

VEAC®

Voriconazol 200 mg

Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Polvo para Solución para Perfusión (Perú)

Uso Intravenoso

1. IDENTIFICACIÓN DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

Veac® 200mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Para Uruguay: Veac® 200mg Polvo liofilizado para infusión intravenosa

Para Perú: Veac® 200 mg Polvo para Solución para Perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Voriconazol.....200 mg

Excipientes* c.s.:.....1 Frasco Ampolla

Excipientes c.s.: Hidroxipropil beta ciclodextrina, Lactosa Monohidratada, Hidróxido de Sodio y Ácido Clorhídrico.

Después de reconstituido con 19 mL de Agua para Inyectables, cada mL de Solución contiene el equivalente a 10 mg de Voriconazol y un volumen extraíble de 20 mL.

Información exclusiva para Perú:

Cada vial contiene:

Voriconazol.....200 mg

Excipientes.....c.s.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Tras la reconstitución con 19 mL de agua para preparaciones inyectables, cada mL contiene 10 mg de Voriconazol. Una vez reconstituido se requiere otra dilución antes de su administración.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Veac® 200mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Para Uruguay: Veac® 200mg Polvo liofilizado para infusión intravenosa

Para Perú: Veac® 200 mg Polvo para Solución para Perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Tratamiento de aspergilosis invasiva.

Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.

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

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

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

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

(Información exclusiva para Chile): Voriconazol actúa eliminando o interrumpiendo el crecimiento de estos hongos causantes de las infecciones. El mecanismo de acción de Voriconazol se da a través de la inhibición de un proceso dentro de la célula del hongo en la formación de ergosterol, un componente de la membrana celular de los hongos.

4.2 Dosis y vía de administración

(Información exclusiva para Chile): USO INTRAVENOSO

Posología

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

Se recomienda administrar Veac® 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 intravenoso u oral para alcanzar concentraciones plasmáticas el día 1 cercanas al equilibrio 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 o superior a 40 kg	Pacientes con peso inferior a 40 kg*
Dosis de carga (primeras 24 horas)	6 mg/kg cada 12 horas	400 mg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas
Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas)	4 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

* Pacientes con una edad de 15 años o superior.

Duración del tratamiento

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

Ajuste de la dosis (adultos)

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

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

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

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

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

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

(Información exclusiva para Chile): Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos de edades inferiores a 2. Por lo tanto, Voriconazol no se recomienda para niños menores de 2 años de edad.

El régimen de dosis recomendado es el siguiente:

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

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

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

Adolescentes (12 a 14 años de edad con un peso corporal ≥ 50 kg y de 15 a 17 años (15 a 16 años en Chile) de edad con independencia del peso corporal).

Voriconazol debe dosificarse como en los adultos

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

Si la 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.

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 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.

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 rifabutina o fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día.

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.

Pacientes de edad avanzada

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

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.

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

(Información exclusiva para Chile): Voriconazol no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Clase C de Child-Pugh)

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

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Voriconazol en niños menores de 2 años de edad. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Veac® precisa ser reconstituido y diluido antes de la administración en perfusión intravenosa.

No se debe administrar en forma de bolus.

(Información exclusiva para Chile):

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, con la excepción de las soluciones descritas a continuación:

- Cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) para perfusión;
- Ringer lactato para perfusión infusión Intravenosa;
- Glucosa 5% para perfusión;
- Glucosa 5% y cloruro de sodio a 0.9% para perfusión;

No se debe añadir medicamento suplementaria (excepto las soluciones citadas anteriormente), y no debe usarse la misma línea intravenosa para administración de otra medicación simultáneamente.

Voriconazol no debe ser perfundido simultáneamente con ningún derivado sanguíneo o cualquier perfusión rápida de suplementación electrolítica (electrolitos que son componentes de la sangre, como sodio y potasio).

Voriconazol puede ser perfundido simultáneamente con otras soluciones electrolíticas intravenosas (no concentradas), pero debe ser perfundido a través de una línea separada.

