



VFEND

(Voriconazol)

Tableta Recubierta

Polvo para Solución para Infusión

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

VFEND 200 mg Tableta Recubierta
VFEND 200 mg Polvo para Solución para Infusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

VFEND 200 mg Tableta Recubierta
Cada tableta recubierta de VFEND 200 mg contiene: 200 mg de voriconazol.

VFEND 200 mg Polvo para Solución para Infusión
Cada vial de VFEND 200 mg contiene: 200 mg de voriconazol.

El contenido de polvo liofilizado de los viales de VFEND 200 mg está destinado a la reconstitución con 19 ml de Agua para Inyección para producir una solución que contiene 10 mg/ml de voriconazol y 160 mg/ml de sulfobutiléter betaciclodextrina de sodio (SBECD). La solución resultante se diluye antes de la administración como infusión intravenosa (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 13.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

VFEND 200 mg Tableta recubierta
Administración oral

VFEND 200 mg Polvo para Solución para Infusión
Infusión intravenosa

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta recubierta y Polvo para Solución para Infusión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El voriconazol es un agente antimicótico triazólico. El modo de acción primario del voriconazol es la inhibición de la desmetilación de 14 α -esterol mediado por el citocromo P450, un paso esencial en la biosíntesis del ergosterol fúngico. El voriconazol es más selectivo que algunos otros fármacos azólicos para los sistemas micóticos que para los sistemas enzimáticos del citocromo P450 de mamíferos. La posterior pérdida de esteroides normales se correlaciona con la acumulación de esteroides of 14 α -metil en los hongos y puede ser responsable por su actividad micostática/fungicida.

In vitro, el voriconazol exhibe una actividad antimicótica de amplio espectro con alta potencia antimicótica contra especies de *Candida* (incluida *C. krusei* resistente al fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y actividad fungicida contra todas las especies de *Aspergillus* evaluadas. Además, el voriconazol muestra actividad *in vitro* contra patógenos micóticos emergentes, como *Scedosporium* o *Fusarium*, algunos aislados de los cuales tienen susceptibilidad limitada a agentes antimicóticos existentes. Además, el voriconazol exhibe actividad fungicida *in vitro* contra algunas cepas dentro de estas especies.

En estudios con animales, hay una correlación entre los valores mínimos de concentración inhibitoria y la eficacia contra micosis experimentales. Adicionalmente, parece haber una correlación entre los valores mínimos de concentración inhibitoria y los resultados clínicos para especies de *Candida*.

Microbiología

Se ha demostrado eficacia clínica para *Aspergillus spp.*, incluidas *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida spp.*, incluidas *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. inconspicua*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. guilliermondii*, *Scedosporium spp.*, incluidas *S. apiospermum*, *S. prolificans* y *Fusarium spp.*

Otras infecciones micóticas tratadas con éxito 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.* incluida *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon spp.*, incluidas infecciones por *T. beigelii*.

Se ha observado actividad *in vitro* contra aislados clínicos para *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.*, *Histoplasma capsulatum*; la mayoría de las cepas fueron inhibidas por concentraciones de voriconazol en el rango de 0,05 a 2 µg/ml.

Se ha mostrado actividad *in vitro* contra los siguientes patógenos, aunque se desconoce la importancia clínica: *Curvularia spp.* y *Sporothrix spp.*

Deben obtenerse muestras para cultivo micótico y otros estudios de laboratorio relevantes (serología, histopatología) para aislar e identificar los organismos causantes antes de la terapia. La terapia puede iniciarse antes de conocer los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que los resultados están disponibles, la terapia antiinfecciosa debe ajustarse de manera acorde.

Pruebas de susceptibilidad

Criterios interpretativos (puntos de corte) del voriconazol para pruebas de susceptibilidad contra especies de *Candida*

	Concentraciones inhibitorias mínimas ^a (microgramo/mL)			Difusión en disco ^b (diámetros de zona en mm)		
	Microorganismos susceptibles	Susceptibles dependientes de la dosis	Resistentes	Microorganismos susceptibles	Susceptibles dependientes de la dosis	Resistentes
Voriconazol	≤1,0	2,0	≥4,0	≥17	14-16	≤13

En 10 estudios terapéuticos (4 mg/kg IV dos veces al día o 200 mg por vía oral dos veces al día), la mediana para las concentraciones plasmáticas promedio de voriconazol fue 2,4 µg/ml (rango entre cuartiles de 1,2 a 4,4 µg/ml). La correlación de los resultados *in vitro* con la respuesta clínica se basó en 249 aislados de especies de *Candida* iniciales de seis ensayos clínicos (Pfaller *et. al.*, 2006, J. Clin. Microbiol., 819-826).

^a Método de referencia M27 de microdilución en caldo del CLSI ^b Método de referencia M44 de difusión en disco.

Rangos aceptables de control de calidad para el voriconazol para la validación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad

	Concentraciones inhibitorias mínimas (CIM en µg/ml)		Difusión en disco (diámetro de zona en mm)
	a las 24 horas	a las 48 horas	
Cepa de QC			
<i>Candida 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>Candida albicans</i> ATCC 90028 [^]	†	†	31-42

† No se han establecido rangos de Control de calidad para esta combinación de cepa/agente antimicótico debido a su amplia variación entre laboratorios durante los estudios iniciales de control de calidad.

[^] ATCC es una marca comercial registrada de American Type Culture Collection.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

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

La farmacocinética del voriconazol es no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Se observa un aumento de la exposición mayor que proporcional a la dosis con el aumento de la dosis. Se estima que, en promedio, el aumento de la dosis oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día da lugar a un aumento de 2,5 veces en la exposición (AUC_{τ}) (área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo durante el intervalo posológico de 12 horas) mientras que el aumento de la dosis intravenosa de 3 mg/kg dos veces al día a 4 mg/kg dos veces al día produce un aumento de 2,3 veces en la exposición. Cuando se administran los regímenes de dosis de carga intravenosas u orales recomendados, se alcanzan concentraciones plasmáticas cercanas al estado de equilibrio dentro de las primeras 24 horas de administración. Sin la dosis de carga, se produce acumulación durante la administración múltiple dos veces al día y las concentraciones plasmáticas de voriconazol en estado de equilibrio se alcanzan para el día 6 en la mayoría de los sujetos.

Absorción

El voriconazol se absorbe rápidamente y casi por completo después de la administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas (C_{\max}) se alcanzan 1 o 2 horas después de la administración. Se estima que la biodisponibilidad oral de voriconazol en los adultos es del 96%. Se ha establecido la bioequivalencia entre la tableta de 200 mg y la suspensión oral de 40 mg/ml cuando se administra como una dosis de 200 mg en sujetos adultos.

Cuando se administran múltiples dosis de voriconazol con comidas de alto contenido graso, la C_{\max} y el AUC_{τ} de la tableta se reducen en 34% y 24% respectivamente, y la C_{\max} y el AUC_{τ} de la suspensión se reducen en 58% y 37%, respectivamente.

La absorción del voriconazol no se ve afectada por cambios en el pH gástrico.

Distribución

Se estima que el volumen de distribución en estado de equilibrio para el voriconazol es de 4,6 L/kg, lo cual sugiere una amplia distribución en los tejidos. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%.

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

Metabolismo

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

La variabilidad entre individuos de la farmacocinética del voriconazol es alta.

Estudios *in vivo* indicaron que la CYP2C19 participa significativamente en el metabolismo del voriconazol. Esta enzima exhibe polimorfismo genético. Por ejemplo, se prevé que entre el 15 y el 20% de las poblaciones asiáticas serán metabolizadores deficientes. Para los sujetos caucásicos y de raza negra, la prevalencia de metabolizadores deficientes es del 3 al 5%. Estudios realizados en sujetos sanos caucásicos y japoneses han mostrado que los metabolizadores deficientes tienen, en promedio, una exposición al voriconazol 4 veces mayor (AUC_{τ}) que sus contrapartes homocigotas metabolizadores extensivos. Los sujetos heterocigotos metabolizadores extensivos tienen, en promedio, una exposición al voriconazol 2 veces mayor que sus contrapartes homocigotas metabolizadores extensivos.

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

Eliminación

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

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

La vida media terminal del voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas con 3 mg/kg (por vía intravenosa) o 200 mg (por vía oral). Debido a la farmacocinética no lineal, la vida media terminal no resulta útil para la predicción de la acumulación o la eliminación del voriconazol.

5.3 Relaciones entre farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD)

En 10 estudios terapéuticos, la mediana para las concentraciones plasmáticas promedio y máxima en sujetos individuales entre los estudios fue de 2425 ng/ml (rango entre cuartiles de 1193 a 4380 ng/ml) y de 3742 ng/ml (rango entre cuartiles de 2027 a 6302 ng/ml), respectivamente. No se encontró una asociación positiva entre la concentración plasmática media, máxima o mínima de voriconazol y la eficacia en estudios terapéuticos.

Los análisis PK/PD de datos de ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y anomalías en las pruebas de función hepática (PFH) y trastornos visuales.

5.4 Farmacocinética en grupos de pacientes especiales

Sexo

En un estudio con dosis múltiples orales, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} para mujeres jóvenes sanas fueron 83% y 113% mayores, respectivamente, que en hombres jóvenes sanos (18 a 45 años de edad). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} entre hombres de edad avanzada sanos y mujeres de edad avanzada sanas (≥ 65 años de edad).

En el programa clínico, no se hicieron ajustes de la dosis según el sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes masculinos y femeninos fueron similares. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis con base en el sexo.

