

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEAC
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
200 mg

COMPOSICIÓN

Cada vial contiene:

Voriconazol.....200 mg

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

Excipientes c.s.:

Hidroxiopropil betadex, 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.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO Y PEDIÁTRICO EN PERSONAS MAYORES DE 2 AÑOS

CLASIFICACIÓN

Antimicóticos para uso sistémico. Derivados triazólicos.

FARMACOLÓGICA

- Farmacodinamia

- Mecanismo de Acción

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

- Farmacocinética

En 10 estudios terapéuticos, la mediana de las concentraciones media y máxima en plasma en sujetos individuales a través de todos los estudios fue 2,425 ng/mL (intervalo intercuartil 1,193 a 4,380 ng/mL) y 3,742 ng/mL (rango intercuartil de 2,027 a 6,302 ng/mL), respectivamente. No se encontró una asociación positiva entre la concentración plasmática media, máxima o mínima de Voriconazol y la eficacia en los estudios terapéuticos.

Análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de datos de ensayos clínicos han identificado asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de Voriconazol y anomalías de las pruebas de función hepática y trastornos visuales.

Microbiología

In vitro, Voriconazol presenta actividad antifúngica de amplio espectro contra las especies de *Cándida* (incluyendo cepas resistentes al fluconazol, *C. krusei* y las cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*), y actividad fungicida contra todas las especies de *Aspergillus* evaluadas. Además, Voriconazol muestra actividad fungicida in vitro contra patógenos fúngicos emergentes incluyendo *Scedosporium* o *Fusarium*, que presentan sensibilidad limitada a los agentes antifúngicos existentes.

Se demostró la eficacia clínica (con respuesta completa o parcial, véase el punto 2, Resultados de Eficacia) contra *Aspergillus* spp., incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; contra *Cándida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, y un número limitado de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* y *C. guilliermondii*; y contra *Scedosporium* spp., incluyendo *S. Apiospermum*, *S. prolificans* y *Fusarium* spp.

Otras infecciones fúngicas tratadas (con respuesta completa o parcial frecuente) incluyeron casos aislados de *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. beigeli*.

Se observó la actividad in vitro contra aislados clínicos de *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*, y se encontró que la mayoría de las cepas son inhibidas por concentraciones de Voriconazol que van de 0.05 a 2 mcg/ml.

Se observó actividad in vitro contra los siguientes patógenos, pero la importancia clínica es desconocida: *Curvularia* spp. y *Sporothrix* spp.

Prueba de susceptibilidad

Las muestras para cultivo fúngico y otros estudios de laboratorio relevantes (serología, histopatología) deben obtenerse antes de la terapia para aislar e identificar los organismos causales. La terapia se puede iniciar antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia anti-infecciosa debe ajustarse apropiadamente.

Las especies más frecuentemente involucradas en la causa de infecciones en seres humanos incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*, todas las cuales generalmente exhiben concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de menos de 1 mg/mL de Voriconazol.

Sin embargo, la actividad *in vitro* de Voriconazol contra especies de *Cándida* no es uniforme. Específicamente, para *C. glabrata*, las CIMs de Voriconazol para aislados resistentes a fluconazol son proporcionalmente más grandes que las de los aislados susceptibles a fluconazol. Por lo tanto, se

deben realizar todos los esfuerzos necesarios para identificar las especies de *Cándida*. Si se cuenta con pruebas de sensibilidad antifúngica, los resultados de las CIMs pueden interpretarse usando los criterios de los límites de susceptibilidad (*breakpoints*).

Límites de susceptibilidad (*breakpoints*) del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)

Especies de *Cándida*: Los estándares de interpretación de Voriconazol contra especies de *Cándida* son aplicables solamente a las pruebas realizadas por el método de referencia de dilución de micromedios líquidos EUCAST para concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) leídas después de 24 horas.

Criterios de límites de susceptibilidad (*breakpoints*) establecidos por EUCAST

Especies de <i>Cándida</i>	CIM del <i>breakpoint</i> (mg/L)	
	≤S (Susceptible)	>R (Resistente)
<i>Cándida albicans</i> ¹	0.125	0.125
<i>Cándida tropicalis</i> ¹	0.125	0.125
<i>Cándida parapsilosis</i> ¹	0.125	0.125
<i>Cándida glabrata</i> ²	Evidencia insuficiente	
<i>Cándida krusei</i> ³	Evidencia insuficiente	
Otra <i>Cándida spp.</i> ⁴	Evidencia insuficiente	

¹ Cepas con valores CIM por encima del límite de susceptibilidad (S) son raras o todavía no reportadas. Las pruebas de identificación y de susceptibilidad en cualquier aislado de este tipo deben repetirse y si el resultado se confirma, el aislado debe enviarse a un laboratorio de referencia.

² En estudios clínicos la respuesta al Voriconazol en pacientes con infecciones por *C. glabrata* fue 21% menor en comparación con *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, esta respuesta reducida no se correlacionó con MICs elevadas.

³ En estudios clínicos la respuesta al Voriconazol en infecciones por *C. krusei* fue similar a *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, como existen únicamente 9 casos para el análisis EUCAST, no existe actualmente evidencia suficiente para establecer los límites de susceptibilidad clínica para *C. krusei*;

⁴ EUCAST no ha determinado los límites de susceptibilidad a Voriconazol no relacionados a especies.

Límites de susceptibilidad (*breakpoints*) del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)
Criterios de límites de susceptibilidad (*breakpoints*) establecidos por CLSI

Métodos de las pruebas de susceptibilidad

Especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos: no se establecieron criterios de interpretación para especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos.

Especies de *Cándida*: los estándares de interpretación para Voriconazol contra especies de *Cándida* se aplican solamente a pruebas realizadas usando el método de referencia de micro-dilución M 27 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), leídos después de 48 horas, o el método de referencia de difusión en disco M44 para el diámetro de la zona, leído después de 24 horas.

Técnicas de Dilución de medios líquidos: se usan métodos cuantitativos para determinar concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) antifúngicas. Estas CIMs proporcionan una estimación de la susceptibilidad de especies de *Cándida* a agentes antifúngicos. Las CIMs deben determinarse usando procedimientos estándar después de 48 horas. Los procedimientos estándar se basan en un método de micro-dilución o concentración de inoculación estandarizada y concentraciones estandarizadas de Voriconazol polvo. Los valores de las CIMs deben interpretarse de acuerdo con los criterios que se proporcionan en la tabla a continuación:

Técnicas de Difusión: los métodos cuantitativos que requieren medición de la zona de diámetro también proporcionan estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de especies *Cándida* a un agente antifúngico. Uno de los procedimientos estándar requiere del uso de concentraciones estandarizadas de inóculo y discos impregnados con 1 mcg de Voriconazol para probar la susceptibilidad de las levaduras al Voriconazol. Los criterios de interpretación de los discos también se proporcionan en la tabla a continuación.

Criterios para la Interpretación de la Susceptibilidad al Voriconazol

	Dilución del medio después de 48 horas (CIM en mcg/mL)			Difusión del Disco después de 24 horas (zona de diámetro en mm)		
	Susceptible (S)	Susceptibilidad dosis-dependiente (S-DD)	Resistente (R)	Susceptible (S)	Susceptibilidad dosis-dependiente (S-DD)	Resistente (R)
Voriconazol	≤ 1.0	2.0	≥ 4,0	≥ 17	14/-16	≤ 13

Obs. Se muestran los *breakpoints* (mcg/mL) de Voriconazol contra especies *Cándida*. Si las CIMs se miden usando una escala que resulta en cepas entre las categorías, la cepa está involucrada en la próxima categoría más alta. Por lo tanto, un aislado con CIM de Voriconazol de 1.5 mcg/mL se clasificaría en la categoría S-DD.

La categoría de susceptibilidad implica que los aislados son inhibidos por las concentraciones que generalmente se alcanzan con los agentes antifúngicos probados cuando la dosis recomendada se utiliza en el sitio de la infección. La categoría susceptible dosis-dependiente implica que una infección debida a un aislado puede tratarse apropiadamente en sitios del cuerpo donde el medicamento está fisiológicamente concentrado o cuando se administra una dosis alta. La categoría resistente implica que los aislados no son inhibidos por las concentraciones que el agente generalmente alcanza con el esquema de dosificación normal, y que la eficacia clínica del agente contra el aislado no se ha demostrado en estudios.

Control de Calidad

Los procedimientos estándar de pruebas de susceptibilidad requieren del uso de organismos de control de calidad para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de las pruebas. Los polvos estándar de Voriconazol y los discos de 1 mcg deben proporcionar el rango de valores de la tabla a continuación.

Observación: el control de calidad de microorganismos es específico para cada cepa de organismo con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con mecanismos de resistencia y su expresión

genética dentro del hongo; las cepas específicas que se usan para el control microbiológico no son clínicamente significativas.

Variaciones Aceptables del Control de Calidad de Voriconazol a usar en la Validación de los Resultados de las Pruebas de Susceptibilidad

	Dilución del Medio (CIM en mcg/mL)		Difusión de Disco (diámetro de zona en mm) 24 horas
	24 horas	48 horas	
Cepa CC			
<i>Cándida parapsilosis</i> ATCC 22019	0.016 - 0.12	0.03 - 0.25	28 - 37
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0.06 - 0.5	0.12 - 1.0	16 - 25
<i>Cándida albicans</i> ATCC 90028	*	*	31 - 42

*no se establecieron los límites de control de calidad para esta cepa/combinación de agente antifúngico debido a su extensa variación inter-laboratorio durante estudios de control de calidad iniciales.