Voriconazol puede ser perfundido simultáneamente con nutrición parenteral total (nutrición administrada directamente en la vena), pero debe ser perfundido a través de una línea separada.

Voriconazol no debe diluirse con perfusión intravenosa de bicarbonato de sodio a 4.2%.

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

PARA URUGUAY: Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4.3 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, 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.

La administración concomitante con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital, ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa.

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.

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.

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.

La administración concomitante con sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa.

El uso concomitante con la hierba de San Juan o hipérico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

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

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 cardiotóxica, 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. 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 msec, considerado como de potencial relevancia clínica.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión, predominantemente enrojecimiento y náuseas, 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.

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 se debe realizar tanto en adultos como en niños.

Reacciones adversas dermatológicas graves

- Fototoxicidad

Además, se ha asociado el uso de voriconazol con fototoxicidad, incluidas reacciones tales como efélides, lentigo y queratosis

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

- Carcinoma de células escamosas de la piel (CCE)

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

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

Tratamiento a largo plazo

La exposición prolongada (ya sea terapéutica o profiláctica) durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo y, por lo tanto, los médicos deben considerar la necesidad de limitar la exposición a voriconazol.

Se ha notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel (CCE) relacionados con el tratamiento con voriconazol a largo plazo.

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

(Información exclusiva para Chile): Se deben evitar tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir u operar máquinas, mientras esto síntomas estén presentes. No conduzca de noche mientras durante el tratamiento con Voriconazol.

Reacciones adversas visuales

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

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.

Si desarrolla signos de “insuficiencia suprarrenal” en los que las glándulas suprarrenales no producen cantidades suficientes de ciertas hormonas esteroides, tales como cortisol, que puede producir síntomas como: cansancio crónico o prolongado, debilidad muscular, pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, informe a su médico.

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

Monitorización de la función renal

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

Monitorización de la función pancreática

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

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años. Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Se observó una mayor frecuencia del aumento de las enzimas hepáticas en la población pediátrica. Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y

con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

- Reacciones adversas dermatológicas graves (incluyendo CCE).

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

Profilaxis

En caso de aparición de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (hepatotoxicidad, reacciones cutáneas graves, como fototoxicidad y CCE, trastornos visuales 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 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.

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)

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

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- ∞ 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 C_{max} y del AUC_t 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Tabla de interacciones

En la siguiente tabla se enumeran las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos ("QD" significa una vez al día, "BID" dos veces al día como, "TID" tres veces al día y "ND" no determinado). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la tasa media geométrica, estando dentro ($\leftrightarrow$), por debajo ($\downarrow$) o por encima ($\uparrow$) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción bidireccional. AUC_t, AUC_t y AUC_{0-∞} 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, terfenadina e ivabradina [sustratos del CYP3A4].	Aunque no se ha estudiado, el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede producir prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (p.ej. fenobarbital, mefobarbital) [inductores potentes del CYP450]	Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada reduzcan de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) [inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, administrado concomitantemente con voriconazol 200 mg BID*	C _{max} efavirenz $\uparrow$ 38% AUC _t efavirenz $\uparrow$ 44% C _{max} voriconazol $\downarrow$ 61% AUC _t voriconazol $\downarrow$ 77% Comparado con efavirenz 600 mg QD, C _{max} efavirenz $\leftrightarrow$ AUC _t efavirenz $\uparrow$ 17%	El uso de dosis estándar de voriconazol con efavirenz, dosis de 400 mg QD o superiores, está contraindicado (ver sección 4.3). Voriconazol puede ser administrado concomitantemente con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol

