslovena

Venta bajo receta

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

### Contenido del prospecto:

1. Qué es Voriconazol Sandoz 200 mg y para qué se utiliza
2. Antes de usar Voriconazol Sandoz
3. Uso apropiado de Voriconazol Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Voriconazol Sandoz
6. Información adicional

### 1. QUÉ ES VORICONAZOL SANDOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Voriconazol Sandoz 200 mg contiene el principio activo voriconazol. Voriconazol Sandoz es un medicamento antifúngico. Actúa eliminando o impidiendo el crecimiento de los hongos que producen infecciones.

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

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

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

1/10

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado



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

Voriconazol Sandoz debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica.

## 2. ANTES DE USAR VORICONAZOL SANDOZ

### No usar Voriconazol Sandoz si:

- Es alérgico a Voriconazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

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 Sandoz 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 cardíacas).
- 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).

### Precauciones y advertencias

Consulte a su médico antes de empezar a usar Voriconazol Sandoz 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 Sandoz. Su médico también debería vigilar el funcionamiento de su hígado mientras está en tratamiento con Voriconazol Sandoz 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".

2/10

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

Página 2 de 10



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 esté en tratamiento con Voriconazol Sandoz:

Dígale inmediatamente a su médico si desarrolla:

- Quemadura solar.
- Erupción cutánea severa 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 luego de 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 Sandoz.

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

#### Niños y adolescentes

Voriconazol Sandoz no debe administrarse a niños menores de 2 años.

La frecuencia de las reacciones de piel por exposición al sol suelen ser mayores en los niños. Es necesario que proteja a su hijo/a del sol adoptando medidas rigurosas en relación con la fotoprotección. Se recomienda evitar el sol y realizar un seguimiento dermatológico, incluso tras la suspensión del tratamiento.

#### Uso de Voriconazol Sandoz y otros medicamentos

Comuníquese a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo aquellos que fueron obtenidos sin prescripción médica.

Esto es porque Voriconazol Sandoz puede afectar al modo de actuar de algunos medicamentos, y algunos de estos pueden tener efecto sobre Voriconazol Sandoz.

En particular, informe a su médico o enfermero si está tomando alguno de los siguientes medicamentos ya que el tratamiento simultáneo con Voriconazol Sandoz debe evitarse si es posible:

- Ritonavir (utilizado para el tratamiento de HIV) en dosis de 100 mg 2 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 Sandoz, y puede necesitarse un ajuste de la dosis de voriconazol:

3/10

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado



- 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 Sandoz 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 Sandoz siguen produciendo el efecto deseado:

- Warfarina y otros anticoagulantes (por ejemplo: fenprocumon, acenocumarol; utilizados para disminuir la coagulación de la sangre).
- Ciclosporina (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Tacrolimus (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Sulfonilureas (por ejemplo: tolbutamida, glipizida y gliburida) (utilizados para la diabetes).
- Estatinas (por ejemplo: atorvastatina, simvastatina) (utilizados para reducir los niveles de colesterol).
- Benzodiazepinas (por ejemplo: midazolam, triazolam) (utilizados para el insomnio grave y el estrés).
- Omeprazol (utilizado para el tratamiento de úlceras de estómago).
- Anticonceptivos orales (si usa Voriconazol Sandoz 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 HIV).
- 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 Sandoz).
- 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

Voriconazol Sandoz 200 mg no debe ser utilizado durante el embarazo, a menos que su médico indique lo contrario. Las mujeres en edad fértil en tratamiento con Voriconazol Sandoz deben

4/10

Página 4 de 10

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Aprobado

IF-2019-58568474-APN-DGA#ANMAT

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



utilizar anticonceptivos eficaces. Póngase en contacto inmediatamente con su médico si queda embarazada durante el tratamiento con Voriconazol Sandoz.

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

#### Conducción y uso de máquinas

Voriconazol Sandoz 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 Sandoz 200 mg contiene sodio.

Cada frasco ampolla de Voriconazol Sandoz contiene sodio, lo que debe tenerse en cuenta en los pacientes bajo régimen dietético con control de sodio.