ATCC es una marca registrada de American Type Culture Collection.

Propiedades Farmacocinéticas

Características Farmacocinéticas Generales

La farmacocinética de Voriconazol se caracterizó en individuos sanos, poblaciones especiales y pacientes portadores de infecciones fúngicas durante la administración oral de 200 mg o 300 mg cada 12 horas por 14 días, en pacientes con riesgo de aspergilosis (principalmente pacientes con neoplasias malignas del tejido linfático u hematopoyético), las características farmacocinéticas observadas de absorción rápida y consistente, acumulación y farmacocinética no lineal, estuvieron de acuerdo con las observadas en individuos sanos.

La farmacocinética de Voriconazol es no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Se observa un aumento proporcionalmente mayor en la exposición al aumentar la dosis. Se estima que, en promedio, aumentando la dosis oral de 200 mg cada 12 horas a 300 mg cada 12 horas, se promoverá un aumento de 2.5 veces en la exposición (AUC). Cuando se administran los regímenes de dosis de intravenoso recomendados, se obtienen concentraciones plasmáticas cercanas al estado de equilibrio dentro de las primeras 24 horas después de la dosificación (por ejemplo, 6 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas en el día 1, seguido de 3 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas).

Sin la dosis de ataque, la acumulación ocurre durante la terapia de dosis múltiples cada 12 horas, con las concentraciones plasmáticas de Voriconazol en estado de equilibrio alcanzándose al 6° día en la mayoría de los pacientes.

Absorción

Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral, y se obtiene una concentración plasmática máxima (C_{máx}) 1-2 horas después de la administración. La biodisponibilidad de Voriconazol después de la administración oral se estima en 96%.

La absorción de Voriconazol no se ve afectada por cambios en el pH gástrico.

Distribución

Se estima que el volumen de distribución de Voriconazol en estado de equilibrio es 4.6 L/kg, lo que sugiere una extensa distribución en los tejidos. Se estima que la unión a las proteínas plasmáticas es de 58%.

En un programa de uso compasivo, las muestras de líquido cefalorraquídeo de 8 pacientes presentaron concentraciones detectables de Voriconazol en todos estos pacientes.

Metabolismo

Estudios in vitro mostraron que Voriconazol es metabolizado por las isoenzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.

La variabilidad de la farmacocinética de Voriconazol entre individuos es elevada.

Estudios in vivo indicaron que la CYP2C19 está significativamente involucrada en el metabolismo de Voriconazol. Esta enzima presenta polimorfismo genético. Por ejemplo, se espera que un porcentaje de 15-20% de las poblaciones asiáticas presenten bajos niveles de metabolización. Para caucásicos y negros, la prevalencia de individuos con bajos niveles de metabolización es de 3-5%. Los estudios realizados en individuos sanos caucásicos y japoneses demostraron que individuos con bajos niveles de metabolización presentan, en promedio, índices 4 veces más elevados de exposición al Voriconazol (AUC) cuando se compara contra individuos homocigóticos que presentan metabolización extensa. Los individuos heterocigóticos que presentan metabolización extensa de Voriconazol muestran, en promedio, índices 2 veces más elevados de exposición que los individuos homocigóticos que metabolizan extensamente.

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

Excreción

Voriconazol se elimina a través del metabolismo hepático, y menos del 2% de la dosis se excreta por la orina, en forma inalterada.

Después de administrar una dosis de Voriconazol radiomarcado, aproximadamente 80% de la radioactividad se recupera en la orina después de administración múltiple intravenosa y 83% después de administración oral múltiple. La mayor parte de la radioactividad total (> 94%) se excreta en las primeras 96 horas después de la administración oral o intravenosa.

La vida media terminal de Voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas para 200 mg (oral). Debido a su farmacocinética no lineal, la vida media terminal no puede usarse para predecir la acumulación o la eliminación de Voriconazol.

Farmacocinética en Grupos de Pacientes Especiales Género

En un estudio de dosis múltiple oral, los valores de $C_{máx}$ y AUC en mujeres jóvenes sanas fueron, respectivamente, 83% y 113% más elevados que en hombres jóvenes sanos (18 a 45 años) después de la administración del comprimido. En el mismo estudio no se observaron diferencias significativas en $C_{máx}$ y en AUC entre hombres ancianos sanos y mujeres ancianas sanas (65 años). El $C_{mín}$ de Voriconazol en estado de equilibrio en mujeres fue 100% superior al de hombres que recibieron los comprimidos.

No se realizó ningún ajuste de dosis al programa clínico en función del género. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas que se observaron en pacientes hombres y mujeres fueron semejantes. Por lo tanto, no fue necesario ajustar la dosis con base en el género.

Ancianos

En un estudio de dosis múltiple oral, la $C_{máx}$ y la AUC en hombres ancianos sanos (>65 años) fueron, respectivamente, 61% y 86% más elevados que en hombres jóvenes sanos (18 a 45 años). No se observaron diferencias significativas en la $C_{máx}$ y la AUC entre mujeres ancianas sanas (>65 años) y mujeres jóvenes sanas (18 a 45 años).

En los estudios terapéuticos no se efectuó ajuste de dosis con base en la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. Sin embargo, el perfil de seguridad de Voriconazol en pacientes jóvenes y ancianos fue similar y, por lo tanto, no hay necesidad de ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada.

Niños

La dosis recomendada para pacientes pediátricos es resultado de los datos farmacocinéticos obtenidos en 3 estudios farmacocinéticos (dosis única intravenosa de 3 y 4 mg/kg cada 12 horas; dosis múltiples intravenosas de 3, 4, 6 y 8 mg/kg cada 12 horas, y dosis múltiples de suspensión oral de 4 y 6 mg/kg cada 12 horas) que estudiaron a 82 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de edades entre 2 a < 12 años. La mayoría de los pacientes recibió más de una dosis con duración máxima de 30 días de tratamiento. Al comparar la farmacocinética adulta e infantil se concluyó que la dosis de mantenimiento pediátrico debe ser de 7 mg/kg cada 12 horas para que los pacientes pediátricos tengan exposición comparable a la obtenida en la población adulta cuando recibe 4 mg/kg cada 12 horas.

La dosis intravenosa de mantenimiento más grande en pacientes pediátricos en comparación a la de los adultos refleja la mayor capacidad de eliminación de los pacientes pediátricos debido a una mayor relación entre masa de hígado y masa corporal.

Para que la dosis pediátrica genere exposición comparable a la que se obtiene en adultos después de dosis intravenosa de mantenimiento de 3 mg/kg cada 12 horas, es necesario que la dosis de mantenimiento intravenosa pediátrica sea de 4 mg/kg cada 12 horas.

El análisis farmacocinético también mostró que no hay necesidad de dosis de ataque o de ajuste de dosis de acuerdo con la edad de los pacientes entre 2 y < 12 años.

La dosis oral recomendada para pacientes pediátricos se basa en los datos farmacocinéticos obtenidos de 47 niños inmunocomprometidos de edades entre 2 y < 12 años sometidos a un estudio con dosis múltiples de la suspensión oral de 4 a 6 mg/kg cada 12 horas. Comparada con los datos farmacocinéticos de la población adulta, se concluye que para obtener exposiciones comparables a

las obtenidas en adultos después de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 12 horas es necesario administrar a los niños 200 mg de solución oral cada 12 horas, independientemente del peso corporal.

En los niños tiende a observarse baja biodisponibilidad en pesos corporales bajos y alta biodisponibilidad en pesos corporales elevados (como se demostró en adultos). Por lo tanto, una vez evaluados los estudios farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis de acuerdo con la edad o peso en pacientes de edades entre 2 y <12 años si se usa la dosis de 200 mg cada 12 horas con solución oral. La dosis de ataque no está indicada para pacientes pediátricos. La biodisponibilidad oral puede ser limitada en pacientes pediátricos con mala absorción y peso corporal muy bajo para su edad. En este caso se recomienda la administración de Voriconazol intravenoso.

Insuficiencia Renal

En un estudio de dosis única oral (200 mg) en pacientes con función renal normal y con disfunción renal entre leve (clearance de creatinina 41-60 mL/min) a grave (clearance de creatinina <20 mL/min), se verificó que la farmacocinética de Voriconazol no se ve afectada significativamente por la insuficiencia renal. La unión de Voriconazol con las proteínas plasmáticas fue similar en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. Vea las recomendaciones de dosis y monitoreo en el punto 8. Posología y Modo de Uso y punto 5. Advertencias y Precauciones.

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (concentraciones séricas de creatinina \geq 220 micromol/L (2.5 mg/dL)) ocurre acumulación del vehículo usado en la formulación intravenosa SBECD (sulfobutil éter - ciclodextrina sódica). Vea las recomendaciones de dosificación y monitoreo en el punto 8. Posología y Modo de Uso y punto 5. Advertencias y Precauciones.