Efavirenz 300 mg QD, administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID	Comparado con 200 mg de voriconazol BID, Cmax voriconazol ↑ 23% AUC _τ voriconazol ↓ 7%	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 sección 4.2 y 4.4).
Alcaloides ergotamínicos (p.ej. ergotamina y dihidroergotamina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergotamínicos y produzca ergotismo.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Lurasidona [sustrato CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de lurasidona.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Naloxegol [sustrato CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Rifabutina (inductor potente del CYP450) 300 mg QD 300 mg QD (administrado concomitantemente con 350 mg de voriconazol BID)* 300 mg QD (administrado concomitantemente con 400 mg de voriconazol BID)*	Cmax voriconazol ↓ 69% AUC _τ voriconazol ↓ 78% Comparado con 200 mg BID de voriconazol, Cmax voriconazol ↓ 4% AUC _τ voriconazol ↓ 32% Cmax rifabutina ↑ 195% AUC _τ rifabutina ↑ 331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, Cmax voriconazol ↑ 104% AUC _τ voriconazol ↑ 87%	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y rifabutina, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se debe incrementar la dosis de mantenimiento de voriconazol a 5 mg/kg BID por vía intravenosa, o de 200 a 350 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver 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.
Rifampicina (600 mg QD) [inductor potente del CYP450]	Cmax voriconazol ↓ 93% AUC _τ voriconazol ↑ 96%	Contraindicado (ver sección 4.3)
Ritonavir (inhibidor de la proteasa) [inductor potente del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4] Dosis alta (400 mg BID) Dosis baja (100 mg BID)*	Cmax y AUC _τ ritonavir ↔ Cmax voriconazol ↓ 66% AUC _τ voriconazol ↓ 82% Cmax ritonavir ↓ 25% AUC _τ ritonavir ↓ 13% Cmax voriconazol ↓ 24% AUC _τ voriconazol ↓ 39%	La administración concomitante de voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y mayores BID) está contraindicada (ver sección 4.3). 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 _{0-∞} voriconazol ↓ 59%	Contraindicado (ver sección 4.3)
Tolvaptan [sustrato CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptan.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Venetoclax [sustrato del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de venetoclax.	La administración concomitante de voriconazol está contraindicada al inicio y durante la fase de titulación de la dosis de venetoclax (ver sección 4.3). Se requiere una reducción de la dosis de venetoclax según se indica en la información de prescripción de venetoclax durante la dosificación diaria constante; Se recomienda una estrecha vigilancia para detectar signos de toxicidad.
Fluconazol (200 mg QD) [inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]	Cmax voriconazol ↑ 57% AUC _τ voriconazol ↑ 79% Cmax fluconazol ND AUC _τ 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)*	Cmax voriconazol ↓ 49% AUC _T voriconazol ↓ 69% Cmax fenitoína ↑ 67% AUC _T fenitoína ↑ 81% Comparado a voriconazol 200 mg BID, Cmax voriconazol ↑ 34% AUC _T 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).
Letermovir [Inductor de CYP2C9 y CYP2C19]	Voriconazol Cmax ↓ 39% Voriconazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazol C ₁₂ ↓ 51%	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con letermovir, controlar la pérdida de eficacia de voriconazol.
Glasdegib [sustrato CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de glasdegib y aumente el riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda una monitorización ECG frecuente (ver sección 4.4).
Inhibidores de la tirosina cinasa (p. ej., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [Sustratos CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la tirosina quinasa metabolizados por CYP3A4.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda una monitorización tirosina cinasa frecuente (ver sección 4.4).
Anticoagulantes Warfarina (dosis única de 30 mg, administrada concomitantemente con 300 mg BID de voriconazol) [sustrato del CYP2C9] Otras cumarinas orales (p.ej., fenprocumon, acenocumarol) [sustratos del CYP2C9 y CYP3A4]	El incremento máximo del tiempo de protrombina fue aproximadamente del orden de dos veces. Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas pudiendo provocar un incremento del tiempo de protrombina.	Se recomienda monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación, y se debe ajustar la dosis del anticoagulante convenientemente.
Ivacaftor [sustrato CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de ivacaftor con el riesgo de un aumento de las reacciones adversas.	Se recomienda reducir la dosis de ivacaftor.
Benzodiazepinas [sustratos del CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg IV dosis única) Midazolam (dosis única oral de 7,5 mg) Otras benzodiazepinas (por ejemplo, triazolam, alprazolam)	En un estudio independiente publicado, Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3,7 veces En un estudio independiente publicado, Midazolam Cmax ↑ 3,8 veces Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10,3 veces Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de otras 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) Everolimus [también sustrato P-gp] Ciclosporinas (en receptores de trasplante renal estables en tratamiento crónico con ciclosporina) Tacrolimus (0.1 mg/kg en dosis única)	En un estudio independiente publicado, Cmax sirolimus ↑ 6,6 veces AUC _{0-∞} sirolimus ↑ 11 veces Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus. Cmax ciclosporina ↑ 13% AUC _T ciclosporina ↑ 70% Cmax de tacrolimus ↑ 117% AUC _T de tacrolimus ↑ 221%	La administración concomitante de voriconazol con sirolimus está contraindicada (ver sección 4.3). No se recomienda la administración conjunta de voriconazol y everolimus porque se espera que voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus (ver sección 4.4). Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con ciclosporina se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina. Se han asociado niveles elevados de ciclosporina con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol se deben monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorizar

		cuidadosamente los niveles de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. Cuando se suspende voriconazol, se deben monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus e incrementar la dosis tanto como sea necesario.
Opiáceos de acción prolongada [sustratos del CYP3A4] Oxicodona (dosis única de 10 mg)	En un estudio independiente, Cmax oxicodona ↑ 1,7 veces AUC _{0-∞} 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]	Cmax R-metadona (activa) ↑ 31% AUC _t R-metadona (activa) ↑ 47% Cmax S-metadona ↑ 65% AUC _t S-metadona ↑ 103%	Se recomienda monitorizar frecuentemente las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con metadona, incluida la prolongación del intervalo QTc. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.
Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) [sustratos del CYP2C9] Ibuprofeno (dosis única de 400 mg) Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	Cmax S-Ibuprofeno ↑ 20% AUC _{0-∞} S-Ibuprofeno ↑ 100% Cmax diclofenaco ↑ 114% AUC _{0-∞} 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]	Cmax omeprazol ↑ 116% AUC _t omeprazol ↑ 280% Cmax voriconazol ↑ 15% AUC _t voriconazol ↑ 41% Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 también podrían ser inhibidos por voriconazol y producir concentraciones plasmáticas incrementadas de estos medicamentos.	No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con dosis de 40 mg o mayores de omeprazol, se recomienda reducir la dosis de omeprazol a la mitad.
Anticonceptivos orales* [sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19] Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Cmax etinilestradiol ↑ 36% AUC _t etinilestradiol ↑ 61% Cmax noretisterona ↑ 15% AUC _t noretisterona ↑ 53% Cmax voriconazol ↑ 14% AUC _t voriconazol ↑ 46%	Se recomienda monitorizar las reacciones adversas relacionadas con los anticonceptivos orales, además de los de voriconazol.
Opiáceos de acción corta [sustratos del CYP3A4] 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 _{0-∞} alfentanilo ↑ 6 veces En un estudio independiente publicado, AUC _{0-∞} 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. sufentanilo). 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 rhabdomiolisis.	Si no puede evitarse la administración concomitante de voriconazol con estatinas metabolizadas por CYP3A4, se debe considerar la reducción de la dosis de la estatina.
Sulfonilureas (p.ej. tolbutamida, glipizida, gliburida) [sustratos del CYP2C9]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas y causar hipoglucemia.	Se recomienda monitorizar estrechamente la glucemia. Se debe considerar reducir la dosis de las sulfonilureas.
Alcaloides de la Vinca (p.ej., vincristina y vinblastina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.	Se debe considerar reducir la dosis de los alcaloides de la vinca.
Otros Inhibidores de la Proteasa del VIH (p.ej., saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* [sustratos e inhibidores del CYP3A4]	No se ha estudiado clínicamente. En estudios in vitro se ha observado que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH y el metabolismo de voriconazol puede también inhibirse por los inhibidores de la proteasa del VIH.	Monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINNs) (p.ej., delavirdina, nevirapina)* [sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450]	No se ha estudiado clínicamente. En estudios in vitro se ha observado que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por ITINNs y que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los ITINNs. Los hallazgos del efecto de efavirenz sobre voriconazol sugieren que el	Monitorizar cuidadosamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.