Edad avanzada

En un estudio con dosis múltiples orales, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} en hombres de edad avanzada sanos (≥ 65 años de edad) fueron un 61% y 86% mayores, respectivamente, que en hombres jóvenes sanos (18 a 45 años de edad). No se observaron diferencias significativas en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} entre mujeres de edad avanzada sanas (≥ 65 años de edad) y mujeres jóvenes sanas (18 a 45 años de edad).

En los estudios terapéuticos, no se hicieron ajustes de la dosis con base en la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad del voriconazol en los pacientes jóvenes y de edad avanzada fue similar y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis para las personas de edad avanzada.

Pediatría

Se realizó un análisis farmacocinético de población con datos de 35 sujetos con compromiso inmunológico entre 2 y <12 años de edad que se incluyeron en los estudios farmacocinéticos con dosis intravenosas únicas o múltiples. Veinticuatro de estos sujetos recibieron dosis múltiples de voriconazol. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio promedio en niños que recibían una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día fueron similares a las de los adultos que recibían 3 mg/kg dos veces al día, con medianas de 1186 ng/ml en los niños y de 1155 ng/ml en los adultos. Por lo tanto, las dosis intravenosas de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día en niños entre 2 y <12 años de edad coincidieron con la exposición en adultos que recibían dosis intravenosas de 3 mg/kg dos veces al día.

Otro estudio farmacocinético en 47 sujetos con compromiso inmunológico entre 2 y <12 años de edad evaluó dosis intravenosas de 4, 6 y 8 mg/kg dos veces al día y dosis múltiples de suspensión oral de 4 y 6 mg/kg dos veces al día. La mayoría de los pacientes recibió más de un nivel de dosis con una duración máxima de la administración de 30 días. La no linealidad de la farmacocinética del voriconazol en los niños es menos pronunciada que en los adultos. En promedio, la exposición alcanzada en adultos que recibían dosis de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día es aproximadamente 30 µg·h/mL. Las exposiciones promedio (AUC_τ) al voriconazol en niños después de dosis intravenosas múltiples de 6 y 8 mg/kg dos veces al día fueron aproximadamente 20 y 29,8 µg·h/ml, respectivamente, con alta variabilidad entre sujetos. Un alto porcentaje de los niños en el grupo con dosis intravenosas de 8 mg/kg tuvieron una exposición más alta que el rango típico observado en adultos que recibían dosis intravenosas de 4 mg/kg. La biodisponibilidad absoluta promedio de la suspensión oral fue del 66% en los niños, con alta variabilidad entre sujetos. La biodisponibilidad fue menor en los niños entre 2 y <6 años de edad (43,6% al 63,4%) que en los niños entre 6 y <12 años de edad (66,7% al 90,9%).

Deterioro renal

En un estudio con dosis oral única (200 mg) en sujetos con función renal normal y deterioro con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 41 a 60 ml/min) a grave (depuración de creatinina <20 ml/min), la farmacocinética del voriconazol no se vio significativamente afectada por el deterioro renal. La unión a proteínas plasmáticas del voriconazol fue similar en sujetos con distintos grados de deterioro renal.

En pacientes con disfunción renal de moderada a grave (depuración de creatinina <50 ml/min), se produce acumulación del vehículo intravenoso SBECD. Debe administrarse voriconazol oral a los pacientes con disfunción renal de moderada a grave, incluidos los pacientes en diálisis, excepto que una evaluación del riesgo y el beneficio para el paciente justifique el uso de voriconazol intravenoso. Los niveles de creatinina sérica deben controlarse estrechamente en estos pacientes y, si se produce un aumento, se debe considerar la posibilidad de cambiar a la terapia con voriconazol oral (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia renal y con hemodiálisis mostró que el voriconazol se dializa con una depuración de 121 ml/min. El vehículo intravenoso, SBECD, es dializado con una depuración de 55 mL/min. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas no extrae una cantidad de voriconazol suficiente como para justificar el ajuste de la dosis.

Las concentraciones medias plasmáticas de SBECD y de voriconazol se midieron al final de la infusión los días 3, 4 y 5 del estudio tanto para sujetos dializados como para sujetos normales. Los datos farmacocinéticos indicaron que la exposición a SBECD era mayor en los sujetos dializados. No hubo evidencia de acumulación de SBECD en los sujetos normales. La exposición al voriconazol fue menor en los sujetos dializados. Al combinar los datos de los días 3, 4 y 5, la proporción de las medias posteriores a la infusión (sujetos dializados/normales) fue del 455% (CI del 95%: 340%, 609%) para SBECD y del 50% (CI del 95%: 32%, 80%) para el voriconazol.

Deterioro hepático

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

En un estudio con dosis orales múltiples, el AUC_τ fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (clase B de Child-Pugh) que recibían dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y en sujetos con función hepática normal que recibían 200 mg dos veces al día. No hay datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con cirrosis hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**.)

6. INDICACIONES

VFEND está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones micóticas:

Aspergilosis invasiva.

Infecciones graves por *Candida* (incluida *C. krusei*), incluidas infecciones esofágicas y sistémicas por *Candida* (candidiasis hepatosplénica, candidiasis diseminada, candidemia).

Infecciones micóticas graves causadas por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.

Otras infecciones micóticas graves en pacientes intolerantes o con resistencia a otros tratamientos.

Profilaxis en pacientes que corren alto riesgo de desarrollar infecciones micóticas invasivas. La indicación se basa en estudios que incluyen a pacientes sometidos a trasplantes de células madre hematopoyéticas.

7. CONTRAINDICACIONES

VFEND está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al voriconazol o a alguno de sus excipientes.

La coadministración de los sustratos de CYP3A4, terfenadina, pimozida o quinidina con voriconazol está contraindicada porque las mayores concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden dar lugar a la prolongación del QTc y a ocurrencias infrecuentes de *torsades de pointes* (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

La coadministración de voriconazol con rifabutina, rifampicina, carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (por ejemplo fenobarbitona) está contraindicada porque estos medicamentos probablemente reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de manera significativa (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

La coadministración de dosis estándar de voriconazol en pacientes que recibían dosis de efavirenz de 400 mg una vez al día o mayores está contraindicada porque el efavirenz reduce las concentraciones plasmáticas de voriconazol de manera significativa en los sujetos sanos con estas dosis. Voriconazol también aumenta de manera significativa las concentraciones plasmáticas de efavirenz (véase **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**). Para obtener información referida a dosis menores de efavirenz, véase **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**.

La coadministración de voriconazol con pacientes que recibían dosis altas de ritonavir (400 mg y más dos veces al día) está contraindicada porque el ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de voriconazol de manera significativa en los sujetos sanos con estas dosis (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**). Para obtener información referida a dosis menores de ritonavir, ver **PRECAUCIONES**.

La coadministración de alcaloides ergot (ergotamina, dihidroergotamina), que son sustratos de CYP3A4, está contraindicada porque las mayores concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede dar lugar a ergotismo (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

La coadministración de voriconazol y sirolimus está contraindicada, porque es probable que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de manera significativa (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

La coadministración de voriconazol con Hierba de San Juan está contraindicada (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

8. PRECAUCIONES

Hipersensibilidad: Se debe tener precaución al indicar voriconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Cardiovascular: Algunos azoles, incluido el voriconazol, se han asociado con prolongación del intervalo QT. Ha habido casos raros de *torsades de pointes* en pacientes que tomaban voriconazol y que tenían factores de riesgo, como antecedentes de quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, hipocalcemia y medicaciones concomitantes que pueden haber contribuido al cuadro. El voriconazol debe administrarse con precaución a los pacientes con afecciones potencialmente proarrítmicas, tales como:

- Prolongación de QT adquirida o congénita
- Cardiomiopatía, particularmente cuando hay presencia de insuficiencia cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas existentes
- Medicamento concomitante conocido por prolongar el intervalo QT (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

Los trastornos electrolíticos como hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben ser monitoreados y corregidos, de ser necesario, antes de iniciar y durante la terapia con voriconazol (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Reacciones relacionadas con la infusión: Se han presentado reacciones tipo anafilactoide, incluido enrojecimiento, fiebre, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, desmayos, náuseas, prurito y eritema durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol. Según la gravedad de los síntomas, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Hepáticas: En ensayos clínicos, ha habido casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluida hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante con casos de mortalidad). Se observó que los casos de reacciones hepáticas se presentaban primariamente en pacientes con afecciones médicas graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Se han informado reacciones hepáticas transitorias, incluidas hepatitis e ictericia, entre pacientes sin otros factores de riesgo identificables. La disfunción hepática habitualmente fue reversible al interrumpirse la terapia.

Los pacientes que reciben voriconazol deben monitorearse cuidadosamente en busca de toxicidad hepática. La administración clínica debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (específicamente AST y ALT) al inicio del tratamiento con voriconazol y, al menos, semanalmente durante el primer mes de tratamiento. Si se continúa el tratamiento, se puede reducir la frecuencia de monitoreo a mensualmente, si no hay cambios en las pruebas de función hepática.

Si los análisis de función hepática arrojan valores notablemente altos, se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol, a menos que, a criterio médico, el perfil de riesgo-beneficio del tratamiento para el paciente justifique su continuación (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Renales: Los parámetros farmacocinéticos del voriconazol administrado por vía oral no se ven afectados por el deterioro renal. Sin embargo, se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos que recibían tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes tratados con voriconazol reciban tratamiento concomitante con medicaciones nefrotóxicas y que tengan afecciones simultáneas que pueden dar como resultado la disminución de la función renal.

En pacientes con disfunción renal moderada a grave (depuración de creatinina <50 ml/min), incluidos los pacientes en diálisis, se produce acumulación del vehículo intravenoso SBECD. Debe administrarse voriconazol oral a estos pacientes, excepto que una evaluación del riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol intravenoso.