Insuficiencia Hepática

Después de una dosis oral única (200 mg), el valor de AUC fue 233% más grande en pacientes con cirrosis hepática de grado leve a moderado (clase A y B de Child-Pugh), cuando se le comparó con el valor de individuos con función hepática normal. La unión proteínica de Voriconazol no se vio afectada por la función hepática comprometida.

En un estudio de dosis múltiple oral, la AUC de pacientes con cirrosis hepática moderada (clase B de Child-Pugh) que recibieron dosis de mantenimiento de 100 mg cada 12 horas, fue similar a la de pacientes con función hepática normal que recibieron 200 mg cada 12 horas. No hay disponibilidad de datos de farmacocinética en pacientes con cirrosis hepática grave (clase C de Child-Pugh). Para información sobre la dosificación, vea el punto 8. Posología y Modo de Usar - Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Datos de Seguridad Pre-Clínicos

Los estudios de toxicidad por dosis repetidas con Voriconazol revelaron que el hígado es el órgano objetivo. A semejanza de otros agentes antifúngicos, ocurre hepatotoxicidad con exposiciones plasmáticas similares a las que se obtienen con dosis terapéuticas en el ser humano. En ratones, ratas y perros, Voriconazol también indujo alteraciones suprarrenales mínimas. Estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico no revelaron peligro especial para el ser humano.

En los estudios de reproducción, Voriconazol mostró ser teratogénico en ratones y embriotóxico en conejos en exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en el ser humano después de la administración de dosis terapéuticas. En un estudio de desarrollo pre y post-natal en ratones de

exposiciones inferiores a las obtenidas en el ser humano con administración de dosis terapéuticas, Voriconazol prolongó la duración de la gestación y del trabajo de parto e indujo distocia, con la consecuente mortalidad materna y reducción de la supervivencia perinatal de las crías. Estos efectos sobre el trabajo de parto son probablemente mediados por mecanismos específicos de la especie, que implican reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados en otros agentes antifúngicos azólicos.

La administración de Voriconazol no induce ninguna alteración de la fertilidad masculina o femenina en ratones en exposiciones similares a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas.

Datos pre-clínicos del vehículo intravenoso SBECD, en estudios de toxicidad con dosis repetida, indican que los principales efectos fueron la vacuolización del epitelio del tracto urinario y la activación de los macrófagos hepáticos y pulmonares.

RESULTADOS DE EFICACIA

Experiencia Clínica

En esta sección el éxito del tratamiento se define en términos de respuesta completa o parcial.

Eficacia en pacientes con aspergilosis con pronóstico desfavorable

Voriconazol presenta actividad fungicida in vitro contra *Aspergillus* spp. La eficacia y el beneficio en términos de supervivencia de Voriconazol versus anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda se demostraron en un estudio multicéntrico, abierto y aleatorio en 277 pacientes inmunocomprometidos, tratados durante 12 semanas. Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución parcial o completa de todos los signos y síntomas atribuibles, alteraciones radiográficas/broncoscópicas presentes inicialmente), en 53% de los pacientes tratados con Voriconazol, comparado con 31% de los pacientes tratados con el agente de comparación. La tasa de supervivencia al día 84 para Voriconazol fue estadística y significativamente superior a la registrada para el agente de comparación, habiéndose observado un beneficio clínico y estadísticamente significativo a favor de Voriconazol, tanto hasta el momento de muerte como hasta la suspensión debida a toxicidad.

Este estudio confirma los resultados de un estudio prospectivo anterior, de resultado clínico positivo, en pacientes que presentaban factores de riesgo hacia un pronóstico desfavorable, incluyendo enfermedad de injerto-contra-huésped, y en particular, infecciones cerebrales (normalmente asociadas a una mortalidad de casi 100%).

Estos estudios incluyeron pacientes con trasplante de médula ósea y de órganos sólidos; enfermedades hematológicas malignas; cáncer y SIDA, con aspergilosis cerebral, sinusal, pulmonar y diseminada.¹

Infecciones invasivas graves por Cándida = Eficacia en Pacientes no neutropénicos

La eficacia de Voriconazol, comparada con el régimen de tratamiento con anfotericina B seguida de fluconazol en el tratamiento primario de candidemia se demostró en un estudio comparativo abierto. Se incluyeron en este estudio trescientos setenta pacientes no neutropénicos con candidemia documentada (hemocultivo positivo y signos clínicos de infección), de los cuales 248 fueron tratados con Voriconazol. La población de pacientes estaba gravemente enferma;

aproximadamente 50% interna en la Unidad de Terapia Intensiva, y 40% estaba con ventilación mecánica al inicio del tratamiento. La duración media del tratamiento fue de 15 días en ambos brazos del tratamiento. Se observó respuesta satisfactoria (resolución/mejora en todos los signos y síntomas clínicos de infección, hemocultivo negativo para *Cándida*, sitios/tejidos infectados negativos para *Cándida*) en el 41% de los pacientes de ambos brazos del tratamiento 12 semanas después del final de la terapia (EOT).

En este análisis, los pacientes que no presentaron mejora 12 semanas después del término del tratamiento se clasificaron con falla del tratamiento. De acuerdo con un análisis secundario que comparó las tasas de respuesta del último punto más relevante para evaluación del paciente (EOT, ó 2, 6 ó 12 semanas después del EOT), Voriconazol y el régimen de tratamiento con anfotericina B seguido de fluconazol, presentaron tasas de respuesta de 65% y 71%, respectivamente.²

Infecciones refractarias graves por *Cándida*

El estudio involucró 55 pacientes con infecciones sistémicas refractarias graves por *Cándida* (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas), en quienes el tratamiento antifúngico anterior, particularmente con fluconazol, fue ineficaz.

Se observó respuesta exitosa en 24 pacientes (15 respuestas completas, 9 respuestas parciales). En especies *no albicans* resistentes al fluconazol se tuvo éxito en el tratamiento de 3/3 infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y de 6/8 infecciones por *C. glabrata* (5 respuestas completas, 1 respuesta parcial). Los datos de eficacia clínica se basaron en datos de sensibilidad limitados.

Otros patógenos fúngicos poco frecuentes graves

Voriconazol se mostró eficaz contra los siguiente patógenos fúngicos raros:

Scedosporium spp. – se observaron respuestas satisfactorias en la terapia con Voriconazol en 16 de 28 pacientes (55%) con infección por *S. apiospermum*, y en 2 de 7 pacientes (29%) con infecciones por *S. prolificans*. Además de eso, se observó respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un organismo.

Fusarium spp. – siete de 17 pacientes (41%) se trataron con éxito con Voriconazol. De estos 7 pacientes, 3 tenían infecciones oculares, 1 de los senos nasales, y 3 diseminadas. Además, otros 4 pacientes con fusariosis presentaban infección causada por diversos organismos, y para dos de ellos, el resultado fue satisfactorio.

La mayoría de los pacientes tratados con Voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente eran intolerantes o resistentes a la terapia antifúngica anterior.

INDICACIONES

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

- Profilaxis en pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones micóticas invasivas, como receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

Voriconazol debe administrarse principalmente a pacientes con infecciones progresivas y susceptibles de causar la muerte.

DOSIFICACIÓN

Voriconazol, polvo para solución para perfusión, debe reconstituirse y diluirse (vea “Instrucciones de Administración”) antes de la administración por perfusión intravenosa. No administrar por inyección en “bolo”.

Se recomienda administrar Voriconazol a una tasa máxima de 3 mg/kg por hora, durante 1 a 3 horas.

Derivados Sanguíneos y Suplementos electrolíticos

Voriconazol no debe ser perfundido concomitantemente con ningún derivado sanguíneo o perfusión rápida de suplementación electrolítica, aun cuando las dos perfusiones corran en líneas intravenosas separadas (o cánulas). Los trastornos electrolíticos, como hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, deben monitorearse y corregirse si es necesario, antes del inicio y durante la terapia con Voriconazol (vea el punto 5. Advertencias y Precauciones).

Solución electrolítica intravenosa (no concentrada)

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

Nutrición Parenteral Total (NPT)

Voriconazol puede ser perfundido simultáneamente con nutrición parenteral total, pero debe ser perfundido a través de una línea separada. Si la NPT se infunde por medio de catéter de lúmenes múltiples, es necesario administrar la NPT usando un canal diferente al usado para Voriconazol. (Vea “Incompatibilidades”).

Uso en Adultos

La terapia con Voriconazol por vía intravenosa debe iniciarse con un régimen de dosis de ataque especificado, para obtener en el Día 1 concentraciones plasmáticas adecuadas (que se aproximen al estado estable). El tratamiento intravenoso debe continuarse durante al menos 7 días después para dar continuidad al tratamiento oral (vea el punto 3. Características Farmacológicas – Propiedades Farmacodinámicas). Una vez que el paciente esté clínicamente mejor y se vuelva tolerante a los fármacos administrados por vía oral, puede usarse Voriconazol comprimido. Debido a la alta biodisponibilidad oral (96%), el cambio entre la administración intravenosa y la oral es adecuado cuando esté clínicamente indicado (vea el punto 3. Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas).