	metabolismo de voriconazol puede ser inducido por un ITINN.	
Tretinoína [sustrato CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones de tretinoína y aumentar el riesgo de reacciones adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia).	Se recomienda ajustar la dosis de tretinoína durante el tratamiento con voriconazol y después de su suspensión.
Cimetidina (400 mg BID) [inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico]	C _{max} voriconazol ↑ 18% AUC _T voriconazol ↑ 23%	No se precisa ajuste de dosis.
Digoxina (0.25 mg QD) [sustrato de gp-P]	C _{max} digoxina ↔ AUC _T digoxina ↔	No se precisa ajuste de dosis
Indinavir (800 mg TID) [inhibidor y sustrato del CYP3A4]	C _{max} indinavir ↔ AUC _T indinavir ↔ C _{max} voriconazol ↔ AUC _T voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) [inhibidor del CYP3A4] Azitromicina (500 mg QD)	C _{max} y AUC _T voriconazol ↔ C _{max} y AUC _T 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 _{max} ácido micofenólico ↔ AUC _T ácido micofenólico ↔	No se precisa ajuste de dosis
Corticosteroides Prednisolona (dosis única de 60 mg) [sustrato CYP3A4]	C _{max} prednisolona ↑ 11% AUC _{0-∞} prednisolona ↑ 34%	No se precisa ajuste de dosis Los pacientes en tratamiento a largo plazo con voriconazol y corticosteroides (incluidos los corticosteroides inhalados, p. ej., budesonida y corticosteroides intranasales) deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan disfunción de la corteza suprarrenal tanto durante el tratamiento como cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol (ver sección 4.4).
Ranitidina (150 mg BID) [incrementa el pH gástrico]	C _{max} y AUC _T voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se basa en una base de datos de seguridad compuesta por más de 2000 sujetos (de ellos, 1 603 pacientes adultos en ensayos clínicos terapéuticos) y otros 270 adultos en ensayos clínicos de profilaxis. Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron alteración visual, pirexia, erupción cutánea, vómitos, 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.

Tabla de reacciones adversas

Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la tabla siguiente se enumeran todas las reacciones adversas con una relación causal con el tratamiento y sus categorías de frecuencia en 1 873 adultos incluidos en estudios terapéuticos (1 603) y de profilaxis (270) enumeradas según el sistema de clasificación de órganos.

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.

Reacciones adversas notificadas en sujetos tratados con voriconazol

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/1000$ a $< 1/1000$	No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		sinusitis	colitis pseudomembranosa		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)					Carcinoma de células escamosas(incluido CCE cutáneo in situ o enfermedad de Bowen)*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Agranulocitosis ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia	Insuficiencia de médula ósea, linfadenopatía, eosinofilia	Coagulación intravascular diseminada	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafilactoide	
Trastornos endocrinos			Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo	Hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema periférico	Hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia			
Trastornos psiquiátricos		Depresión, alucinación, ansiedad, insomnio, agitación, estado confusional			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsión, síncope, temblor, hipertensión ³ , parestesia, somnolencia, mareo	Edema en el cerebro, encefalopatía, trastorno extrapiramidal, neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	Encefalopatía hepática, síndrome de Guillain- Barré nistagmo	