Los pacientes deben ser controlados para detectar el desarrollo de anomalías en la función renal. Esto debe incluir evaluaciones de laboratorio, especialmente de creatinina sérica.

Control de la función pancreática: Los adultos y los niños, con factores de riesgo para pancreatitis aguda (por ejemplo, quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT)), deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento con VFEND. En esta situación clínica, puede considerarse la posibilidad de controlar la amilasa o la lipasa sérica.

Eventos adversos dermatológicos: Los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson, durante el tratamiento con voriconazol. Si un paciente desarrolla una reacción cutánea exfoliativa, debe interrumpirse la administración de voriconazol.

Además, el voriconazol se ha asociado con reacciones de fotosensibilidad cutánea. Se recomienda que los pacientes, incluidos los niños, eviten la exposición a la luz solar directa durante el tratamiento con voriconazol y se deben tomar medidas de uso como vestimenta de protección y protector solar con un factor de protección solar (FPS) alto (ver **Carcinoma de células escamosas**).

La frecuencia de reacciones de fototoxicidad es superior en la población pediátrica. Debido a que se ha informado una evolución a carcinoma de células escamosas, se necesitan medidas de fotoprotección más estrictas en esta población de pacientes. En niños que presentan lesiones de fotoenvejecimiento como lentigos o efélides, se recomienda evitar la exposición al sol y realizar un seguimiento dermatológico incluso después de la interrupción del tratamiento.

Tratamiento a largo plazo: Se han informado los siguientes eventos adversos severos en relación con el tratamiento a largo plazo con voriconazol:

Carcinoma de células escamosas (SCC): En pacientes con reacciones de fotosensibilidad cutánea y factores de riesgo adicionales (incluida inmunosupresión), se han informado carcinoma de piel de células escamosas y melanoma durante la terapia a largo plazo. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe solicitar asesoramiento multidisciplinario y derivar al paciente a un dermatólogo. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con voriconazol. Se deben realizar evaluaciones dermatológicas de forma sistemática y regular, siempre que se continúe el tratamiento con voriconazol a pesar de la aparición de lesiones relacionadas con la fototoxicidad, para permitir la detección temprana y el tratamiento correspondiente de lesiones premalignas. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el voriconazol si un paciente desarrolla una lesión cutánea compatible con lesiones cutáneas premalignas, carcinoma de células escamosas o melanoma.

Periostitis no infecciosa: Se ha informado periostitis en pacientes trasplantados durante la terapia a largo plazo con voriconazol. Si un paciente desarrolla dolor esquelético y datos radiológicos compatibles con periostitis, se debe interrumpir el voriconazol.

Eventos adversos visuales: En la experiencia posterior a la comercialización, ha habido informes de eventos adversos visuales prolongados, incluidos casos de neuritis óptica y papiloedema. Estos eventos se presentaron principalmente en pacientes enfermos que tenían afecciones subyacentes y/o medicaciones concomitantes que pueden haber causado o contribuido a estos eventos (ver **REACCIONES ADVERSAS, Deterioro visual**).

Deterioro visual y Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Usar Máquinas: El voriconazol puede causar cambios en la visión, incluida la visión borrosa, la percepción visual alterada/mejorada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar las tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinaria mientras sufren estos síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que no conduzcan de noche mientras toman voriconazol.

Metadona (sustrato de CYP3A4): Se han asociado mayores concentraciones plasmáticas de metadona con la toxicidad, incluida la prolongación de QT. Se recomienda la supervisión frecuente para detectar eventos adversos y toxicidad relacionados con la metadona durante la coadministración. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

Opioides de acción a corto plazo (sustratos de CYP3A4): Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de alfentanilo y otros opioides de acción a corto plazo similares en estructura al alfentanilo y metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, sufentanilo, fentanilo y remifentanilo) cuando se administran al mismo tiempo que el voriconazol (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**). Como la vida media del alfentanilo se prolonga 4 veces cuando se lo coadministra con voriconazol, puede ser necesario un monitoreo frecuente para detectar eventos adversos asociados con los opioides (incluido un período mayor de control respiratorio).

Oxicodona (sustrato de CYP3A4): Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de oxicodona y otros opioides de acción prolongada metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, hidrocodona) cuando se administran al mismo tiempo que el voriconazol. Puede ser necesario el monitoreo frecuente para detectar eventos adversos asociados con los opioides (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

Everolimus (sustrato de CYP3A4 y sustrato de P-gp): No se recomienda la coadministración de voriconazol con everolimus, porque se prevé que el voriconazol aumentará significativamente las concentraciones de everolimus. Actualmente, no se cuenta con datos suficientes como para permitir recomendaciones referidas a la dosis en esta situación (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

Fluconazol (inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La coadministración de voriconazol oral y fluconazol oral dio como resultado un aumento significativo de la C_{\max} y el AUC_{τ} del voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción farmacológica y no se recomienda la administración conjunta de voriconazol y fluconazol oral.

Fenitoína (sustrato de CYP2C9 e inductor potente de CYP450): Cuando la fenitoína se administra conjuntamente con el voriconazol, se recomienda una supervisión cuidadosa de los niveles de fenitoína. La administración concomitante de voriconazol y fenitoína se debe evitar a menos que el beneficio supere el riesgo (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

Ritonavir (inductor potente de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4): Debe evitarse la coadministración de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), excepto que una evaluación del riesgo y el beneficio justifique el uso de voriconazol (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**). La coadministración de voriconazol y 400 mg de ritonavir y más dos veces al día está contraindicada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Aviso sobre la lactosa y la sacarosa: Las tabletas recubiertas de VFEND contienen lactosa y no deben administrarse a pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Contenido de sodio: Cada vial de VFEND Polvo para Solución para Infusión contiene 217,6 mg de sodio. Esto debe tenerse en cuenta para los pacientes que siguen una dieta con control del sodio.

Efectos sobre la fertilidad

La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada con dosis orales de hasta 50 mg/kg/día, correspondientes a exposiciones de 4 a 6 veces la exposición prevista en seres humanos (en función del AUC) con la dosis de mantenimiento.

Uso en el Embarazo

Categoría B3 para el Embarazo

No se han realizado estudios adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en ratas han mostrado toxicidad reproductiva, incluida teratogenicidad (paladar hendido) con dosis orales de ≥ 10 mg/kg/día y alteración del parto (distocia) con dosis orales de ≥ 3 mg/kg/día, con exposiciones similares o inferiores a las previstas en la dosificación de mantenimiento para los seres humanos. El voriconazol no fue teratogénico en conejos con dosis orales de hasta 100 mg/kg/día, pero produjo aumento de la pérdida posterior a la implantación y reducción del peso corporal fetal con exposiciones aproximadamente 4 veces la exposición prevista para seres humanos. El voriconazol no debe usarse durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones micóticas graves o con potencial riesgo para la vida en quienes el voriconazol puede ser utilizado si el beneficio para la madre supera claramente el riesgo potencial para el feto.

Mujeres con potencial reproductivo

Las mujeres con potencial reproductivo siempre deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (ver *Uso en el embarazo*).

Uso durante la lactancia

Se desconoce si el voriconazol se excreta en la leche materna de animales de laboratorio o de los seres humanos. Se debe interrumpir la lactancia al inicio del tratamiento con voriconazol.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de dos años. En la población pediátrica se observó una mayor frecuencia de elevaciones de las enzimas hepáticas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe controlar la función hepática y la función pancreática.

Carcinogénesis y Mutagénesis

Se estudió el potencial carcinogénico en ratones y ratas con dosis orales de hasta 100 mg/kg/día y 50 mg/kg/día durante 24 meses, respectivamente. Apareció adenoma hepatocelular en ratones macho y hembra con 100 mg/kg/día y en ratas hembra con 50 mg/kg/día. También se observó un aumento en la incidencia de carcinoma hepatocelular en ratones con 100 mg/kg/día. Aunque la media de concentraciones plasmáticas de fármaco indicó que no hay márgenes de seguridad en los seres humanos en términos de exposición, se sabe que el adenoma y el carcinoma (así como cambios no neoplásicos) se presentan en roedores después de la administración crónica de compuestos que son inductores de las enzimas hepáticas.

El voriconazol no mostró ningún potencial mutagénico en ensayos de mutación genética en células bacterianas (*Salmonella typhimurium*) y de mamífero (ovario de hámster chino). Mientras que la exposición *in vitro* de linfocitos humanos al voriconazol produjo efectos equívocos sobre los cromosomas, el tratamiento *in vivo* de ratones macho y hembra con dosis hasta la dosis máxima tolerada incluida no produjo ninguna evidencia de daño cromosómico según lo determinó el ensayo de micronúcleos.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Excepto que se especifique otra cosa, se han realizado estudios de interacción farmacológica en sujetos masculinos sanos, con una dosificación múltiple hasta estado de equilibrio con voriconazol oral en dosis de 200 mg dos veces al día. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y otras vías de administración.

Esta sección se ocupa de los efectos de otros medicamentos sobre el voriconazol, los efectos del voriconazol sobre otros medicamentos e interacciones bidireccionales. Las interacciones para las primeras dos secciones se presentan en el orden siguiente: contraindicaciones, las que requieren ajuste de la dosis, las que requieren monitoreo clínico y/o monitoreo bioquímico, y finalmente, las que no tienen una interacción farmacocinética significativa pero pueden ser de interés clínico en este ámbito terapéutico.

Efectos de Otros Medicamentos sobre el Voriconazol

El voriconazol es metabolizado por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o los inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol, respectivamente.