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

Infección	Dosis de Ataque	Dosis de Mantenimiento
Aspergilosis invasiva	6 mg/kg cada 12 horas (en las primeras 24 horas)	4 mg/kg cada 12 horas
Profilaxis de infecciones micóticas invasoras y prevención del progreso de infecciones. Candidemia en pacientes no neutropénicos.	6 mg/kg cada 12 horas (en las primeras 24 horas)	3-4 mg/kg cada 12 horas*
Candidiasis esofágica	6 mg/kg cada 12 horas (en las primeras 24 horas)	No se recomienda (usar tratamiento oral si es posible)
<i>Cándida</i> invasiva severa Aspergilosis invasiva Scedosporiosis y Fusariosis Otras infecciones serias por hongos	6 mg/kg cada 12 horas (en las primeras 24 horas)	4 mg/kg cada 12 horas

*La dosis apropiada debe basarse en la gravedad y naturaleza de la infección.

Ajuste de la Dosis

Si los pacientes responden inadecuadamente al tratamiento de 3 mg/kg dos veces al día, se aconseja aumentar la dosis intravenosa a 4 mg/kg dos veces al día.

Si los pacientes no toleran el tratamiento de 4 mg/kg cada 12 horas, reducir la dosis intravenosa de mantenimiento a un mínimo de 3 mg/kg cada 12 horas.

Puede coadministrarse fenitoína con Voriconazol si la dosis de mantenimiento de Voriconazol se aumenta a 5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas (vea el punto 5. Advertencias y Precauciones y 6. Interacciones Medicamentosas).

Cuando se administra Voriconazol con dosis ajustadas de efavirenz, la dosis de mantenimiento de Voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas (vea el punto 4. Contraindicaciones, 5. Advertencias y Precauciones y 6. Interacciones Medicamentosas).

La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y micológica de los pacientes.

La duración del tratamiento con la formulación intravenosa no debe ser superior a 6 meses (vea el punto 3. Características Farmacológicas – Datos de Seguridad Pre-Clínicos).

Uso en Pacientes Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (clearance de creatinina ≤ 50 mL/min) ocurre acumulación del vehículo usado en la formulación intravenosa, (β - ciclodextrina sulfobutileter sódica (SBECD)). Debe administrarse a estos pacientes la formulación oral de Voriconazol, excepto cuando la evaluación de riesgo-beneficio para el paciente justifique el uso de la formulación intravenosa. Las concentraciones séricas de creatinina deben ser rigurosamente monitoreadas en estos pacientes, y si se verifican incrementos, debe considerarse cambiar a tratamiento por vía oral.

Voriconazol puede hemodializarse, con un clearance de 121 mL/min. Una sesión de hemodiálisis con duración de 4 horas no elimina una cantidad de Voriconazol suficiente para justificar un ajuste posológico.

El vehículo intravenoso, SBECD, es hemodializable, con un clearance de 55 mL/min.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática aguda manifestada por la elevación de la función hepática detectada mediante pruebas (TGP/ALT, TGO/AST). Se recomienda un monitoreo continuo de las pruebas de la función hepática para verificar elevaciones posteriores.

En pacientes con cirrosis hepática grado leve a moderado (clase A y B de Child-Pugh) en tratamiento con Voriconazol, se recomienda el uso de los planes estándar de dosis de ataque, pero solamente la mitad de la dosis de mantenimiento.

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

Voriconazol se ha asociado a elevaciones de las pruebas de la función hepática y los signos clínicos de lesión hepática, tales como ictericia, y solo debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave cuando el beneficio supere el riesgo potencial. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben ser estrechamente monitoreados en cuanto a la toxicidad del fármaco.

Uso en Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos de edades inferiores a 2 años (vea el punto 3. Características Farmacológicas – Propiedades Farmacodinámicas). Por lo tanto, Voriconazol no se recomienda para niños menores de 2 años de edad.

Dosis recomendada en pacientes de 2 a < 12 años y adolescentes jóvenes (12 a 14 años y <50 kg):

Dosis	Intravenosa*
Plan de dosis de ataque (primeras 24 horas)	9 mg/kg cada 12 horas
Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas).	8 mg/kg cada 12 horas

Se recomienda iniciar el tratamiento con el régimen intravenoso, y considerar el régimen oral solamente después de que haya una mejoría clínica importante. Nótese que una dosis intravenosa de 8 mg/kg proporcionará una exposición al voriconazol de aproximadamente el doble de una dosis oral de 9 mg/kg.

No se ha estudiado el uso de Voriconazol en pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 12 años con insuficiencia renal y hepática (vea el punto 3. Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas y el punto 9. Reacciones Adversas).

Adolescentes (12 a 14 años y ≥ 50 kg; 15 a 16 años con cualquier peso corporal)

Deben seguir el régimen posológico indicado para los adultos.

Profilaxis en adultos y niños

El tratamiento profiláctico debe ser iniciado en el día del trasplante y puede ser administrado por hasta 100 días. Es posible su continuación por hasta 180 días después del trasplante en caso de inmunosupresión continua o enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Posología

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

Duración de la profilaxis

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

Instrucciones de Administración

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.

Una vez diluido en suero fisiológico, glucosado, ringer lactato o glucosalino, debe usarse de inmediato.

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 viales)	Dosis de 9 mg/kg (número de viales)
10	-	4.0 mL (1)	-	8,0 mL (1)	9,0 mL (1)
15	-	6.0 mL (1)	-	12,0 mL (1)	13,5 mL (1)
20	-	8.0 mL (1)	-	16,0 mL (1)	18,0 mL (1)
25	-	10.0 mL (1)	-	20,0 mL (1)	22,5 mL (2)
30	9.0 mL (1)	12 mL (1)	18 mL (1)	24,0 mL (2)	27,0 mL (2)
35	10.5 mL (1)	14 mL (1)	21 mL (2)	28,0 mL (2)	31,5 mL (2)
40	12.0 mL (1)	16 mL (1)	24 mL (2)	32,0 mL (2)	36,0 mL (2)
45	13.5 mL (1)	18 mL (1)	27 mL (2)	36,0 mL (2)	40,5 mL (3)
50	15.0 mL (1)	20 mL (1)	30 mL (2)	40,0 mL (2)	45,0 mL (3)
55	16.5 mL (1)	22 mL (2)	33 mL (2)	44,0 mL (3)	49,5 mL (3)
60	18.0 mL (1)	24 mL (2)	36 mL (2)	48,0 mL (3)	54,0 mL (3)
65	19.5 mL (1)	26 mL (2)	39 mL (2)	52,0 mL (3)	58,5 mL (3)
70	21.0 mL (2)	28 mL (2)	42 mL (3)	-	-
75	22.5 mL (2)	30 mL (2)	45 mL (3)	-	-

80	24.0 mL (2)	32 mL (2)	48 mL (3)	-	
85	25.5 mL (1)	34 mL (2)	51 mL (3)	-	
90	27.0 mL (2)	36 mL (2)	54 mL (3)	-	
95	28.5 mL (2)	38 mL (2)	57 mL (3)	-	
100	30.0 mL (2)	40 mL (2)	60 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 2 HORAS.

Reconstitución

Preparar una solución inicial de Voriconazol polvo para solución para perfusión, agregando 19 mL de agua para 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 micro-partículas, antes de la administración. Si hubiese evidencia de micro-partículas 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% para perfusión Intravenosa (Glucosalino);

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

Incompatibilidades

Derivados Sanguíneos y Suplementos electrolíticos

Voriconazol no debe ser perfundido simultáneamente con ningún derivado sanguíneo o cualquier perfusión rápida de suplementación electrolítica, aun cuando las dos perfusiones corran en líneas intravenosas separadas (o cánulas). Los trastornos electrolíticos, como hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, deben corregirse antes del inicio del tratamiento con Voriconazol (vea el punto 8. Posología y Modo de Uso y 5. Advertencias y Precauciones).

Solución electrolítica intravenosa (no concentrada)

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

Nutrición Parenteral Total (NPT)

Voriconazol puede ser perfundido simultáneamente con nutrición parenteral total, pero debe ser perfundido a través de una línea separada. Si la NTP se infunde a través de catéter de lúmenes múltiples, es necesario administrar la NTP usando un canal diferente del usado para Voriconazol. Voriconazol no debe diluirse con perfusión intravenosa de bicarbonato de sodio a 4.2%. La compatibilidad con otras concentraciones es desconocida.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en el punto "Dilución".

NO AGREGAR MEDICACIÓN SUPLEMENTARIA (EXCEPTO LAS CITADAS EN EL PUNTO "DILUCIÓN"), NI USAR LA MISMA LÍNEA INTRAVENOSA PARA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE OTRA MEDICACIÓN.

EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)

Los eventos adversos más frecuentes reportados fueron trastornos visuales, pruebas anormales de la función hepática, fiebre, rash, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal. La gravedad de los eventos adversos fue generalmente de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el análisis de los datos de seguridad por edad, raza o género.