### 3. USO APROPIADO DE VORICONAZOL SANDOZ

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

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

Su médico puede cambiarle la dosis según su situación.

#### Adultos

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

	Vía Intravenosa
Dosis durante las primeras 24 horas (dosis de carga)	6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas
Dosis después de 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.

#### Niños y adolescentes

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

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

5/10

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101

Página 5 de 10

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

IF-2019-58568474-7418-DGA#ANMAT



<b>Dosis después de las primeras 24 horas</b> (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 puede disminuir o aumentar la dosis diaria.

**Forma de administración:**

Voriconazol Sandoz polvo para solución inyectable debe ser reconstituido y diluido a la concentración correcta por el personal de farmacia o de enfermería del hospital.

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

**Si usa más Voriconazol Sandoz del que debe**

Si accidentalmente utiliza más dosis de la prescrita, contacte con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente.

**Si olvidó usar Voriconazol Sandoz**

Teniendo 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 Sandoz**

El tratamiento con Voriconazol Sandoz se debe mantener durante todo el tiempo que su médico considere oportuno, no obstante la duración del tratamiento con Voriconazol Sandoz polvo para solución para perfusión 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 Sandoz, no debería presentar ningún efecto derivado de la interrupción.

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

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

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

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

**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 algún efecto adverso, 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 Sandoz y acudir al médico inmediatamente**

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

**Otros efectos adversos posibles**

*Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas)*

- Alteración visual (cambio de la visión).
- Fiebre.
- Erupción cutánea.
- Náuseas, vómitos y diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Hinchazón de las extremidades.
- Dolor de estómago.
- Algunas pruebas de laboratorio de la función hepática alteradas

*Frecuentes (afectan hasta 1 de cada 10 personas)*

- Síntomas parecidos a una gripe, irritación e inflamación del tracto gastrointestinal, sinusitis, inflamación de las encías, escalofríos, debilidad.
- Anemia.
- Recuento bajo de algunos tipos de glóbulos rojos o blancos en la sangre o de todos los tipos de células sanguíneas, recuento bajo de plaquetas que ayudan a que la sangre coagule que puede causar manchas en la piel rojas o violetas, otros cambios en las células de la sangre.
- Reacción alérgica (a veces grave), incluyendo erupción cutánea generalizada con ampollas y descamación de la piel, quemaduras solares o reacción severa de la piel después de la exposición a la luz o sol.
- Niveles bajos de azúcar en la sangre, niveles bajos de potasio en la sangre, niveles bajos de sodio en la sangre, niveles altos de creatinina, niveles aumentados de valores relacionados con la función hepática (TGO, TGP, fosfatasa alcalina, GGT, LDH, bilirrubina)
- Ansiedad, mareos, depresión, hormigueo, confusión, agitación, temblores, alucinaciones y otros síntomas del sistema nervioso.
- Problemas con el ritmo cardíaco que incluyen latido cardíaco muy rápido, latido cardíaco muy lento, desmayos.
- Hipotensión, inflamación de las venas (que puede estar asociada a la formación de coágulos sanguíneos).
- Dificultad al respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la cara, retención de líquido en los pulmones.
- Inflamación de los labios y cara.
- Ictericia (color amarillento de la piel), inflamación del hígado, enrojecimiento de la piel.



- Erupciones de la piel, pudiendo llegar a ser graves, con ampollas y descamación, caracterizadas por una zona plana y enrojecida, cubierta de pequeñas protuberancias que confluyen.
- Erupción vinculada a la exposición al sol.
- Lastimadura en los labios.
- Picazón.
- Alopecia (caída de pelo)
- Dolor de espalda.
- Fallo renal, presencia de sangre en orina, alteraciones en las pruebas de control de la función renal.
- Inflamación en el sitio de inyección.