La exposición al voriconazol se reduce significativamente con la administración concomitante de los siguientes agentes:

Rifampicina (inductor de CYP450): La rifampicina (600 mg una vez al día) redujo la $C_{m\acute{a}x}$ (concentración plasmática máxima) y el AUC_{τ} (área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo dentro de un intervalo de dosis) del voriconazol en 93% y 96%, respectivamente. La coadministración de voriconazol y rifampicina está contraindicada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Rifabutina (inductor potente de CYP450): La rifabutina (300 mg una vez al día) redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} del voriconazol en dosis de 200 mg dos veces al día en un 69% y 78%, respectivamente. Durante la coadministración con rifabutina, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} del voriconazol en dosis de 350 mg dos veces al día fueron de 96% y 68% de los niveles registrados cuando se administraba solo en dosis de 200 mg dos veces al día. Con una dosis de voriconazol de 400 mg dos veces al día, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} fueron un 104% y 87% superiores, respectivamente, en comparación con el voriconazol solo en dosis de 200 mg dos veces al día. El voriconazol en dosis de 400 mg dos veces al día aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} de la rifabutina en 195% y 331%, respectivamente. La coadministración de voriconazol y rifabutina está contraindicada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Ritonavir (inductor potente de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4): El efecto de la coadministración de voriconazol oral (200 mg dos veces al día) y dosis altas (400 mg) y dosis bajas (100 mg) de ritonavir oral se investigó en dos estudios separados con voluntarios sanos. Las dosis altas de ritonavir (400 mg dos veces al día) redujeron la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} en estado de equilibrio del voriconazol oral en un promedio de 66% y 82% respectivamente, mientras que las dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) redujeron la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} del voriconazol oral en un promedio de 24% y 39% respectivamente. La administración de voriconazol no tuvo un efecto significativo sobre la media de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} del ritonavir en el estudio de dosis altas, aunque se observó una reducción menor en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} en estado de equilibrio del ritonavir en un promedio de 25% y 13% respectivamente, en el estudio de interacción con dosis bajas de ritonavir. Se identificó un sujeto excepcional con valores de voriconazol elevados en cada uno de los estudios de interacción con ritonavir. La coadministración de voriconazol y altas dosis de ritonavir (400 mg dos veces al día) está contraindicada (ver **CONTRAINDICACIONES**). Debe evitarse la coadministración de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), excepto que una evaluación del riesgo/beneficio para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver **PRECAUCIONES**).

Carbamazepina y fenobarbitona (inductores de CYP450): Aunque no se ha estudiado, probablemente la carbamazepina o la fenobarbitona reduzcan significativamente los niveles plasmáticos de voriconazol. La coadministración de voriconazol con carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada está contraindicada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Interacciones medicamentosas significativas que pueden requerir ajustes de la dosis de voriconazol, o monitoreo frecuente de los eventos adversos/toxicidad relacionados con voriconazol:

Fluconazol (inhibidor CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La coadministración de voriconazol oral y de fluconazol oral dio como resultado un aumento significativo en el $C_{m\acute{a}x}$ y en el AUC_{τ} de voriconazol en sujetos saludables. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción medicamentosa y no se recomienda la coadministración de voriconazol y fluconazol oral. Se recomienda monitoreo para detectar eventos adversos asociados con voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.

Interacciones farmacocinéticas menores o no significativas que no requieren ajustes de la dosis:

Cimetidina (inhibidor no específico de CYP450 y aumenta el pH gástrico): La cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} del voriconazol en 18% y 23%, respectivamente. No se recomienda la modificación de la posología del voriconazol.

Ranitidina (aumenta el pH gástrico): La ranitidina (150 mg dos veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la $C_{m\acute{a}x}$ ni el AUC_{τ} del voriconazol.

Antibióticos macrólidos: La eritromicina (inhibidor de CYP3A4; 1 g dos veces al día) y la azitromicina (500 mg una vez al día) no tuvo efectos significativos sobre la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} del voriconazol.

Efectos del Voriconazol sobre otros medicamentos

El voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Por lo tanto, es posible que el voriconazol aumente los niveles plasmáticos de los fármacos que se metabolizan por estas isoenzimas de CYP450.

El voriconazol debe administrarse con precaución a los pacientes que reciben medicamentos concomitantes con efecto conocido de prolongación del intervalo QT. Cuando también existe el potencial de que el voriconazol aumente los niveles plasmáticos de sustancias metabolizadas por isoenzimas de CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, pimozida), la coadministración está contraindicada (ver a continuación y **CONTRAINDICACIONES**).

Está contraindicado el uso concomitante de voriconazol con los siguientes agentes:

Terfenadina, pimozida y quinidina (sustratos de CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, la coadministración de terfenadina, pimozida o quinidina con voriconazol está contraindicada porque las mayores concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede dar lugar a la prolongación del QTc y a ocurrencias infrecuentes de *torsades de pointes* (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Sirolimus (sustrato de CYP3A4): El voriconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} del sirolimus (dosis única de 2 mg) en 556% y 1014%, respectivamente. La coadministración de voriconazol y sirolimus está contraindicada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Alcaloides ergot (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergot (ergotamina y dihidroergotamina) y causar ergotismo. La coadministración de voriconazol y alcaloides ergot está contraindicada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Hierba de San Juan (inductor de CYP450; inductor de P-gp): En un estudio independiente publicado en voluntarios sanos, la Hierba de San Juan mostró un efecto inhibitorio inicial breve seguido de inducción del metabolismo del voriconazol. Tras 15 días de tratamiento con Hierba de San Juan (300 mg tres veces al día), la exposición plasmática después de una dosis única de 400 mg de voriconazol se redujo entre 40 y 60%. Por lo tanto, la coadministración de voriconazol con Hierba de San Juan está contraindicada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

La interacción del voriconazol con los siguientes agentes puede dar como resultado el aumento de la exposición a estos fármacos. Debe considerarse el control atento y/o el ajuste de la dosis.

Ciclosporina (sustrato de CYP3A4): En receptores estables de trasplante renal, el voriconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} de la ciclosporina en al menos 13% y 70%, respectivamente. Al iniciar un tratamiento con voriconazol en pacientes a los que ya se les administra ciclosporina, se recomienda que la dosis de esta última se reduzca a la mitad y que se controle atentamente el nivel de ciclosporina. El aumento de los niveles de ciclosporina se ha asociado con nefrotoxicidad. Cuando se interrumpe el uso de voriconazol, se deben controlar atentamente los niveles de ciclosporina y la dosis se debe aumentar según sea necesario.

Tacrolimus (sustrato de CYP3A4): El voriconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} del tacrolimus (dosis única de 0,1 mg/kg) en 117% y 221%, respectivamente. Al iniciar un tratamiento con voriconazol en pacientes a los que ya se les administra tacrolimus, se recomienda que la dosis de este último se reduzca a un tercio de la dosis original y que se controle atentamente el nivel de tacrolimus. El aumento de los niveles de tacrolimus se ha asociado con nefrotoxicidad. Cuando se interrumpe el uso de voriconazol, se deben controlar atentamente los niveles de tacrolimus y la dosis se debe aumentar según sea necesario.

Metadona (sustrato de CYP3A4): Repetir la administración de la dosis de voriconazol (400 mg cada 12 horas por 1 día y luego 200 mg cada 12 horas por 4 días) incrementó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{τ} de la R-metadona farmacológicamente activa en 31% (IC de 90%: 22%, 40%) y 47% (IC de 90%: 38%, 57%) respectivamente en sujetos que reciben una dosis de mantenimiento de metadona (30 a 100 mg, diariamente) (ver **PRECAUCIONES**).

Opioides de acción a corto plazo (sustratos del CYP3A4)

Alfentanilo: en una publicación independiente, la administración en estado de equilibrio de voriconazol oral aumentó 6 veces el $AUC_{0-\infty}$ media de una sola dosis de alfentanilo. La reducción de la dosis de alfentanilo y otros opioides de acción a corto plazo, similares en estructura al alfentanilo, y metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, fentanilo, sufentanilo y remifentanilo), se deben considerar cuando se administran al mismo tiempo que el voriconazol.

Fentanilo: En un estudio de publicación independiente, la administración concomitante de voriconazol (400 mg cada 12 horas en el día 1 y luego 200 mg cada 12 horas en el día 2) con una sola dosis intravenosa de fentanilo (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) resultó en un aumento de 1,4 veces del $AUC_{0-\infty}$ media de fentanilo (intervalo de 1,12 a 1,60 veces). Cuando se administra voriconazol junto con fentanilo, se recomienda una supervisión prolongada y frecuente de los pacientes por depresión respiratoria y otros eventos adversos asociados al fentanilo, y la dosis del fentanilo se debe reducir si se justifica.

Opioides de acción prolongada (sustratos del CYP3A4)

Oxicodona: En un estudio de publicación independiente, la administración simultánea de múltiples dosis de voriconazol (400 mg cada 12 horas en el día 1, seguido de cinco dosis de 200 mg cada 12 horas en el día 2 al 4) con una sola dosis oral de 10 mg de oxicodona en el día 3, resultó en un aumento de la $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-\infty}$ media de oxicodona en 1,7 veces (intervalo de 1,4 a 2,2 veces) y 3,6 veces (intervalo de 2,7 a 5,6 veces), respectivamente. El promedio de la vida media de eliminación de la oxicodona también aumentó en 2,0 veces (intervalo de 1,4 a 2,5 veces). Tal vez sea necesaria una reducción de la oxicodona durante el tratamiento con voriconazol para evitar efectos adversos relacionados. Se recomienda una supervisión prolongada y frecuente para los efectos adversos asociados a la oxicodona y otros opioides de acción a largo plazo metabolizados por el CYP3A4.