Las reacciones adversas por clase de sistema orgánico y la frecuencia de categoría de CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) se listan en orden decreciente de gravedad médica dentro de cada frecuencia de categoría y clase de sistema orgánico:

Clase de Sistema Orgánico	Muy Común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Sinusitis	Colitis pseudomembranosa		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)					Carcinoma de células escamosas ^g
Trastornos del sistema linfático y		Agranulocitosis ^a , pancitopenia, trombocitopenia ^b	Insuficiencia de médula ósea,	Coagulación intravascular	

sanguíneo		, leucopenia, anemia	linfadenopatía , eosinofilia	ar diseminada	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
Trastornos endocrinos			Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo	Hipertiroidismo	
Trastornos de metabolismo y nutrición	Edema periférico	Hipoglicemia, hipokalemia, hiponatremia			
Trastornos psiquiátricos		Depresión, alucinación, ansiedad, insomnio, agitación, estado de confusión			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Síncope, temblor, hipertonia ^e , parestesia, somnolencia, mareos	Edema cerebral, encefalopatía , trastornos extra piramidales ^d , neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	Encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Trastornos visuales	Trastorno visual ^h	Hemorragia de la retina	Papiledema ^g , crisis oculogira, diplopia, escleritis, blefaritis	Atrofia óptica, trastorno del nervio óptico, opacidad de la córnea	
Trastornos del oído y laberinto			Hipoacusia, vértigo, zumbido		
Trastornos cardiacos		Arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	Fibrilación ventricular, extra-sístole ventricular,	<i>Torsades de pointes</i> , bloqueo	

			taquicardia ventricular, prolongación QT del electrocardiograma, taquicardia supra-ventricular	aurículo-ventricular completo, bloqueo de rama, ritmo nodal	
Trastornos vasculares		Hipotensión, flebitis	Tromboflebitis, linfagitis		
Trastorno respiratorio, torácico y mediastinal		Síndrome de malestar respiratorio agudo, edema pulmonar			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, náusea	Queilitis, dispepsia, dolor abdominal, constipación, gingivitis	Peritonitis, pancreatitis, lengua hinchada, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Trastornos hepatobiliares	Prueba de función hepática anormal	Ictericia, ictericia colestática	Insuficiencia hepática, hepatitis, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis		
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	<i>Rash</i>	Dermatitis exfoliativa, alopecia, púrpura <i>rash</i> máculo-papular, prurito	Síndrome de Stevens-Johnson, reacción de fotosensibilidad urticaria	Necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoriasis, erupción medicame	Lupus Eritematoso Cutáneo*

				ntosa, eczema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en la espalda	Artritis		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal aguda, hematuria	Necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis		
Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración	Pirexia	Dolor en el pecho, edema de la cara, astenia, escalofríos	Reacción en el punto de la perfusión, síntomas de gripe		
Pruebas de laboratorio		Creatinina sanguínea elevada	Aumento de la urea en sangre, colesterol sanguíneo elevado		

* Reacciones adversas identificadas post- comercialización

- a) Incluye neutropenia febril y neutropenia.
- b) Incluye púrpura trombocitopénica inmune.
- c) Incluye encefalopatía hipóxica-isquémica y encefalopatía metabólica.
- d) Incluye acatisia y parkinsonismo.
- e) Incluye rigidez de nuca y tétanos.
- f) Se reportó neuritis óptica prolongada en la post-comercialización. Vea el punto 5. Advertencias y Precauciones.
- g) Vea el punto 5. Advertencias y Precauciones.
- h) Vea "trastornos visuales" en el punto 9. Reacciones adversas.
- i) Incluye lesión hepática inducida por medicamentos, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad.
- j) Incluye edema periorbital, edema de labios y edema de boca.

Trastornos visuales

En estudios clínicos con Voriconazol fueron muy comunes los trastornos visuales (incluyendo visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, trastorno ocular, visión de halo, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma cintilante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, escamas vítreas, y xantopsia).

Estos trastornos visuales fueron temporales y totalmente reversibles, y la mayoría se resolvió espontáneamente en un término de 60 minutos. Hubo evidencia de atenuación con dosis repetidas de Voriconazol. Los trastornos visuales fueron generalmente leves, resultando raramente en

discontinuación del tratamiento, y no se asociaron a secuelas a largo plazo. Los trastornos visuales pueden estar asociados a los niveles plasmáticos y/o a dosis más elevadas.

Hay reporte de eventos visuales prolongados en el periodo post-comercialización (vea el punto 5. Advertencias y Precauciones).

El mecanismo de acción es desconocido, aunque el punto de acción más probable se encuentra dentro de la retina.

En un estudio realizado en voluntarios sanos en el que se analizó el impacto de Voriconazol sobre la función de la retina, se verificó que Voriconazol causó disminución de la amplitud de las ondas del electroretinograma (ERG). El ERG permite medir las corrientes eléctricas de la retina. Las alteraciones del ERG no progresaron a lo largo de los 29 días de tratamiento, y se revirtieron totalmente con la discontinuación del tratamiento con Voriconazol.

El efecto de largo plazo de Voriconazol (media de 169 días, variando entre 5 a 353 días) sobre la función visual se evaluó en individuos con paracoccidioidomicosis. Voriconazol no presentó efectos clínicamente relevantes sobre la función visual de acuerdo a la evaluación por pruebas de agudeza visual, campos visuales, colores visuales y sensibilidad de contraste. No hubo signos de toxicidad de la retina. Diecisiete de los 35 pacientes tratados con Voriconazol presentaron eventos adversos visuales. Estos eventos no condujeron a discontinuación del medicamento; fueron generalmente leves, ocurrieron durante la primera semana de tratamiento, y desaparecieron durante el tratamiento continuo con Voriconazol.

Reacciones Dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy comunes en los pacientes tratados con Voriconazol en los estudios clínicos; sin embargo, estos pacientes tenían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La gravedad de la mayoría de los *rashes* (erupciones cutáneas) fue de leve a moderada. Los pacientes desarrollaron reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (poco común), necrólisis epidérmica tóxica (raro), y eritema multiforme (raro) durante el tratamiento con Voriconazol.

Si los pacientes desarrollan *rash* cutáneo, deben monitorearse cuidadosamente y se debe discontinuar Voriconazol si las lesiones progresan. Se reportaron reacciones cutáneas de fotosensibilidad, especialmente en tratamientos de largo plazo (vea el punto 5. Advertencias y Precauciones).

También se reportaron reacciones adversas dermatológicas probablemente relacionadas con la fototoxicidad (pseudoporfiria, queilitis y lupus eritematoso cutáneo) con Voriconazol. Se recomienda a todos los pacientes evitar exposición al sol y fotoprotección. Si ocurre fototoxicidad, la discontinuación de Voriconazol y una evaluación dermatológica deben considerarse (vea el punto 5. Advertencias y Precauciones).

Pruebas de Función Hepática

La incidencia general de aumento de las transaminasas $> 3 \times \text{LSN}$ (que no necesariamente involucra un evento adverso) en el programa clínico de Voriconazol fue de 18.0% (319/1.768) en individuos adultos, y de 25.8% (73/283) en pacientes pediátricos que recibieron Voriconazol para uso terapéutico y profiláctico combinados. Las anomalías en las pruebas de función hepática

pueden estar asociadas al aumento de las concentraciones plasmáticas y/o dosis. La mayoría de las pruebas de función hepática anormal se resolvió o durante el tratamiento, sin ajuste de dosis, o después de un ajuste de la dosis, incluyendo la discontinuación de la terapia.

Voriconazol se ha asociado a casos de toxicidad hepática grave en pacientes con otras condiciones graves subyacentes. Esto incluye casos de ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática que ocasionaron la muerte.

Uso pediátrico:

La seguridad de Voriconazol se analizó en 285 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 12 años, tratados con Voriconazol en estudios farmacocinéticos (127 pacientes pediátricos) y en programa de uso por compasión (158 pacientes pediátricos). El perfil de las reacciones alérgicas de los 285 pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. Los datos post-comercialización sugieren que puede haber mayor ocurrencia de reacciones de piel en la población pediátrica cuando se compara con los adultos.

Hubo reportes post-comercialización de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Reacciones Relacionadas con la perfusión:

Durante la perfusión de la formulación intravenosa de Voriconazol en individuos sanos ocurrieron reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo rubor, fiebre, transpiración, taquicardia, opresión torácica, disnea, desmayos, náuseas, prurito y *rash* cutáneo. Los síntomas surgieron inmediatamente después del inicio de la perfusión (vea el punto 5. Advertencias y Precauciones).

CONTRAINDICACIONES

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

La coadministración de sustratos de CYP3A4, tales como terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con Voriconazol está contraindicada, ya que el aumento de la concentración plasmática de esos fármacos puede llevar a prolongación del intervalo QTc y ocurrencias raras de *torsade de pointes* (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas).

La coadministración de Voriconazol y sirolimus está contraindicada ya que Voriconazol puede causar incremento significativo de las concentraciones plasmáticas de sirolimus en individuos sanos (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas).

La coadministración de Voriconazol con rifabutina, rifampicina, carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (ej.: fenobarbital) está contraindicada, ya que estos fármacos pueden provocar disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de Voriconazol (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas).

La coadministración de dosis de estándar de Voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg una vez al día o superior está contraindicada, porque el efavirenz reduce significativamente la concentración plasmática de Voriconazol en individuos saludables en estas dosis. Voriconazol también aumenta significativamente la concentración plasmática de efavirenz. (Vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas, y el punto 5. Advertencias y Precauciones).

La coadministración de Voriconazol y altas dosis de ritonavir (400mg y más de dos veces al día) está contraindicada ya que ritonavir disminuye significativamente la concentración plasmática de Voriconazol a esta dosis en individuos sanos (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas; para dosis menores, vea el punto 5. Advertencias y Precauciones).