Trastornos oculares	Alteración visual	Hemorragia retiniana	Trastorno del nervio óptico, papiledema, crisis oculogira, diplopía, escretitis, blefaritis	Atrofia óptica, opacidad corneal	
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia, vértigo, acúfenos		
Trastornos cardíacos		Arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	Fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, taquicardia supraventricular	Torsades de pointes, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de la rama, ritmo nodal	
Trastornos vasculares		Hipotensión, flebitis	Tromboflebitis, linfangitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad respiratoria	Síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, edema pulmonar			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas	Queilitis, dispepsia, estreñimiento, gingivitis	Peritonitis, pancreatitis, lengua hinchada, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Trastornos hepatobiliares	Prueba anormal de la función hepática	Ictericia, ictericia colestática, hepatitis	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Dermatitis exfoliativa, alopecia, erupción maculopapular, prurito, eritema	Síndrome de Steven-Johnson, fototoxicidad, púrpura, urticaria, dermatitis alérgica, erupción papular, erupción macular, eczema	Necrosis epidérmica tóxica, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ⁸ , angioedema, queratosis actínica*, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoriasis, erupción medicamentosa	Lupus eritematoso cutáneo, efélides*, lentigo**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	Artritis		Periostitis*
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal aguda, hematuria	Necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Dolor torácico, edema de la cara ¹¹ , astenia, escalofrío	Reacción en el lugar de perfusión, enfermedad de tipo gripal		
Exploraciones complementarias		Creatinina elevada en sangre	Urea elevada en sangre, colesterol elevado en sangre		

* RA identificada después de comercialización

¹ Incluye neutropenia febril y neutropenia.

² Incluye púrpura trombocitopénica inmune.

³ Incluye rigidez de nuca y tetania.

⁴ Incluye encefalopatía hipoxico-isquémica y encefalopatía metabólica.

⁵ Incluye acatisia y parkinsonismo.

⁶ Ver el párrafo «Alteraciones visuales» de la sección 4.8.

⁷ Se ha notificado neuritis óptica prolongada tras la comercialización.

⁸ Ver sección 4.4.

⁹ Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

¹⁰ Incluye lesión hepática inducida por medicamentos, hepatitis tóxica, lesión traumática hepatocelular y la hepatotoxicidad.

¹¹ Incluye edema periorbital, edema de labio y edema de la boca.

Descripción de algunas reacciones adversas

Alteraciones visuales

En los ensayos clínicos fueron muy frecuentes las alteraciones visuales (como visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, ceguera para los colores, cianopsia, trastorno del ojo, halo visual, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual disminuida, claridad visual, defecto del campo visual, células flotantes en el vítreo y xantopsia) con voriconazol. Estas alteraciones visuales fueron transitorias y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hubo evidencias de atenuación con la administración repetida de voriconazol. Las alteraciones visuales fueron generalmente leves, raramente obligaron al abandono del tratamiento y no se asociaron con secuelas a largo plazo. Las alteraciones 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 muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) durante el tratamiento con voriconazol incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) (poco frecuente), necrosis tóxica epidérmica (TEN) (rara), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (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 efélides, 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 del aumento de las transaminasas $> 3 \times \text{LSN}$ (que no constituían necesariamente un acontecimiento adverso) fue del 18,0% (319/1.768) en los adultos y del 25,8% (73/283) en los sujetos pediátricos que recibieron voriconazol para los usos terapéutico y profiláctico agrupados. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. En la mayoría de los casos se resolvieron durante el tratamiento con o sin ajuste de dosis, siendo necesaria, en algunos casos, la suspensión del tratamiento.

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

Profilaxis

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

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

(Información exclusiva para Perú): También puede comunicarlos directamente a través de la Central de Atención Farmacovigilancia: Teléfono 610 3100 anexo 148 o al correo electrónico: farmacovigilancia@eurofarma.com.pe

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no se describa en el inserto

4.9 Sobredosis

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

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

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

(Información exclusiva para Chile): No hay antídoto conocido para Voriconazol. Se recomienda que el tratamiento de sobredosis sea sintomático (que trate los síntomas) y de apoyo (conduce a reducción de los efectos adversos).

En caso de uso de una gran cantidad de este medicamento, busque rápidamente ayuda médica y lleve el empaque o el prospecto del medicamento con usted, si es posible.

(Información exclusiva para Perú y Bolivia):

5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Hidroxipropil beta ciclodextrina, lactosa monohidrato, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyección.

