VORIZOL 200

VORICONAZOL 200 mg

Venta Bajo Receta Polvo Liofilizado para Solución para Perfusión

Industria Paraguaya VA.: IV por perfusión

**FORMULA:**

Cada vial contiene:

Voriconazol………………………. 200 mg

Excipientes………………………..... c.s.p.

**ACCION TERAPEUTICA:**

Antimicóticos para uso sistémico

**MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:**

***Propiedades farmacodinámicas***

Grupo farmacoterapéutico: antimicóticos para uso sistémico, derivados de triazol,

Código ATC: J02AC03

Modo de acción

El voriconazol es un agente antifúngico triazol. El principal modo de acción del voriconazol

es la inhibición de la desmetilación de 14 alfa-lanosterol mediada por el citocromo P450

fúngico, un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfametil

esteroles se correlaciona con la pérdida posterior de ergosterol en la membrana celular

fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica del voriconazol. Se ha

demostrado que el voriconazol es más selectivo para las enzimas fúngicas del citocromo P-

450 que para varios sistemas de enzimas del citocromo P-450 de mamíferos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Según referencia bibliográfica en 10 estudios terapéuticos, la mediana de las

concentraciones plasmáticas promedio y máxima en pacientes individuales en los estudios

fue de 2425 ng/mL (rango intercuartil 1193 a 4380 ng/mL) y 3742 ng/mL (rango intercuartil

2027 a 6302 ng/mL), respectivamente. No se encontró una asociación positiva entre la

concentración media, máxima o mínima de voriconazol en plasma y la eficacia en los

estudios terapéuticos y esta relación no se ha explorado en los estudios de profilaxis.

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de ensayos clínicos

identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y

las anormalidades de las pruebas de función hepática y las alteraciones visuales. Los

ajustes de dosis en los estudios de profilaxis no se han explorado.

Eficacia clínica y seguridad

Según referencia bibliográfica en un estudio *In vitro*, displays voriconazol de amplio

espectro de actividad antifúngica con potencia antifúngica contra *Candida* especies

(incluyendo fluconazol resistente *C. krusei* y las cepas resistentes de *C. glabrata* y *C.*

*albicans)* y actividad fungicida contra todos *Aspergillus* especies probadas. Además,

voriconazol muestra actividad fungicida in vitro contra patógenos fúngicos emergentes,

incluidos aquellos como *Scedosporium o Fusarium* que tienen una susceptibilidad limitada a

los agentes antifúngicos existentes.

La eficacia clínica definida como respuesta parcial o completa, se ha demostrado para

*Aspergillus spp. incluyendo A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger , A. nidulans; Candida*

*spp. , incluyendo C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis y C. tropicalis;* y un

número limitado de *C. dubliniensis, C. inconspicua y C. guilliermondii, Scedosporium spp.,*

*incluyendo S. apiospermum, S. prolificans; y Fusarium spp.*

Otras infecciones fúngicas tratadas (a menudo con respuesta parcial o completa) incluyeron

casos aislados de *Alternaria spp., Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus,*

*Cladosporium spp., Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus*

*neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spineara, Fonofiala spinifera, Exophiala*

*spinifera, Exophiala spinifera, Fonofiala spinifera mycetomatis, Paecilomyces lilacinus,* Duración del tratamiento

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

Cardiovascular

El voriconazol se ha asociado con la prolongación del intervalo QTc. Se puede presentar

casos raros de torsades de pointes en pacientes que tomaban voriconazol que tenían

factores de riesgo, como antecedentes de quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatía,

hipocalemia y medicamentos concomitantes que pueden haber contribuido. Voriconazol se

debe administrar con precaución a pacientes con condiciones potencialmente

proarrítmicas, como:

Prolongación congénita o adquirida de QTc

Cardiomiopatía, en particular cuando hay insuficiencia cardíaca

Bradicardia sinusal

Arritmias sintomáticas existentes

Medicamento concomitante que se sabe que prolonga el intervalo QTc. Las alteraciones

electrolíticas como la hipocalemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia deben controlarse

y corregirse, si es necesario, antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol (ver

Posología y Modo de Uso). Se realizó un estudio en pacientes sanos se examinó el efecto

sobre el intervalo QTc de dosis únicas de voriconazol hasta 4 veces la dosis diaria habitual.

Ninguna paciente experimentó un intervalo que excediera el umbral potencialmente

relevante clínicamente de 500 ms.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se puede presentar reacciones relacionadas con la perfusión, predominantemente

enrojecimiento y náuseas, durante la administración de la formulación intravenosa de

voriconazol. Dependiendo de la gravedad de los síntomas, se debe considerar suspender el

tratamiento (ver Reacciones Adversas).