La coadministración de alcaloides de ergot (ergotamina, dihidroergotamina) que son sustratos de CYP3A4, está contraindicada, ya que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a ergotismo (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas).

La coadministración de Voriconazol con Hierba de San Juan está contraindicada (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas).

Este medicamento está contraindicado en menores de 2 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad: la prescripción de Voriconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros agentes azólicos debe realizarse con mucha precaución.

Reacciones relacionadas con la perfusión: durante la administración de la formulación intravenosa de Voriconazol se observaron reacciones relacionadas con la perfusión, predominantemente rubor y náuseas. Dependiendo de la gravedad de los síntomas, debe considerarse la interrupción del tratamiento (vea el punto 9. Reacciones Adversas).

Cardiovascular: algunos agentes azólicos, incluido Voriconazol, se asocian a la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Se han reportado casos raros durante el desarrollo clínico y en estudios post-comercialización, de *torsade de pointes* en pacientes en tratamiento con Voriconazol que presentaban factores de riesgo, tales como historia de quimioterapia cardioprotóxica, cardiomiopatía, hipocalcemia, y en el tratamiento con medicamentos concomitantes que pueden contribuir. Voriconazol debe administrarse con precaución a pacientes que presenten condiciones potenciales para el desarrollo de pro-arritmias tales como:

- Prolongación QT congénita o adquirida
- Cardiomiopatía, particularmente cuando hay insuficiencia cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas existentes
- Medicamentos concomitantes conocidos por prolongar el intervalo QT (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas)
- Trastornos electrolíticos, como hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, deben monitorearse y corregirse si es necesario, antes del inicio y durante la terapia con Voriconazol (vea el punto 8. Posología y Modo de Uso).

Toxicidad hepática: se documentaron casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con Voriconazol (que involucraron hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, incluyendo muerte). Se observaron casos de reacciones hepáticas principalmente en pacientes con condiciones clínicas subyacentes graves (predominantemente con enfermedad hematológica maligna). Ocurrieron reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes

sin otros factores de riesgo identificables. La disfunción hepática generalmente revirtió con la discontinuación del tratamiento.

Monitoreo de la función hepática: se debe monitorear cuidadosamente la toxicidad hepática de pacientes que estén recibiendo Voriconazol. El seguimiento clínico debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (especialmente AST y ALT) al inicio del tratamiento con Voriconazol, y por lo menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento. Si el tratamiento se continúa, la frecuencia de monitoreo podrá reducirse a una vez por mes si no hubiese cambios en las pruebas de la función hepática.

Si las pruebas de la función hepática presentan valores notablemente altos, se deberá discontinuar Voriconazol, a no ser que la evaluación médica de los riesgos y beneficios del tratamiento para el paciente justifiquen su uso continuado (vea el punto 8. Posología y Modo de Uso).

Eventos adversos visuales: hay reportes durante la post-comercialización de eventos adversos visuales prolongados, que incluyen neuritis ópticas y papiledema. Estos eventos han ocurrido principalmente en pacientes con enfermedades graves que tenían comorbilidades y/o medicamentos concomitantes que causaron o contribuyeron a estos eventos (vea el punto 9. Reacciones Adversas).

Eventos adversos renales: se observó insuficiencia renal aguda en pacientes en estado grave sometidos a tratamiento con Voriconazol. Los pacientes siendo tratados con Voriconazol pueden también ser tratados con medicamento nefrotóxicos y tener condiciones concomitantes que pueden resultar en disminución de la función renal.

Monitoreo de la función renal: los pacientes deben monitorearse para detectar el desarrollo de alteraciones de la función renal. El monitoreo debe incluir evaluación de laboratorio, particularmente de la creatinina sérica (vea el punto 8. Posología y Modo de Uso).

Monitoreo de la función pancreática: adultos y niños con factores de riesgo de pancreatitis aguda (p. ej. quimioterapia reciente, trasplante de células tronco-hematopoyéticas), deben monitorearse en relación al desarrollo de pancreatitis durante el tratamiento con Voriconazol.

Eventos adversos dermatológicos: los pacientes desarrollan reacciones cutáneas exfoliativas, tales como síndrome de Stevens-Johnson, durante el tratamiento con Voriconazol. Si el paciente desarrolla reacción cutánea exfoliativa, Voriconazol debe discontinuarse.

Además de esto, se ha asociado a Voriconazol con reacciones de fotosensibilidad cutánea. Se recomienda que los pacientes, incluyendo los niños, eviten exposición a luz solar directa durante el tratamiento con Voriconazol y usen medidas como ropa de protección y filtro solar con factor de protección solar (FPS) alto.

Tratamiento de largo plazo

Se han reportado los siguientes eventos adversos graves referentes al tratamiento de largo plazo con Voriconazol: Carcinoma de piel de células escamosas (CCE): en pacientes con reacciones cutáneas debido a fotosensibilidad y factores de riesgo adicionales, se ha reportado carcinoma de

piel de células escamosas y melanoma durante terapias de largo plazo. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe buscar consejo multidisciplinario y el paciente debe referirse a un dermatólogo. Se debe considerar discontinuación de Voriconazol. Se deben realizar evaluaciones dermatológicas en forma sistemática y regular siempre que se continúe usando Voriconazol a pesar de la ocurrencia de lesiones relacionadas a fototoxicidad, que permitan la detección anticipada y el manejo de lesiones pre-malignas. Si el paciente desarrolla una lesión cutánea compatible con lesiones de piel pre-malignas, carcinoma de células escamosas de la piel o melanoma, debe considerarse la discontinuación de Voriconazol.

Periostitis no-infecciosa: se ha reportado periostitis en pacientes trasplantados durante el tratamiento de largo plazo con Voriconazol. Si un paciente desarrolla dolor esquelético y hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, se debe discontinuar Voriconazol.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores a 2 años aún no se han establecido (vea el punto 3. Características Farmacológicas – Propiedades Farmacodinámicas). Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de edades superiores a 2 años. La mayor frecuencia de elevación de las enzimas hepáticas se observó en la población pediátrica (vea el punto 9. Reacciones Adversas). La función hepática debe monitorearse tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede ser limitada en pacientes pediátricos de 2 a 12 años con mala absorción y con peso muy bajo para su edad. En estos casos se recomienda la administración intravenosa de Voriconazol.

La frecuencia de las reacciones de fototoxicidad es más alta en la población pediátrica. Una vez que se haya reportado evolución de CCE, se justifica tomar medidas rigurosas de fotoprotección para esa población de pacientes. En niños con lesiones de foto-envejecimiento, como lentigo o nevus, se recomienda evitar exposición al sol y dar seguimiento dermatológico aún después de discontinuar el tratamiento.

- everolimus (sustrato de CYP3A4, sustrato de P-gp): la coadministración de Voriconazol con everolimo no se recomienda, pues Voriconazol puede aumentar significativamente las concentraciones de everolimus. No existen actualmente datos suficientes para permitir recomendaciones posológicas en esta situación (ver el punto 6. Interacciones Medicamentosas)
- fluconazol (inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): la coadministración de Voriconazol y fluconazol oral resultó en un aumento significativo de $C_{m\acute{a}x}$ y de AUC de Voriconazol en sujetos sanos. No se estableció la reducción de dosis y/o frecuencia de Voriconazol y fluconazol que podría eliminar este efecto. Se recomienda el monitoreo de eventos adversos asociados con Voriconazol si Voriconazol se usase después de fluconazol (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas).
- efavirenz (inductor de CYP450, inhibidor y sustrato de CYP450): cuando se coadministra Voriconazol con efavirenz, la dosis de Voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz debe disminuirse a 300 mg cada 24 horas (vea el punto 8. Posología y Modo de Uso, punto 4. Contraindicaciones y punto 6. Interacciones Medicamentosas).
- fenitoína (sustrato de CYP2C9 y potente inductor de CYP450): se recomienda un monitoreo cuidadoso de las concentraciones de fenitoína cuando ésta se coadministra con Voriconazol.

El uso concomitante de ambos debe evitarse, a menos que el beneficio supere al riesgo (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas).

- ritonavir (potente inductor de CYP450, inhibidor y sustrato de CYP3A4): coadministración de Voriconazol y bajas dosis de ritonavir (100 mg cada 12 horas) debe evitarse a menos que una evaluación de riesgo/beneficio justifique el uso de Voriconazol (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas, par dosis menores vea el punto 4. Contraindicaciones).
- metadona (sustrato de CYP3A4): El aumento de la concentración plasmática de metadona se ha asociado con toxicidad, incluyendo prolongación del intervalo QT. Durante la coadministración se recomienda un monitoreo frecuente de los eventos adversos y de la toxicidad de la metadona. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas).
- Opioides de corta acción (sustrato de CYP3A4): la reducción de la dosis de alfentanil, Fentanilo y otros opioides de corta acción con estructura similar a la de alfentanil, y metabolizados por CYP3A4 (p. ej. sulfentanil) debe considerarse cuando hay coadministración con Voriconazol (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas). Como la vida media de la alfentanil se prolonga cuatro veces cuando se coadministra con Voriconazol, y en un estudio publicado independientemente, el uso concomitante de Voriconazol con Fentanilo resultó en un aumento de 1.4 veces de la AUC₀-media de Fentanilo, puede ser necesario un monitoreo frecuente de las reacciones adversas asociadas a los opioides (incluyendo un periodo prolongado de monitoreo respiratorio).
- Opioides de acción prolongada (sustrato de CYP3A4): se debe considerar una reducción en la dosis de oxicodona y otros opioides de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (p.ej., hidrocodona), cuando se administra con Voriconazol. Puede ser necesario un monitoreo frecuente de las reacciones adversas asociadas a los opioides (vea el punto 6. Interacciones Medicamentosas).