Incompatibilidades

No debe perfundirse voriconazol por la misma vía o cánula simultáneamente con otros medicamentos de administración intravenosa. Se debe revisar la bolsa para comprobar que la perfusión haya finalizado.

Cuando la perfusión de voriconazol se haya completado, la vía o cánula puede usarse para la administración de otros medicamentos intravenosos.

Hemoderivados y perfusión de soluciones concentradas de electrolitos:

Antes del inicio del tratamiento con voriconazol se deberán corregir las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. No debe administrarse voriconazol simultáneamente con ningún hemoderivado ni con una perfusión de soluciones concentradas de electrolitos, incluso aunque las dos perfusiones se realicen por vías/cánulas separadas.

Nutrición Parenteral Total:

La Nutrición Parenteral Total (NPT) no necesita interrumpirse cuando se prescribe con voriconazol, pero debe perfundirse en una vía o cánula separada. Si la NPT se perfunde a través de un catéter multilumen, necesita administrarse utilizando un puerto diferente al utilizado para voriconazol.

Voriconazol no debe ser diluido en soluciones de perfusión de bicarbonato de sodio al 4,2%.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otras concentraciones.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección Instrucciones de Administración.

Tiempo de vida útil

Consumir antes de la fecha de expira indicada en el envase.

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

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 entre 2°C y 8°C. Durante un periodo máximo de 24 horas, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas entre 2°C y 8°C.

Las soluciones diluidas para perfusión pueden ser utilizadas dentro de 4 horas a una temperatura entre 15°C y 30°C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Instrucciones de Administración

Información de reconstitución y la dilución:

Voriconazol, Polvo para Solución para Perfusión, se presenta en vial para uso único y cualquier solución que no se use debe descartarse. El contenido del vial debe reconstituirse

con 19 mL de agua para inyectables, para obtener una solución cristalina que contenga 10 mg/mL de Voriconazol, y un volumen extraíble de 20 mL. Deseche el vial de Voriconazol si el vacío no empuja el diluyente hacia dentro del vial. Antes de la administración, el volumen de la solución reconstituida (vea la tabla a continuación) debe añadirse al diluyente de perfusión compatible que se recomienda a continuación, para producir, cuando proceda, una solución final de voriconazol equivalente a 0,5 - 5 mg/mL de voriconazol.

Volúmenes requeridos de la solución reconstituida de voriconazol 10 mg/mL

Peso corporal (kg)	Volumen de la Solución Reconstituida de voriconazol (10 mg/mL) necesaria para:				
	Dosis de 3 mg/kg (número de viales)	Dosis de 4 mg/kg (número de viales)	Dosis de 6 mg/kg (número de viales)	Dosis de 8 mg/kg (número de vial)	Dosis de 9 mg/kg (número de viales)
10	-	4,0 mL (1)	-	8,0 mL (1)	9,0 mL (1)
15	-	6,0 mL (1)	-	12,0 mL (1)	13,5 mL (1)
20	-	8,0 mL (1)	-	16,0 mL (1)	18,0 mL (1)
25	-	10,0 mL (1)	-	20,0 mL (1)	22,5 mL (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)	-	-

Voriconazol, Polvo para Solución para Perfusión, después de reconstitución y dilución, se destina a la administración por perfusión intravenosa. Voriconazol no debe administrarse como inyección en “bolo”, o inyección intramuscular.

Se recomienda que Voriconazol polvo para solución para Perfusión, se administre a una velocidad de perfusión máxima equivalente a 3 mg/kg por hora, durante 1 a 3 horas.

Reconstitución

Preparar una solución inicial de Voriconazol Polvo para Solución para Perfusión, agregando 19 mL de agua para preparaciones inyectables al vial con 200 mg de polvo y agitar hasta completa disolución. Cada mL de solución reconstituida contiene 10 mg de Voriconazol.

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para verificar presencia de micropartículas, antes de la administración, Si hubiese evidencia de micropartículas en los líquidos reconstituidos, la solución debe descartarse.

Diluir esta solución inmediatamente antes de la administración.