Everolimus (sustrato de CYP3A4 y sustrato de P-gp): Aunque no se ha estudiado, probablemente el voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus. No se recomienda la administración conjunta de voriconazol y everolimus, porque se supone que el voriconazol aumenta significativamente las concentraciones de everolimus.

Warfarina (sustrato de CYP2C9): la administración conjunta de voriconazol (300 mg dos veces al día) con warfarina (una dosis de 30 mg) aumentó el tiempo máximo de protrombina en un 93%. Si existe administración concomitante de warfarina y voriconazol, se recomienda una supervisión minuciosa del tiempo de protrombina.

Otros anticoagulantes orales (sustratos del CYP2C9 y CYP3A4): Aunque no esté estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas y luego causar un aumento en el tiempo de protrombina. Si los pacientes que consumen preparaciones de cumarina se tratan al mismo tiempo con voriconazol, se debe supervisar el tiempo de protrombina en intervalos cortos y, en consecuencia, ajustar la posología de los anticoagulantes.

Sulfonilureas (sustratos del CYP2C9): Aunque no esté estudiado, el voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas, (por ejemplo, tolbutamida, glipizida y gliburida) y, consecuentemente, provocar hipoglucemia. Durante la administración concomitante, se recomienda una supervisión cuidadosa de la glucemia.

Estatinas (sustratos del CYP3A4): aunque no esté estudiado clínicamente, se ha demostrado que el voriconazol inhibe el metabolismo de la lovastatina *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que el voriconazol aumente los niveles plasmáticos de estatinas que se metabolizan por CYP3A4. Se recomienda la consideración de la modificación de la dosis de estatina durante la administración simultánea. Se asociaron niveles de estatina aumentados con la rabdomiólisis.

Benzodiacepinas (sustratos del CYP3A4): aunque no esté estudiado clínicamente, se ha demostrado que el voriconazol inhibe el metabolismo del midazolam *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que el voriconazol aumente los niveles plasmáticos de las benzodiacepinas que se metabolizan con CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, triazolam y alprazolam) y llevan a un efecto sedativo prolongado. Se recomienda la consideración de la modificación de la dosis de benzodiacepina durante la administración simultánea.

Alcaloides de la vinca (sustratos del CYP3A4): Aunque no esté estudiado, el voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y llevar a una neurotoxicidad. Se recomienda, por lo tanto, la consideración de la modificación de la dosis del alcaloide de la vinca.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (sustratos del CYP2C9): El voriconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC del ibuprofeno (una dosis de 400 mg) en un 20% y 100%, respectivamente. El voriconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC del diclofenaco (una dosis de 50 mg) en un 114% y 78%, respectivamente. Se recomienda la supervisión de los eventos adversos y toxicidad relativos a los AINEs. Se puede necesitar la modificación de la posología de los AINEs.

No se observaron interacciones farmacocinéticas de importancia cuando el voriconazol se administró conjuntamente con los agentes posteriores. No se recomienda la modificación de la posología para estos agentes.

Prednisolona (sustrato de CYP3A4): El voriconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC $_{\tau}$ de la prednisolona (una dosis de 60 mg) en un 11% y 34%, respectivamente. No se recomienda la modificación de la dosis.

Digoxina (transporte mediado por la glicoproteína P): El voriconazol no tuvo ningún efecto significativo en la $C_{m\acute{a}x}$ ni AUC $_{\tau}$ de la digoxina (0,25 mg una vez al día).

Ácido micofenólico (sustrato de la UDP-glucoronil transferasa): El voriconazol no tuvo efecto sobre la $C_{m\acute{a}x}$ ni AUC $_{\tau}$ del ácido micofenólico (una dosis de 1 g).

Interacciones bidireccionales

Fenitoína (sustratos del CYP2C9 e inductor del CYP450 potente): La administración concomitante de voriconazol y fenitoína se debe evitar a menos que el beneficio supere al riesgo.

La fenitoína (300 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC $_{\tau}$ del voriconazol en un 49% y 69%, respectivamente. El voriconazol (400 mg dos veces al día) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC $_{\tau}$ de la fenitoína (300 mg una vez al día) en un 67% y 81%, respectivamente.

La fenitoína puede ser administrada conjuntamente con el voriconazol si la dosis de mantenimiento de este último se aumenta a 5 mg/kg dos veces al día por vía intravenosa, o de 200 mg a 400 mg dos veces al día (100 mg a 200 mg por vía oral, dos veces al día, en pacientes que pesen menos de 40 kg). Cuando la fenitoína se administra conjuntamente con el voriconazol, se recomienda una supervisión cuidadosa de los niveles plasmáticos de fenitoína.

Omeprazol (inhibidor de CYP2C19; sustrato de CYP2C19 y CYP3A4): El omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC $_{\tau}$ del voriconazol en un 15% y 41%, respectivamente. No se recomienda la modificación de la posología del voriconazol. El voriconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC $_{\tau}$ del omeprazol en un 116% y 280%, respectivamente. Al iniciar un tratamiento con voriconazol en pacientes a los que ya se les administra omeprazol, se recomienda que la dosis de este último se reduzca a la mitad. El voriconazol también puede inhibir el metabolismo de otros inhibidores de la bomba de protones, que son los sustratos del CYP2C19.

Anticonceptivos orales (sustrato de CYP3A4): La administración conjunta de voriconazol y un anticonceptivo oral (noretisterona de 1 mg y etinilestradiol de 0,035 mg una vez al día) en sujetos femeninos sanos produjo un incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC $_{\tau}$ del etinilestradiol (36% y 61%, respectivamente) y de la noretisterona (15% y 53%, respectivamente). La $C_{m\acute{a}x}$ y AUC $_{\tau}$ del voriconazol aumentaron en un 14% y 46%, respectivamente. No se han estudiado los anticonceptivos orales con dosis diferentes a la noretisterona de 1 mg y el etinilestradiol de 0,035 mg. Como el índice entre la noretisterona y el etinilestradiol permaneció similar durante la interacción con el voriconazol, probablemente la actividad anticonceptiva no se vea afectada. Se recomienda la supervisión de los eventos adversos relacionados con los anticonceptivos orales durante la administración conjunta.

Indinavir (inhibidor y sustrato de CYP3A4): El indinavir (800 mg tres veces al día) no tuvo efectos significativos en la $C_{m\acute{a}x}$ ni AUC $_{\tau}$ del voriconazol. El voriconazol no tuvo ningún efecto significativo en la $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$ ni AUC $_{\tau}$ del indinavir.

Otros inhibidores de la proteasa del VIH (sustratos e inhibidores del CYP3A4): estudios *in vitro* sugieren que el voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, saquinavir, amprenavir y nelfinavir). Los estudios *in vitro* también muestran que el metabolismo del voriconazol se puede inhibir por los inhibidores de la proteasa del VIH. Los pacientes se deben controlar minuciosamente por la toxicidad del medicamento durante la administración conjunta del voriconazol y los inhibidores de la proteasa del VIH.

Efavirenz (un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido [inductor de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4]): se contraindica el uso de dosis estándar de voriconazol con efavirenz en dosis de 400 mg una vez al día o más (ver **CONTRAINDICACIONES**).

En sujetos sanos, el efavirenz en estado de equilibrio (400 mg vía oral una vez al día) disminuyó la $C_{\text{máx}}$ y AUC_{τ} en estado de equilibrio del voriconazol en un promedio de 61% y 77%, respectivamente. En el mismo estudio, el voriconazol en estado de equilibrio (400 mg vía oral cada 12 horas en el día 1, y luego 200 mg vía oral cada 12 horas por 8 días) aumentó la $C_{\text{máx}}$ y AUC_{τ} en estado de equilibrio del efavirenz en un promedio de 38% y 44%, respectivamente, en los mismos sujetos.

En un estudio independiente en sujetos sanos, la dosis de voriconazol de 300 mg dos veces al día en combinación con una dosis baja de efavirenz (300 mg una vez al día) no llevó a una exposición suficiente de voriconazol.

Después de la administración conjunta de voriconazol de 400 mg dos veces al día con efavirenz de 300 mg por vía oral una vez al día en sujetos sanos, el AUC_{τ} del voriconazol disminuyó en un 7% y la $C_{\text{máx}}$ aumentó en un 23%, comparado con el voriconazol de 200 mg dos veces al día solamente. El AUC_{τ} del efavirenz aumentó en un 17% y la $C_{\text{máx}}$ resultó equivalente comparada con el efavirenz de 600 mg una vez al día solamente. Estas diferencias no se consideraron significativas clínicamente.

El voriconazol puede ser administrado conjuntamente con el efavirenz si la dosis de mantenimiento del voriconazol se aumenta a 400 mg dos veces al día, y la del efavirenz se reduce al 50%, por ejemplo, a 300 mg una vez al día (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**). Cuando el tratamiento con voriconazol se interrumpe, se debe restaurar la dosis inicial del efavirenz.

No se ha estudiado la administración concomitante de voriconazol intravenoso y efavirenz oral.

Otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs) (sustratos, inhibidores del CYP3A4 o inductores de CYP450): estudios *in vitro* mostraron que el metabolismo del voriconazol puede inhibirse por causa de la delavirdina. Aunque no esté estudiado, la nevirapina puede inducir el metabolismo del voriconazol. El voriconazol también puede inhibir el metabolismo de los INNTIs. Los pacientes se deben controlar minuciosamente por la toxicidad del medicamento durante la administración conjunta del voriconazol y los INNTIs.