*Poco frecuentes (afectan hasta 1 de cada 100 personas)*

- Agrandamiento (en ocasiones doloroso) de los ganglios linfáticos
- Incremento de un tipo de glóbulo blanco que puede estar asociado con reacciones alérgicas, trastorno del sistema de coagulación de la sangre.
- Problemas con el ritmo cardíaco que incluyen latido cardíaco muy rápido, latido cardíaco muy lento, desmayos.
- Disminución de la función de la glándula adrenal.
- Problemas con el equilibrio o la coordinación. Vértigo. Aumento del tono muscular.
- Hinchazón del cerebro.
- Visión doble, enfermedades graves de los ojos, como: dolor e inflamación de los ojos y de los párpados, movimiento involuntario de los ojos. Inflamación de párpados.
- Disminución de la sensibilidad al tacto, disminución del gusto.
- Constipación, inflamación del intestino delgado superior, dispepsia (dolor y molestia en la boca del estómago), pancreatitis (inflamación del páncreas), peritonitis (inflamación de la cavidad abdominal).
- Gingivitis.
- Hinchazón e inflamación de la lengua.
- Agrandamiento del hígado, hepatitis, enfermedad de la vesícula biliar, cálculos biliares.
- Dolor e inflamación articular.
- Inflamación del riñón, proteínas en la orina.
- Electrocardiograma (ECG) anormal (arritmias)
- Cambios en la química de la sangre.
- Erupción cutánea que puede llevar a formación de ampollas y descamación de la piel severa.
- Urticaria
- Psoriasis
- Eccemas
- Erupción secundaria a la exposición solar
- Purpura (manchas rojas en la piel a predominio de piernas)
- Hinchazón e inflamación de la piel, urticaria, enrojecimiento e irritación.
- Niveles bajos de sodio en sangre.

8/10

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

Página 8 de 10



Raros (afectan hasta 1 de cada 1000 personas)

- Insomnio
- Dificultad para oír, pitido en los oídos.
- Erupciones en piel graves con descamación completa y afectación del estado general (NET)
- debilidad de los músculos debido a una respuesta inmune anormal.
- Función cerebral anormal, síntomas parecidos a la enfermedad de Parkinson, convulsiones, daño en los nervios causando adormecimiento, dolor, hormigueo o quemazón en las manos o pies.
- Somnolencia durante la inyección.
- Glándula tiroidea hiper o hipoactiva.
- Daño del nervio óptico que produce alteración de la visión, sangrado de ojos, movimiento anormal de los ojos, opacidad de la córnea.
- Daño en los riñones
- Problemas con el ritmo cardíaco que incluyen latido cardíaco muy rápido, latido cardíaco muy lento.
- Infección de la linfa, pérdida de conciencia debido a falla hepática.

Durante la perfusión, de forma poco frecuente, ha habido reacciones con Voriconazol Sandoz (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 Sandoz afecta al hígado y al riñón, su médico debe controlar la función hepática, pancreática 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 Sandoz durante largos períodos de tiempo.

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

## 5. CONSERVACIÓN DE VORICONAZOL SANDOZ

Polvo liofilizado para solución inyectable:  
Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.

### Solución reconstituida:

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación hasta su utilización, son responsabilidad del usuario, que debe mantenerlo a **2-8°C (en heladera) durante un periodo máximo de 24 horas**, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

9/10

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado

Página 9 de 10



Luego de la dilución conservar no más de 3 horas luego de la dilución de la solución concentrada entre 20 y 30°C.

#### 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

##### Fórmula

Cada frasco ampolla de 200 mg contiene:

Voriconazol.....200 mg.

Excipientes: Éter sulfobutílico de  $\beta$ -ciclodextrina sódica 3,2 mg.

##### Presentaciones

Voriconazol Sandoz 200 mg: frascos ampolla conteniendo

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: **0800-333-1234**"

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_

**Directora Técnica:** Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

Elaborado por:

**Lek Pharmaceuticals d.d.**

57 Verovskova

SI-1526 Ljubljana

Eslovenia

Importado por:

**Sandoz S.A.**

Domingo de Acassuso 3780

Olivos (B1636ETT)

Buenos Aires, Argentina



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: **0800-555-2246 (OPCION 2)**



BARROCA GIL Vanina Lorena  
CUIL 27258750603

Fecha de última revisión: Noviembre 2014. Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_\_

10/10

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-57210765 INF PAC POLVO

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.25 11:53:52 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.25 11:53:54 -0300'