Dilución

La solución reconstituida es compatible y puede ser diluida con las siguientes soluciones:

- cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para perfusión intravenosa;
- ringer lactato para perfusión intravenosa;
- glucosa 5% para perfusión Intravenosa;
- glucosa 5% y cloruro de sodio a 0.9% (suero glicofisiológico) para perfusión Intravenosa;

La compatibilidad de Voriconazol con otros diluyentes que no se describen arriba es desconocida.

Titular de la autorización de comercialización
Eurofarma Perú S.A.C.,
Av. Bolivia N° 1161, 2do piso, Breña, Lima – Perú.
Teléfono: 610 3100

INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA CHILE Y BOLIVIA

Condiciones de almacenamiento

Voriconazol debe conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C, protegido de la luz, el calor y la humedad.

Una vez que se reconstituye, el producto debe usarse inmediatamente después de la reconstitución y dilución. Si no se usa inmediatamente, el periodo y las condiciones de almacenamiento “en uso” son responsabilidad del usuario y normalmente no debe exceder 24 horas cuando se almacena entre 2°C y 8°C, a menos que la reconstitución y dilución se realicen en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se ha demostrado estabilidad física y química después de la reconstitución durante 24 horas entre 2°C y 8°C.

Para verificar el número de lote, fechas de fabricación y vencimiento: vea el empaque. Guárdelo en su empaque original.

Antes de usarlo, observe el aspecto del medicamento. Si, estando el producto dentro del plazo de validez, usted observa algún cambio de aspecto, consulte al químico farmacéutico para saber si puede utilizarlo.

Características del producto: Antes de la reconstitución se presenta como un sólido blanco. Después de la reconstitución se presenta como solución incolora y clara, libre de materias extrañas.

NO TOME ESTE MEDICAMENTO SIN EL CONSENTIMIENTO DE SU MÉDICO, PUEDE SER PELIGROSO PARA LA SALUD.

NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA.

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS RECURRIR AL MÉDICO SI LOS SÍNTOMAS PERSISTEN O EMPEORAN.

Fabricado por: Eurofarma Laboratorios S.A.

Rodovia Presidente Castello Branco, Km 35,6, N° 3565, Itapevi, Sao Paulo, Brasil.

Importado por: Eurofarma Chile S.A.

Camino a Melipilla 7073, Cerrillos, Santiago, Chile.

Distribuido por: Droguería de Eurofarma Chile S.A.

Caupolicán 9291, Bodegas E, F y G, Quilicura, Santiago.

INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA PARAGUAY:

En caso de sobredosis recurrir al: Hospital de Trauma. Manuel Giagni

Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Telf.: 021-204.800 - Asunción-Paraguay

Importa: Eurofarma Paraguay S.A.

Av. Aviadores del Chaco N°2050. Edificio WTC. Torre 4. Piso 15.

Distribuye: La Policlínica. Tte Rojas Silva 1043 esq. Manuel O. Guerrero.

Condición de conservación.

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz y humedad.

Presentaciones: caja conteniendo 1, 10, 14 y 28 frascos ampollas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

farmacovigilanciaparaguayi@eurofarma.com

INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA URUGUAY:

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO FUERA DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

MANTENER FUERA DE ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Centro de atención y asesoramiento toxicológico (C.I.A.T) – 1722

Fabricado por: Eurofarma Laboratorios S.A.

Rodovia Presidente Castello Branco, Km 35,6, N°3565, Itapevi, São Paulo, Brasil. Industria Brasileira.

Representante: Eurofarma Uruguay S.A.

Democracia 2132. Tel: 24015454 – Fax: 24020808. Montevideo- Uruguay.

www.eurofarma.com.uy

PARA CENTROAMÉRICA Y REP. DOMINICANA:

PRODUCTO FABRICADO EN BRASIL POR LABORATORIOS EUROFARMA, S.A.,

PARA EUROFARMA GUATEMALA, S. A. DE GUATEMALA. Servicio al cliente: (502) 6637-4569