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay disponible información adecuada sobre el uso de Voriconazol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva a altas dosis (vea el punto 3. Características Farmacológicas – Datos de Seguridad Pre-Clínicos). El riesgo potencial para los seres humanos es desconocido.

No debe usarse Voriconazol durante el embarazo, a menos que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto.

Voriconazol es un medicamento clasificado en la categoría D de riesgo de embarazo. Por lo tanto, este medicamento no debe ser usado por mujeres embarazadas sin orientación médica. La paciente debe informar inmediatamente a su médico si tiene sospechas de embarazo.

Mujeres en Edad Fértil

Las mujeres en edad fértil deben siempre usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

Se ha investigado la excreción de Voriconazol a la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia al iniciar el tratamiento con Voriconazol.

Fertilidad

En un estudio con animales no se demostró ninguna alteración de la fertilidad de ratas machos y hembras (ver el punto 3. Características Farmacológicas – Datos de Seguridad Pre-Clínicos).

Efectos en la Habilidad de Conducir y Operar Maquinaria

Voriconazol puede causar alteraciones transitorias y reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, aumento o alteración de la percepción visual, y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar tareas potencialmente peligrosas, como conducir u operar máquinas, mientras presenten estos síntomas. Los pacientes no deben conducir de noche mientras están en tratamiento con Voriconazol.

INTERACCIONES

Voriconazol es metabolizado por, e inhibe la actividad de, las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9, y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de Voriconazol, respectivamente, y existe posibilidad de que Voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por estas isoenzimas del CYP450.

Excepto cuando se especifique lo contrario, se realizaron estudios de interacciones medicamentosas en hombres adultos sanos usando administraciones múltiples hasta el estado de equilibrio con 200 mg de Voriconazol oral dos veces al día. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Voriconazol debe administrarse con cuidado en pacientes con medicación concomitante conocida por prolongar el intervalo QT. Cuando además hay posibilidad de que Voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por isoenzimas de CYP3A4 (ciertos anti-histamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida), la coadministración está contraindicada (vea el punto 4. Contraindicaciones).

Tabla de interacción

En la tabla a continuación se relacionan las interacciones entre Voriconazol y otros medicamentos (QD = una vez al día; BID = dos veces al día; TID= tres veces al día, y ND = no determinado). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de 90% de confianza de la relación de la media geométrica que esté dentro de (\leftrightarrow), abajo (\downarrow) o arriba (\uparrow) del intervalo de 80 a 125%. El asterisco (*) indica una interacción de dos vías.

AUC, AUCt y AUCo-representan el área bajo la curva de un intervalo de administración, desde el momento cero hasta el momento con medicación detectable, y del momento cero hasta el infinito, respectivamente.

Las interacciones de la tabla se presentan en el siguiente orden: contraindicaciones, las que necesitan de ajuste de dosis y monitoreo clínico y/o biológico cuidadoso, y finalmente, las que no tienen interacción farmacocinética significativa, pero que pueden ser de interés clínico en este campo terapéutico.

Medicamento [mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones referentes a la coadministración
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina y terfenadina [sustratos de CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, las concentraciones plasmáticas aumentadas de estos fármacos pueden conducir a la prolongación del intervalo QTc y a raras ocurrencias de <i>torsades de pointes</i> .	Contraindicado (vea el punto 4. Contraindicaciones).
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (p.ej. fenobarbital, mefobarbital) [inductores potentes de CYP450]	Aunque no se han estudiado, la carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de Voriconazol.	Contraindicado (vea el punto 4. Contraindicaciones).
Efavirenz (un inhibidor de la transcriptasa inversa, no nucleósido) [inductor de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4] Efavirenz 400 mg una vez al día, coadministrado con Voriconazol 200 mg dos veces al día. Efavirenz 300 mg una vez al día, coadministrado con Voriconazol 400 mg dos veces al día*	Efavirenz Cmáx 38% Efavirenz AUC 44% Voriconazol Cmáx 61% Voriconazol AUC 77% Comparado con efavirenz 600 mg una vez al día, Efavirenz Cmáx ↔ Efavirenz AUC 17% Comparado con Voriconazol 200 mg dos veces al día, Voriconazol Cmáx 23% Voriconazol AUC 7%	Uso de dosis estándar de Voriconazol con efavirenz 400 mg una vez al día o más está contraindicado (ver punto 4. Contraindicaciones). Voriconazol puede coadministrarse con efavirenz si la dosis de mantenimiento de Voriconazol se aumenta a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz se reduce a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con Voriconazol se interrumpe, la dosis inicial de efavirenz debe restaurarse (vea el punto 8. Posología y Modo de Uso).
Alcaloides de <i>ergot</i> (p.ej. ergotamina y dihidroergotamina) [sustratos de CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, Voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de alcaloides de <i>ergot</i> y conducir a ergotismo.	Contraindicado (vea el punto 4. Contraindicaciones).
Rifabutina [inductor potente de CYP450] 300 mg una vez al día 300 mg una vez al día (coadministrado con Voriconazol 400 mg dos veces al día).	Voriconazol Cmáx 69% Voriconazol AUC 78% Rifabutina Cmáx 195% Rifabutina AUC 331% Comparado con Voriconazol 200 mg dos veces al día, Voriconazol Cmáx 104% Voriconazol AUC 87%	Contraindicado (vea el punto 4. Contraindicaciones).

Rifampicina (600 mg una vez al día) [inductor potente de CYP450]	Voriconazol C _{máx} 93% Voriconazol AUC 96%	Contraindicado (vea el punto 4. Contraindicaciones).
Ritonavir (inhibidor de proteasa) [inductor potente de CYP450] [inhibidor y sustrato de CYP3A4] Dosis alta (400 mg dos veces al día) Dosis alta (100 mg dos veces al día)*	Ritonavir C _{máx} y AUC↔ Voriconazol C _{máx} 66% Voriconazol AUC 82% Ritonavir C _{máx} 25% Ritonavir AUC 13% Voriconazol C _{máx} 24% Voriconazol AUC 39%	La coadministración de Voriconazol y altas dosis de ritonavir (400 mg y más alta, dos veces al día) está contraindicado (vea el punto 4. Contraindicaciones). Debe evitarse la coadministración de Voriconazol y dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día), a no ser que una evaluación del beneficio/riesgo del paciente
Hierba de San Juan [inductor de CYP450; inductor de P-gp] 300 mg tres veces al día (coadministrado con Voriconazol 400 mg dosis única)	En un estudio independientemente publicado, Voriconazol AUC0-	Contraindicado (vea el punto 4. Contraindicaciones).
Everolimus [sustrato de CYP3A4, sustrato de P-gP]	Aunque no se ha estudiado, Voriconazol puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimo.	La coadministración de Voriconazol y everolimo no está recomendada, porque se espera que Voriconazol puede aumentar significativamente las concentraciones de everolimo (vea el punto 5. Advertencias y Precauciones).
Fluconazol (200 mg una vez al día) [inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]	Voriconazol C _{máx} 57% Voriconazol AUC 79% Fluconazol C _{máx} ND fluconazol AUC ND	No se ha establecido la reducción de dosis y/o la frecuencia de Voriconazol y fluconazol que podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorear los eventos adversos asociados a Voriconazol si se va a usar Voriconazol después de fluconazol.
Fenitoína: [sustrato de CYP2C9 e inductor potente de CYP450] 300 mg una vez al día	Voriconazol C _{máx} 49% Voriconazol AUC 69%	El uso concomitante de Voriconazol y fenitoína debe evitarse, a no ser que el beneficio supere al riesgo. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles plasmáticos de fenitoína.