Toxicidad hepática

En ensayos clínicos, ha habido casos de reacciones hepáticas graves durante el

tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática

fulminante, incluida muertes). Se observó que ocurrían casos de reacciones hepáticas

principalmente en pacientes con afecciones médicas subyacentes graves

(predominantemente neoplasia hematológica). Se han producido reacciones hepáticas

transitorias, como hepatitis e ictericia, en pacientes sin otros factores de riesgo

identificables. La disfunción hepática generalmente ha sido reversible al suspender el

tratamiento (ver Reacciones Adversas).

Monitoreo de la función hepática.

Los pacientes que reciben voriconazol deben controlarse cuidadosamente para detectar

toxicidad hepática. El tratamiento clínico debe incluir la 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. La duración del tratamiento

debe ser lo más corta posible; sin embargo, si se basa en la evaluación de riesgo-beneficio,

el tratamiento continúa (ver Posología y Modo de Uso), la frecuencia de monitoreo puede

reducirse a mensual si no hay cambios en las pruebas de función hepática.

Si las pruebas de función hepática se vuelven notablemente elevadas, se debe suspender el

uso de voriconazol, a menos que el juicio médico del riesgo-beneficio del tratamiento para el

paciente justifique el uso continuado.

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

Reacciones adversas dermatológicas graves.

*Fototoxicidad*: Además [Voriconazol] se ha asociado con fototoxicidad, incluidas reacciones

como ephelides, lentigo, queratosis actínica y pseudoporfiria. Se recomienda que todos los

pacientes, incluidos los niños, eviten la exposición a la luz solar directa durante el

tratamiento con voriconazol y utilicen medidas como ropa protectora y protector solar con

alto factor de protección solar (FPS)

*Carcinoma de células escamosas de la piel (SCC):* Se puede presentar carcinoma de

células escamosas de la piel en pacientes, algunos de los cuales pueden ser reacciones

fototóxicas previas. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe buscar asesoramiento

multidisciplinario, se debe considerar la interrupción del uso de voriconazol y el uso de

agentes antimicóticos alternativos y se debe derivar al paciente a un dermatólogo. Sin

embargo, si se continúa con el voriconazol, la evaluación dermatológica debe realizarse de

forma sistemática y regular, para permitir la detección y el tratamiento precoces de las

lesiones premalignas. El voriconazol debe suspenderse si se identifican lesiones cutáneas

premalignas o carcinoma de células escamosas (ver a continuación la sección bajo

Tratamiento a largo plazo).

*Reacciones cutáneas exfoliativas:* Se puede presentar reacciones adversas cutáneas

severas (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica

tóxica (TEN) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS),

que pueden ser mortales o fatales de voriconazol. Si un paciente desarrolla una erupción

cutánea, se lo debe controlar de cerca y suspender el tratamiento con voriconazol si las

lesiones progresan.

Tratamiento a largo plazo

La exposición a largo plazo (tratamiento o profilaxis) mayor de 180 días (6 meses) requiere

una evaluación cuidadosa del equilibrio riesgo-beneficio y, por lo tanto, los médicos deben

considerar la necesidad de limitar la exposición al voriconazol (ver Posología y Modo de Uso

y Propiedades Farmacodinámicas)

Se puede presentar carcinoma de células escamosas de la piel (SCC) en relación con el

tratamiento a largo plazo con voriconazol.\_\_ Se puede presentar periostitis no infecciosa con niveles elevados de fluoruro y fosfatasa

alcalina en pacientes trasplantados. Si un paciente desarrolla dolor esquelético y

resultados radiológicos compatibles con periostitis, se debe considerar la interrupción del

tratamiento con voriconazol después de un asesoramiento multidisciplinario.

Reacciones adversas visuales

Se puede presentar de reacciones adversas visuales prolongadas, que incluyen visión

borrosa, neuritis óptica y papiledema (ver Reacciones Adversas).

Reacciones adversas renales

Se puede presentar insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos

sometidos a tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes tratados con

voriconazol reciban tratamiento concomitante con medicamentos nefrotóxicos y tengan

afecciones concurrentes que puedan provocar una disminución de la función renal (ver

Reacciones Adversas).

Monitoreo de la función renal.

Los pacientes deben ser monitorizados para el desarrollo de la función renal anormal. Esto

debe incluir la evaluación de laboratorio, particularmente la creatinina sérica.

Monitoreo de la función pancreática

Los pacientes, especialmente los niños, con factores de riesgo de pancreatitis aguda (p. Ej.,

Quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas [TCMH]), deben ser

monitoreados de cerca durante el tratamiento con voriconazol. El monitoreo de la amilasa o

la lipasa sérica puede considerarse en esta situación clínica.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de dos años.

El voriconazol está indicado para pacientes pediátricos de dos años o más. Se observó una

mayor frecuencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en la población pediátrica (ver

Reacciones Adversas). La función hepática debe controlarse tanto en niños como en

adultos.