Orientación sobre el manejo clínico de Interacciones con Medicamentos

Contraindicaciones	Modificación de la dosis del voriconazol	Modificación de la dosis o supervisión de otros medicamentos	Sin modificación de la dosis de voriconazol o de otros medicamentos
Rifampicina Sirolimus Barbitúricos (de acción prolongada) Carbamazepina Rifabutina Pimozida Quinidina Alcaloides del ergot Hierba de San Juan	Fenitoína ^(1,3)	Ciclosporina ^(2,3) Tacrolimus ^(2,3) Omeprazol ⁽²⁾ Warfarina ⁽⁴⁾ Fenitoína ⁽³⁾ Sulfonilureas ⁽⁵⁾ Estatinas ⁽⁷⁾ Benzodiazepinas ⁽⁷⁾ Alcaloides de la vinca ⁽⁷⁾ Nevirapina ⁽⁷⁾	Indinavir Micofenolato de mofetilo Cimetidina Ranitidina Antibióticos macrólidos Prednisolona Digoxina
Ritonavir (400 mg cada 12 horas)	Ritonavir (100 mg cada 12 horas)		Recomendación de posología sin establecer
Efavirenz (400 mg cada 24 horas)	Efavirenz ⁽¹⁾	Efavirenz ⁽¹⁾ Inhibidores de la proteasa del VIH ⁽⁷⁾ (sin contemplar el indinavir ni el ritonavir) Metadona ⁽⁷⁾ Anticonceptivo oral ⁽⁷⁾ Opioides de acción a corto plazo incluyendo el fentanilo ⁽⁷⁾ Oxicodona y otros opioides de acción prolongada ⁽⁷⁾ AINEs ⁽⁷⁾	Everolimus ⁽⁸⁾ Fluconazol ⁽⁸⁾

¹ Ver **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, Modificación de la posología.**

² Reducir la dosis (reducir la dosis de ciclosporina y omeprazol a la mitad; reducir la dosis a un tercio para el tacrolimus)

³ Controlar minuciosamente los niveles sanguíneos

⁴ Controlar el tiempo de protrombina

⁵ Controlar la glucemia

⁶ Controlar hemogramas completos

⁷ Controlar por toxicidad potencial del medicamento y considerar la reducción de la dosis

⁸ No se recomienda la administración conjunta con voriconazol

10. REACCIONES ADVERSAS

Datos del Ensayo Clínico

La seguridad del voriconazol en adultos está basada en una base de datos de seguridad integrada de más de 2000 sujetos (1603 pacientes adultos en estudios terapéuticos). Esto representa un grupo de todos los pacientes tratados que contiene pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados con VIH y con candidiasis esofágica e infecciones micóticas resistentes al tratamiento, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

Además, la seguridad del voriconazol se investigó en 279 pacientes (que incluía 270 adultos) a quienes se trató con voriconazol en estudios de profilaxis. El perfil de evento adverso en estos estudios de profilaxis fue similar al perfil de seguridad establecido de 2000 sujetos en ensayos clínicos de voriconazol.

La tabla a continuación incluye las reacciones adversas de todas las causas que ocurrieron en 1873 adultos de estudios terapéuticos (1603) y de profilaxis (270) combinados. Los eventos adversos más comúnmente informados fueron deterioro visual, resultados anormales de la prueba de función hepática, pirexia, erupción, vómitos, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, edema periférico y dolor abdominal. La gravedad de los eventos adversos fue, generalmente, de leve a moderada. No se vieron diferencias clínicas significativas cuando los datos de seguridad se analizaron por edad, raza o género.

Clase de órgano del sistema de MedDRA Frecuencia[†]	Reacciones adversas del fármaco
Infecciones e infestaciones	
Frecuente	Sinusitis
Poco frecuente	Colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuente	Agranulocitosis ^a , pancitopenia, trombocitopenia ^b , leucopenia, anemia
Poco frecuente	Síndrome de falla medular, linfadenopatía, eosinofilia
Raro	Coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuente	Hipersensibilidad
Raro	Reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos	
Poco frecuente	Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo
Raro	Hipertiroidismo
Trastornos metabólicos y alimentarios	
Muy frecuente	Edema periférico
Frecuente	Hipoglucemia, hipocalemia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Depresión, alucinaciones, ansiedad, insomnio, agitación, estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuente	Síncope, temblor, hipertonia ^c , parestesia, somnolencia, mareos
Poco frecuente	Edema cerebral, encefalopatía ^d , trastorno extrapiramidal ^c , neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia
Raro	Encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barré, convulsiones, nistagmo
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Deterioro visual ^f
Frecuente	Hemorragia retiniana
Poco frecuente	Trastorno del nervio óptico ^g , papiledema ^h , crisis oculógiras, diplopía, escleritis, blefaritis
Raro	Atrofia óptica, opacidad corneal
Trastornos del oído y el laberinto	
Poco frecuente	Hipoacusia, vértigo, tinnitus
Trastornos cardíacos	
Frecuente	Arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia
Poco frecuente	Fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, electrocardiograma con QT prolongado, taquicardia supraventricular
Raro	Torsades de pointes, bloqueo aurículoventricular completo, bloqueo de rama, ritmo nodal
Trastornos vasculares	
Frecuente	Hipotensión, flebitis
Poco frecuente	Tromboflebitis, linfangitis

Clase de órgano del sistema de MedDRA Frecuencia[†]	Reacciones adversas del fármaco
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Frecuente	Síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas
Frecuente	Queilitis, dispepsia, estreñimiento, gingivitis
Poco frecuente	Peritonitis, pancreatitis, inflamación lingual, duodenitis, gastroenteritis, glositis
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuente	Resultados anormales de la prueba de función hepática
Frecuente	Ictericia, ictericia colestática, hepatitis ^l
Poco frecuente	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Muy frecuentes	Erupciones
Frecuente	Dermatitis exfoliativa, alopecia, erupción maculopapular, prurito
Poco frecuente	Síndrome Stevens-Johnson, reacción de fotosensibilidad, púrpura, urticaria, eczema
Raro	Necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoriasis, erupción por medicamento
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos	
Frecuente	Dolor de espalda
Poco frecuente	Artritis
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente	Insuficiencia renal aguda, hematuria
Poco frecuente	Necrosis tubular del riñón, proteinuria, nefritis
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Pirexia
Frecuente	Dolor en el pecho, edema facial ^l , astenia, escalofríos
Poco frecuente	Reacción en el sitio de inyección, enfermedad similar a la influenza
Pruebas complementarias	
Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre
Poco frecuente	Aumento de la urea en sangre, aumento del colesterol en sangre

[†]Las frecuencias se categorizan de la siguiente manera: muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente de $\geq 1\%$ a $<10\%$; poco frecuente de $\geq 0,1\%$ a $<1\%$; raro de $0,01\%$ a $<0,1\%$)

^a Incluye la neutropenia febril y neutropenia

^b Incluye la púrpura trombocitopénica inmune

^c Incluye la rigidez de la nuca y tetania

^d Incluye la encefalopatía metabólica y encefalopatía isquémica hipóxica

^e Incluye la acatisia y el parkinsonismo

^f Ver “Disminución Visual” en **REACCIONES ADVERSAS**

^g Se ha informado neuritis óptica prolongada posterior a la comercialización. Ver **PRECAUCIONES**

^h Ver **PRECAUCIONES**

ⁱ Incluye lesiones hepáticas inducidas por el medicamento, hepatitis tóxica, lesiones hepatocelulares y hepatotoxicidad

^j Incluye edema periorbital, edema de los labios y edema de la boca

Eventos adversos informados en estudios terapéuticos comparativos 305 y 307/602 en un índice de $\geq 1\%$ de posible relación con un tratamiento o causalidad desconocida

	Protocolo 305 Voriconazol frente a fluconazol (tratamiento oral)		Protocolo 307/602 Voriconazol frente a anfotericina B convencional (tratamiento oral/intravenoso)	
	Vori N = 200 N (%)	Fluc N =191 N (%)	Vori N =196 N (%)	Anfo B [†] N = 185 N (%)
Cuerpo en general				
Fiebre	-	-	7 (3,6)	25 (13,5)
Escalofríos	-	-	-	36 (19,5)
Dolor de cabeza	-	-	7 (3,6)	8 (4,3)
Dolor abdominal	-	-	5 (2,6)	6 (3,2)
Dolor de pecho	-	-	4 (2,0)	2 (1,1)
Sistema cardiovascular				
Taquicardia	-	-	5 (2,6)	5 (2,7)
Hipertensión	-	-	-	2 (1,1)
Hipotensión	-	-	-	3 (1,6)
Vasodilatación	-	-	2 (1,0)	2 (1,1)
Sistema digestivo				
Náuseas	2 (1,0)	3 (1,6)	14 (7,1)	29 (15,7)
Vómitos	2 (1,0)	-	11 (5,6)	18 (9,7)
Pruebas anormales de función hepática	6 (3,0)	2 (1,0)	9 (4,6)	4 (2,2)
Diarrea	-	-	3 (1,5)	6 (3,2)
Ictericia colestásica	3 (1,5)	-	4 (2,0)	-
Boca seca	-	-	3 (1,5)	-
Sistema hemático y linfático				
Trombocitopenia	-	-	2 (1,0)	2 (1,1)
Anemia	-	-	-	5 (2,7)
Sistemas metabólico y nutricional				
Aumento de la fosfatasa alcalina	10 (5,0)	3 (1,6)	6 (3,1)	4 (2,2)
Aumento de las enzimas hepáticas	3 (1,5)	-	7 (3,6)	5 (2,7)
Aumento de AST (SGOT)	8 (4,0)	2 (1,0)	-	-
Aumento de ALT (SGPT)	6 (3,0)	2 (1,0)	3 (1,5)	-
Hipocalcemia	-	-	-	36 (19,5)
Edema periférico	-	-	7 (3,6)	9 (4,9)
Hipomagnesemia	-	-	2 (1,0)	10 (5,4)
Bilirrubinemia	-	-	-	3 (1,6)
Aumento de la creatinina	-	-	-	59 (31,9)
Sistema nervioso				
Alucinaciones	-	-	10 (5,1)	-
Mareos	-	2 (1,0)	5 (2,6)	-
Piel y extremidades				
Erupciones	3 (1,5)	1 (0,5)	13 (6,6)	7 (3,8)
Prurito	-	-	2 (1,0)	2 (1,1)
Erupción maculopapular	3 (1,5)	-	-	-
Sentidos especiales				
Visión anormal	31 (15,5)	8 (4,2)	55 (28,1)	1 (0,5)
Fotofobia	5 (2,5)	2 (1,0)	7 (3,6)	-
Cromatopsia	2 (1,0)	-	2 (1,0)	-
Urogenital				
Función renal anormal	-	-	4 (2,0)	40 (21,6)
Insuficiencia renal aguda	-	-	-	11 (5,9)