<p>300 mg una vez al día, coadministrado con Voriconazol 400 mg dos veces al día) *</p>	<p>Fenitoína Cmáx 67% Fenitoína AUC 81%</p> <p>Comparado con Voriconazol 200 mg dos veces al día,</p> <p>Voriconazol Cmáx 34% Voriconazol AUC 39%</p>	<p>La fenitoína puede coadministrarse con Voriconazol si la dosis de mantenimiento de Voriconazol se aumenta a 5 mg/kg IV dos veces al día, o de 200 mg a 400 mg oral dos veces al día (100 a 220 mg oral dos veces al día en pacientes con menos de 40 kg) (vea el punto 8. Posología y Modo de Uso).</p>
<p>Anticoagulantes</p> <p>Warfarina (30 mg dosis única, coadministrada con 300 mg dos veces al día de Voriconazol)</p> <p>[sustrato de CYP2C9]</p> <p>Otras cumarinas orales, (ej., femprocumona, acenocumarol)</p> <p>[sustratos de CYP2C9 y de CYP3A4]</p>	<p>El aumento máximo en el tiempo de protrombina fue de aproximadamente 2 veces.</p> <p>Aunque no se ha estudiado, Voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de cumarinas que pueden causar un aumento del tiempo de protrombina.</p>	<p>Se recomienda un monitoreo cuidadoso del tiempo de protrombina u otras pruebas de anticoagulación, y la dosis de anticoagulantes debe ajustarse de acuerdo.</p>
<p>Benzodiazepínicos (ej. Midazolam, triazolam, alprazolam)</p> <p>[sustratos de CYP3A4]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado clínicamente, Voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de benzodiazepínicos metabolizados por CYP3A4, y conducir a un efecto prolongado de sedación.</p>	<p>Se debe considerar una reducción de la dosis de benzodiazepínicos.</p>
<p>[sustratos de CYP3A4]</p> <p>Oxicodona (10 mg dosis única)</p>	<p>En un estudio independiente publicado, oxicodona Cmáx 1.7 veces oxicodona AUC 0-3.6 veces</p>	<p>Dosis de oxicodona y de otros opioides de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (p.ej. hidrocodona) Puede ser necesario monitorear frecuentemente los eventos adversos asociados con los opioides.</p>
<p>Metadona (32-100 mg una vez al día)</p> <p>[sustrato de CYP3A4]</p>	<p>R-Metadona (activa) Cmáx 31% R-Metadona (activa) AUC47% S-metadona Cmáx 65% R- metadona AUC103%</p>	<p>Se recomienda el monitoreo frecuente de eventos adversos y toxicidad relacionada con la metadona, incluyendo la prolongación del intervalo QT. Una reducción en la dosis de metadona puede ser necesaria.</p>
<p>Antiinflamatorios no esteroides (AINEs)</p>	<p>S-ibuprofeno Cmáx 20% S-ibuprofeno AUC 0- 100%</p>	<p>Se recomienda el monitoreo frecuente de eventos adversos</p>

<p>[sustratos de CYP2C9]</p> <p>Ibuprofeno (400 mg dosis única)</p> <p>Diclofenaco (50 mg dosis única)</p>	<p>Diclofenaco C_{máx} 114%</p> <p>Diclofenaco AUC 0- 78%</p>	<p>y toxicidad relacionada con los AINEs. Una reducción en la dosis de AINEs puede ser necesaria.</p>
<p>Omeprazol (40 mg una vez al día)* [inhibidor de CYP2C19; sustrato de CYP2C19 y de CYP3A4]</p>	<p>Omeprazol C_{máx} 116%</p> <p>Omeprazol AUC 280%</p> <p>Voriconazol C_{máx} 15%</p> <p>Voriconazol AUC 41%</p> <p>Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos de CYP2C19 también pueden ser inhibidos por Voriconazol, lo que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos productos.</p>	<p>No se recomienda ajuste de la dosis de Voriconazol.</p> <p>Al iniciar Voriconazol en pacientes que ya estén recibiendo omeprazol en dosis de 40 mg o más, se recomienda que la dosis de omeprazol se reduzca a la mitad.</p>
<p>Anticonceptivos orales*</p> <p>[Sustrato de CYP3A4; inhibidor de CYP2C19]</p> <p>Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg una vez al día)</p>	<p>Etinilestradiol C_{máx} 36%</p> <p>Voriconazol AUC61%</p> <p>Noretisterona C_{máx} 15%</p> <p>Noretisterona AUC 53%</p> <p>Voriconazol C_{máx} 14%</p> <p>Voriconazol AUC 46%</p>	<p>Se recomienda el monitoreo frecuente de eventos adversos relacionados con los anticonceptivos orales</p>
<p>Opioides de corta acción [sustratos de CYP3A4]</p> <p>Alfentanila (20 µg/kg dosis única con naloxona concomitante)</p> <p>Fentanila (5 µg/kg dosis única)</p>	<p>En un estudio independiente publicado, alfentanila AUC 0- 6 veces</p> <p>En un estudio independiente publicado, fentanila AUC 0-1.34 veces</p>	<p>Debe considerarse reducción de la dosis de alfentanila, fentanila y otros opioides de corta acción, de estructura similar a la alfentanila y metabolizada por CYP3A4 (p. Ej. Sulfentanila). Se recomienda el monitoreo frecuente y prolongado de la depresión respiratoria y otros eventos adversos asociados con los opioides.</p>
<p>Estatinas (p. ej. Lovastatina) [Sustratos de CYP3A4]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado clínicamente, Voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estatinas que son metabolizadas por CYP3A4 y que pueden conducir a rabdomiólisis.</p>	<p>Se debe considerar reducción de la dosis de estatinas.</p>
<p>Sulfonilureas (p.ej, tolbutamida, glipizida, gliburida) [sustratos de CYP2C9]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado, Voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sulfonilureas y causar</p>	<p>Se recomienda el monitoreo cuidadoso de la glicemia. Se debe considerar reducción de las sulfonilureas.</p>

	hipoglicemia.	
Alcaloides de la vinca (p.ej. vincristina y vinblastina) [sustratos de CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, Voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de alcaloides de la vinca y conducir a neurotoxicidad.	Se debe considerar una reducción de la dosis de los alcaloides de la vinca.
Otros inhibidores de la proteasa de VIH (p.ej. saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* [sustratos e inhibidores de CYP3A4]	No se ha estudiado clínicamente. Estudios <i>in vitro</i> mostraron que Voriconazol puede inhibir el metabolismo de inhibidores de la proteasa del VIH y el metabolismo de Voriconazol también puede ser inhibido por los inhibidores de proteasa del VIH.	Puede ser necesario un monitoreo cuidadoso de cualquier ocurrencia de toxicidad al fármaco y/o falta de eficacia y ajustes de la dosis.
Otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTRs) (p.ej. delavirdina, nevirapina)* [sustratos, inhibidores de CYP3A4 o inductores de CYP450]	No se ha estudiado clínicamente. Estudios <i>in vitro</i> muestran que el metabolismo de Voriconazol puede ser inhibido por INNTRs y que Voriconazol puede inhibir el metabolismo de INNTRs. Los hallazgos del efecto de efavirenz sobre Voriconazol sugieren que el metabolismo de Voriconazol puede ser inducido por un INNTR.	Puede ser necesario un monitoreo cuidadoso con relación a cualquier ocurrencia de toxicidad al fármaco y/o falta de eficacia y ajuste de dosis.
Cimetidina (400 mg dos veces al día) [inhibidor no específico de CYP450 y eleva el pH gástrico]	Voriconazol C _{máx} 18% Voriconazol AUC 23%	Sin ajuste de dosis
Digoxina (0.25 mg una vez al día) [sustrato de P-gp]	Digoxina C _{máx} ↔ digoxina AUC ↔	Sin ajuste de dosis
Indinavir (800 mg tres veces al día) [inhibidor y sustrato de CYP3A4]	Indinavir C _{máx} ↔ Indinavir AUC ↔ Voriconazol C _{máx} ↔ Voriconazol AUC ↔	Sin ajuste de dosis
Antibióticos Macrolidos Eritromicina (1 g dos veces al día) [inhibidor de CYP3A4] Azitromicina (500 mg QD)	Voriconazol C _{máx} y AUC ↔ Voriconazol C _{máx} y AUC ↔ El efecto de Voriconazol sobre la eritromicina o la Azitromicina es desconocido.	Sin ajuste de dosis
Ácido micofenólico (1 g dosis única) [sustrato de UDP-glucuronil transferasa]	Ácido micofenólico C _{máx} . ↔ Ácido micofenólico AUC ↔	Sin ajuste de dosis
Prednisolona (60 mg dosis única) [sustrato da CYP3A4]	Prednisolona C _{máx} 11% Prednisolona AUC 0- 4%	Sin ajuste de dosis
Cimetidina (150 mg dos veces al	Voriconazol C _{máx} y AUC ↔	Sin ajuste de dosis

día) [aumenta el pH gástrico]		
----------------------------------	--	--

SOBREDOSIS

En los estudios clínicos ocurrieron 3 casos de sobredosis accidental. Todos sucedieron en pacientes pediátricos que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de Voriconazol. Se reportó un único evento adverso de fotofobia, con 10 minutos de duración.

No hay antídoto conocido para Voriconazol. Se recomienda que el tratamiento de la sobredosis sea sintomático y de apoyo.

Voriconazol puede hemodializarse con un clearance de 121 mL/min. El vehículo usado en la formulación intravenosa, SBECD, se hemodializa con un clearance de 55 mL/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede contribuir a la remoción de Voriconazol y del SBECD del organismo.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Voriconazol debe conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C, protegido de la luz y humedad, y puede usarse por 24 meses a partir de la fecha de fabricación.

Voriconazol es un polvo liofilizado estéril, de uso único, sin conservantes. Por lo tanto, desde el punto de vista microbiológico, 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 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 y 8°C.

Una vez diluido en suero fisiológico, glucosado, ringer lactato o glucosalino, debe usarse de inmediato.

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

Número de lote y fechas de fabricación y validez: vea el empaque.

No use medicamentos con plazo de validez vencido. Guárdelo en su empaque original.

Antes de usarlo, observe el aspecto del medicamento.

Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.