[†]Anfotericina B seguido de otra terapia antimicótica autorizada

Deterioro visual

En los ensayos clínicos, el deterioro visual con el tratamiento con voriconazol (que incluía visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, trastorno ocular, visión de halos, ceguera nocturna, oscilopsia, fopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defectos del campo visual, flotadores vítreos y xantopsia) fue muy frecuente. Estos tipos de deterioros visuales fueron transitorios y completamente reversibles, la mayoría resolviéndose espontáneamente dentro de 60 minutos. Hubo evidencia de atenuación con dosis repetidas de voriconazol. Los tipos de deterioros visuales fueron, generalmente, leves, extrañamente provocaron la interrupción y no se asociaron a secuelas de largo plazo. El deterioro visual se puede asociar con concentraciones plasmáticas o dosis más altas.

Hubo informes después de la comercialización que describían eventos adversos visuales prolongados (ver **PRECAUCIONES**).

El mecanismo de acción es desconocido, aunque el sitio de acción es más probable que sea dentro de la retina.

En un estudio en voluntarios sanos que investiga el impacto del voriconazol en la función de la retina, el voriconazol provocó una disminución en la amplitud de onda del electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Los cambios del ERG no progresaron después de 29 días de tratamiento y fueron completamente reversibles cuando se interrumpió el voriconazol.

El efecto a largo plazo del voriconazol (mediana de 169 días; intervalo de 5 a 353 días) en la función visual se evaluó en sujetos con paracoccidiodomicosis. El voriconazol no tuvo efectos relevantes en la función visual evaluada al probar la agudeza visual, campos visuales, percepción del color y sensibilidad al contraste. No hubo señales de toxicidad de la retina. 17/35 sujetos de voriconazol experimentaron eventos adversos visuales. Estos eventos no llevaron a la interrupción, generalmente fueron leves, ocurrieron en la primera semana de tratamiento y se resolvieron durante el tratamiento continuo de voriconazol.

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy comunes en pacientes tratados con voriconazol. En ensayos clínicos, se reportaron erupciones en el 19% (278/1493) de pacientes tratados con voriconazol, pero estos tenían enfermedades subyacentes graves y recibían varios medicamentos concomitantes. La mayoría de las erupciones fueron de gravedad leve a moderada. Los pacientes desarrollaron reacciones cutáneas graves, dentro de las que están el síndrome Stevens-Johnson (infrecuente), necrólisis epidérmica tóxica (raro) y eritema multiforme (raro) durante el tratamiento con voriconazol.

Si los pacientes desarrollan una erupción, deben ser monitorizados minuciosamente y se debe interrumpir el voriconazol si las lesiones progresan. Se informaron reacciones de fotosensibilidad, especialmente durante el tratamiento de largo plazo (ver **PRECAUCIONES**).

También se informaron reacciones adversas dermatológicas potencialmente relacionadas con la fototoxicidad (pseudoporfiria, queilitis y lupus eritematoso cutáneo) con la administración de voriconazol. A todos los pacientes se les recomienda que eviten la exposición solar y utilicen fotoprotección. Si ocurre fototoxicidad, debería considerarse la interrupción de voriconazol y la realización de una evaluación dermatológica (ver **PRECAUCIONES**).

Se han producido reportes posteriores a la comercialización de lupus eritematoso cutáneo y carcinoma de células escamosas (SCC) (ver **PRECAUCIONES**).

Pruebas de la función hepática

La incidencia general de las anomalías de la transaminasa significativas clínicamente en el programa clínico del voriconazol fue de un 13,4% (200/1493) de los sujetos tratados con voriconazol. Las anomalías de la prueba de función hepática pueden estar asociadas a concentraciones plasmáticas y/o dosis más altas. La mayoría de las pruebas de función hepáticas anormales tampoco se resolvieron durante el tratamiento sin modificación de la dosis o la modificación de la dosis siguiente, incluyendo la interrupción del tratamiento.

El voriconazol se asoció a casos de toxicidad hepática grave en pacientes con otras enfermedades subyacentes graves. Esto incluye los casos de ictericia y hepatitis e insuficiencia hepática que terminaron en la muerte (ver **PRECAUCIONES**).

Uso pediátrico

La seguridad del voriconazol se investigó en 245 pacientes pediátricos de 2 a <12 años que se trataron con voriconazol en estudios farmacocinéticos (87 pacientes pediátricos) y en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de evento adverso de estos 245 sujetos fue similar al de los adultos. Se informó una mayor frecuencia de elevaciones de las enzimas hepáticas como evento adverso para los pacientes pediátricos, en comparación con los pacientes adultos.

Los datos posteriores a la comercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas en la población pediátrica, en comparación con la de adultos.

Hubo informes después de la comercialización de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Reacciones relacionadas con la infusión

Durante la infusión de la formulación intravenosa de voriconazol en sujetos sanos, se han presentado reacciones de tipo anafilactoide, incluido enrojecimiento, fiebre, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, desmayos, náuseas, prurito y erupción. Los síntomas aparecieron inmediatamente tras iniciar la infusión (ver **PRECAUCIONES**).

11. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

VFEND tabletas recubiertas son para consumirse al menos una hora antes o una hora después de una comida.

El VFEND intravenoso requiere reconstitución y disolución anterior para su administración como para una infusión intravenosa (ver **Administración e Incompatibilidades - Intravenoso**).

El VFEND intravenoso **no** se recomienda para la inyección en bolo.

Se recomienda que el VFEND intravenoso se administre a un índice máximo de 3 mg/kg por hora por 1 a 2 horas. Los trastornos electrolíticos como la hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben ser corregidos antes de iniciar el tratamiento con voriconazol (ver **PRECAUCIONES, Cardiovascular**).

Uso en Adultos

El tratamiento se debe iniciar con el régimen de dosis de carga especificado de VFEND intravenoso u oral, para alcanzar las concentraciones plasmáticas que se acercan al estado de equilibrio en el día 1. En base a la alta biodisponibilidad oral (96%; ver **Farmacocinéticas**), cambiar entre la administración intravenosa y oral es apropiado cuando sea indicado clínicamente.

La administración intravenosa no se recomienda para el tratamiento de la candidiasis esofágica; las recomendaciones de posología para la candidiasis esofágica se entregan en la tabla a continuación.

Recomendaciones de posología para la candidiasis esofágica:

	Administración intravenosa	Tabletas Orales	
		≥ 40 kg	< 40 kg
Régimen de dosis de carga (primeras 24 horas)	No recomendado	400 mg cada 12 horas (para las primeras 24 horas)	200 mg cada 12 horas (para las primeras 24 horas)
Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)	No recomendado	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

Las recomendaciones de posología para otras indicaciones se entregan en la siguiente tabla.

Recomendaciones de posología para indicaciones que no sean para la candidiasis esofágica:

	Administración intravenosa	Tabletas Orales	
		≥ 40 kg	< 40 kg
Régimen de dosis de carga (primeras 24 horas)	6 mg/kg cada 12 horas (para las primeras 24 horas)	400 mg cada 12 horas (para las primeras 24 horas)	200 mg cada 12 horas (para las primeras 24 horas)
Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)			
Infecciones graves por <i>Candida</i>	3 mg/kg cada 12 horas	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día
Aspergilosis invasiva; infecciones por <i>Scedosporium</i> y <i>Fusarium</i> ; otras infecciones por mohos graves	4 mg/kg cada 12 horas	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

Recomendaciones de posología para la profilaxis de infecciones micóticas invasivas:

	Administración intravenosa	Tabletas Orales	
		≥ 40 kg	< 40 kg
Régimen de dosis de carga (primeras 24 hr)	6 mg/kg cada 12 horas (para las primeras 24 hr)		
Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 hr)	4 mg/kg cada 12 hr	200 mg cada 12 hr	100 mg cada 12 hr

Modificación de la dosis**Administración oral**

Si la respuesta del paciente es inadecuada, el mantenimiento de la dosis debe aumentar a 300 mg dos veces al día para la administración oral. Para los pacientes que pesen menos de 40 kg, la dosis oral puede aumentar a 150 mg dos veces al día. Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento en estas dosis más altas, reducir la dosis oral en pasos de 50 mg hasta un mínimo de 200 mg dos veces al día (o 100 mg dos veces al día en pacientes que pesen menos de 40 kg) para la dosis de mantenimiento.

La fenitoína puede ser administrada conjuntamente con el voriconazol si la dosis de mantenimiento de este último se aumenta de 200 mg a 400 mg por vía oral dos veces al día (100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes que pesen menos de 40 kg). El régimen de dosis de carga permanece sin variaciones (ver **PRECAUCIONES** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

Cuando se coadministra voriconazol con el efavirenz, la dosis de mantenimiento del voriconazol se debe aumentar a 400 mg cada 12 horas, y la del efavirenz se debe reducir a 300 mg cada 24 horas (ver **CONTRAINDICACIONES** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

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

Administración intravenosa

Si la respuesta del paciente a 3 mg/kg cada 12 horas es inadecuada, la dosis de mantenimiento intravenosa puede aumentarse a 4 mg/kg cada 12 horas.

Si los pacientes no pueden tolerar 4 mg/kg cada 12 horas, reducir la dosis intravenosa a 3 mg/kg cada 12 horas.

La fenitoína puede administrarse conjuntamente con el voriconazol si la dosis de mantenimiento del voriconazol se aumenta a 5 mg/kg intravenoso cada 12 horas. El régimen de dosis de carga permanece sin variaciones (ver **PRECAUCIONES** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

La dosis recomendada para administración concomitante de voriconazol intravenoso y efavirenz oral no se ha determinado (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

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

Uso en personas de edad avanzada

No es necesario modificar la dosis para los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes con deterioro renal

La farmacocinética del voriconazol administrado por vía oral no está afectada por el deterioro renal. Por lo tanto, para los pacientes con deterioro renal de leve a grave no es necesaria la modificación de la dosis oral.

En pacientes con disfunción renal de moderada a grave (depuración de creatinina <50 ml/min), incluidos los pacientes en diálisis, se produce acumulación del vehículo intravenoso SBECD. Debe administrarse voriconazol oral a estos pacientes, excepto que una evaluación del beneficio riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol intravenoso. Los niveles de creatinina sérica deben controlarse minuciosamente en estos pacientes y, si se produce un aumento, se debe considerar la posibilidad de cambiar al tratamiento con voriconazol oral (ver **Farmacocinética, Deterioro renal**).

Uso en pacientes con Deterioro Hepático

No se necesita una modificación de la dosis en pacientes con alguna lesión hepática grave manifestada por pruebas de función hepática elevadas (ALT, AST) (pero se recomienda la supervisión continua de las pruebas de función hepática por futuras elevaciones).

Se recomienda que se usen los regímenes de dosis de carga estándar, pero esa dosis de mantenimiento debe reducirse a la mitad en pacientes con cirrosis hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B) que consumen voriconazol.

El voriconazol no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C). El voriconazol se asoció con las elevaciones en las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, tales como la ictericia, y solo se debe usar en pacientes con deterioro hepático grave si es que el beneficio sobrepasa al riesgo potencial. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes con deterioro hepático grave por la toxicidad del medicamento (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Uso en niños

No se han establecido la seguridad y la eficacia en sujetos pediátricos menores de 2 años. Por lo tanto, no se recomienda la administración de voriconazol para niños menores de 2 años de edad. No se ha estudiado la administración en pacientes pediátricos de 2 a <12 años con insuficiencia renal o hepática (ver **PRECAUCIONES**).

Actualmente se encuentran disponibles datos limitados para determinar el régimen de dosis óptimo. Se han utilizado múltiples dosis intravenosas (3, 4, 6 y 8 mg/kg dos veces al día) y dosis orales (4 y 6 mg/kg dos veces al día) en estudios farmacocinéticos llevados a cabo en niños de 2 a 12 años.

Los resultados del estudio mostraron que 4 mg/kg intravenoso dos veces al día en niños alcanzó una exposición comparable a la de adultos que recibieron 3 mg/kg intravenoso dos veces al día. La exposición promedio de voriconazol en niños que recibían dosis intravenosas de 6 mg/kg dos veces al día fue un poco menor que los adultos que recibían dosis intravenosas de 4 mg/kg dos veces al día. Con base en los datos, los médicos pueden iniciar el tratamiento en niños con 6 mg/kg intravenosos dos veces al día. La dosis puede aumentar a 7 mg/kg intravenoso dos veces al día, si se indica clínicamente.

Se requiere un estudio futuro para determinar la dosis oral óptima para niños de 2 a <12 años.

Adolescentes (12 -16 años de edad) deben recibir la dosis de adultos.

Administración e Incompatibilidades – Intravenosa

Administración intravenosa:

El Polvo para Solución para Infusión de VFEND intravenoso se suministra en viales de un solo uso. El polvo se debe reconstituir con 19 ml de Agua para Inyección. Agitar bien para dar un contenido concentrado claro de 10 mg/ml de voriconazol y un volumen extraíble de 20 mL. Se recomienda usar una jeringa (no automática) estándar de 20 mL para dispensar la cantidad exacta (19,0 mL) de agua para inyección. Desechar el vial si el vacío no arrastra el diluyente en el vial.

Para la administración, se agrega el volumen requerido del concentrado reconstituido a la solución de infusión compatible recomendada (detallada a continuación) para obtener una solución final que contiene voriconazol a una concentración entre 0,5 mg/ml y 5 mg/ml. El VFEND intravenoso se debe administrar a un índice máximo de 3 mg/kg por hora durante 1 a 2 horas, y no se debe administrar como una inyección en el bolo.

El VFEND intravenoso no contiene conservantes. Para reducir el riesgo microbiológico, administrar la reconstitución tan pronto como sea posible. Si es necesario el almacenamiento, mantener a 2 °C a 8 °C por no más de 24 horas. El producto es para un solo uso y en un solo paciente. Desechar cualquier residuo. Solo se debe usar soluciones claras sin partículas.

Se ha demostrado la estabilidad en la administración química y física por 24 horas a 2 °C a 8 °C.

La solución reconstituida se puede diluir con lo siguiente:

Infusión Intravenosa de Cloruro de Sodio al 0,9%

Infusión Intravenosa de Lactato de Sodio Compuesta

Infusión Intravenosa de Lactato de Sodio Compuesta y Glucosa al 5%

Infusión Intravenosa de Cloruro de Sodio al 0,45% y Glucosa al 5%

Infusión Intravenosa de Glucosa al 5%

5% de Glucosa en 20 mEq de Infusión Intravenosa de Cloruro de Potasio

Infusión Intravenosa de Cloruro de Sodio al 0,45%

Infusión Intravenosa de Cloruro de Sodio al 0,9% y Glucosa al 5%

No se conoce la compatibilidad del VFEND intravenoso con otros diluyentes más que los descritos arriba (ver ***Incompatibilidades intravenosas***).

Incompatibilidades intravenosas:

Productos sanguíneos y electrolitos concentrados

El voriconazol no se debe administrar conjuntamente con ningún producto sanguíneo ni ninguna infusión de solución concentrada de electrolitos de corto plazo, incluso si las dos infusiones se administran en líneas separadas. Los trastornos electrolíticos como la hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben ser corregidos antes de iniciar el tratamiento con voriconazol (ver **PRECAUCIONES, Cardiovascular**).

Soluciones intravenosas que contengan electrolitos (no concentrados)

El voriconazol se puede administrar al mismo tiempo que otras soluciones intravenosas que contengan electrolitos (no concentrados), pero debe ser a través de una línea separada.

Nutrición parenteral total (NPT)

El voriconazol se puede administrar al mismo tiempo que la nutrición parenteral total, pero debe ser a través de una línea separada. Si se administra a través de un catéter de lumen múltiple, la NPT se debe administrar por medio de un puerto diferente del que se usa para el voriconazol.

El voriconazol no se debe diluir con una Infusión de Bicarbonato de Sodio al 4.2%. No se conoce la compatibilidad con otras concentraciones.

El VFEND intravenoso no se debe mezclar con otros productos medicinales, excepto aquellos mencionados en Administración Intravenosa.

12. SOBREDOSIS

Los datos clínicos de la sobredosis con este agente son escasos.

En ensayos clínicos hubo tres casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en pacientes pediátricos que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se informó un solo evento adverso de fotofobia de 10 minutos de duración.

No hay antídoto conocido para el voriconazol. Se recomienda que el tratamiento de sobredosis sea sintomático y de respaldo.

Después de una sobredosis, se debe controlar el potasio, recuento sanguíneo completo y función hepática.

Considerar la administración de carbón vegetal activado en el evento de una ingestión potencialmente tóxica. El carbón vegetal es lo más efectivo cuando se administra dentro de una hora después de la ingestión. En pacientes que no están completamente conscientes o tengan deterioro de reflujo nauseoso, la consideración debe ser administrar carbón vegetal activado a través de un tubo nasogástrico, una vez que la vía respiratoria esté protegida.

El voriconazol se dializa con una depuración de 121 mL/min. El vehículo intravenoso, SBECD, se dializa con una depuración de 55 ml/min. En una sobredosis, la hemodiálisis puede asistir en la limpieza del voriconazol y SBECD del cuerpo.

13. DATOS FARMACÉUTICOS

13.1 Lista de excipientes

VFEND 200 mg Tabletas Recubiertas

Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Povidona, Estearato de magnesio, Agua purificada, Opadry Blanco (OY-LS-28914)*

*Hipromelosa, Dióxido de titanio C.I. 77891, Lactosa monohidrato, Triacetato de glicerol

VFEND 200 mg Polvo para Solución para Infusión

Sulfobutiléter betaciclodextrina de sodio (SBECD)

13.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

13.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

13.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

VFEND 200 mg Polvo para Solución para Infusión

La reconstitución posterior del liofilizado con Agua para Inyecciones de 10 mg/mL, el concentrado reconstituido de VFEND, se puede almacenar de 2° a 8 °C en un refrigerador por hasta 24 horas antes de su administración (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Administración intravenosa**).

13.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos

VFEND 200 mg Tabletas Recubiertas

Fabricado por: R-Pharm Germany GmbH – Alemania

VFEND 200 mg Polvo para Solución para Infusión

Fabricado por: Pharmacia & Upjohn Company – Estados Unidos

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)