Reacciones adversas dermatológicas graves (incluido SCC)

La frecuencia de las reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Como

se ha informado de una evolución hacia SCC, se justifican medidas estrictas para la

fotoprotección en esta población de pacientes. En niños que sufren lesiones por

fotoenvejecimiento, como lentigos o ephelides, se recomienda evitar el sol y el seguimiento

dermatológico incluso después de la interrupción del tratamiento.

Profilaxis

En caso de eventos adversos relacionados con el tratamiento (hepatotoxicidad, reacciones

cutáneas graves que incluyen fototoxicidad y SCC, trastornos visuales severos o

prolongados y periostitis), se debe considerar la interrupción de voriconazol y el uso de

agentes antimicóticos alternativos.

Fenitoína (sustrato CYP2C9 e inductor potente CYP450)

Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de fenitoína cuando la fenitoína se

administra conjuntamente con voriconazol. Se debe evitar el uso concomitante de

voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio supere el riesgo (ver Interacciones con

Medicamentos y Alimentos).

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

Cuando se administra conjuntamente 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 (ver Posologia y Modo de Uso, Contraindicaciones y Interacciones con

Medicamentos y Alimentos).

Rifabutina (inductor potente de CYP450)

Se recomienda una monitorización cuidadosa de los recuentos sanguíneos completos y las

reacciones adversas a la rifabutina (p. Ej., Uveítis) cuando se administra conjuntamente con

rorbutona voriconazol. Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a

menos que el beneficio supere el riesgo (ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos).

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

Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg

dos veces al día) a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique

el uso de voriconazol (ver Contraindicaciones y Interacciones con Medicamentos y

Alimentos).

Everolimus (sustrato CYP3A4, sustrato P-gp)

No se recomienda la administración conjunta de voriconazol con everolimus porque se

espera que voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus.

Actualmente no hay datos suficientes para permitir recomendaciones de dosificación en

esta situación (ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos).

Metadona (sustrato CYP3A4)

Se recomienda la monitorización frecuente de las reacciones adversas y la toxicidad

relacionada con la metadona, incluida la prolongación de QTc, cuando se administra

conjuntamente con voriconazol, ya que los niveles de metadona aumentaron después de la

administración conjunta de voriconazol. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona

(ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos).

Opiáceos de acción corta (sustrato CYP3A4)

Debe considerarse la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de

acción corta de estructura similar al alfentanilo y metabolizados por CYP3A4 (p. Ej.,

Sufentanilo) cuando se administra conjuntamente con voriconazol (ver Interacciones con

Medicamentos y Alimentos). Como la vida media de alfentanilo se prolonga de 4 veces

cuando se administra alfentanilo con voriconazol, y en un estudio independiente publicado,

el uso concomitante de voriconazol con fentanilo dio como resultado un aumento en elAUC promedio de fentanilo, Puede ser necesaria una monitorización frecuente de las 0--

reacciones adversas asociadas a los opiáceos (incluido un período de monitorización

respiratoria más prolongado).

Opiáceos de acción prolongada (sustrato CYP3A4)

Debe considerarse la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción

prolongada metabolizados por CYP3A4 (p. Ej., Hidrocodona) cuando se administra

conjuntamente con voriconazol. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de las

reacciones adversas asociadas a los opiáceos (ver Interacciones con Medicamentos y

Alimentos).

Fluconazol (inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)

La administración conjunta de voriconazol por vía oral y fluconazol por vía oral resultó en un

aumento significativo en la Cmax y el AUCτ de voriconazol en pacientes sanos. No se ha

establecido la dosis reducida y/o la frecuencia de voriconazol y fluconazol que eliminarían

este efecto. Se recomienda controlar las reacciones adversas asociadas al voriconazol si se

usa voriconazol secuencialmente después de fluconazol (ver Interacciones con

Medicamentos y Alimentos).

Advertencias sobre excipientes:

-Este medicamento contiene 217,5 mg de sodio equivalentes al 10,9% de la ingesta diaria

máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:**

El voriconazol se metaboliza e inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450,

CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.

Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir las

concentraciones plasmáticas de voriconazol, respectivamente, y existe la posibilidad de

que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas

por estas isoenzimas CYP450.

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante

que se sabe que prolonga el intervalo QTc. Cuando también existe la posibilidad de que

voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por las

isoenzimas CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida), la

administración conjunta está contraindicada (ver más abajo y Contraindicaciones).

*Tabla de interacciones*

Las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos se enumeran en la tabla a

continuación (una vez al día como "QD", dos veces al día como "BID", tres veces al día como

"TID" y no determinado como "ND"). La dirección de la flecha para cada parámetro

farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la relación media

geométrica que se encuentra dentro de (↔), debajo (↓) o por encima (↑) del rango del 80-

125%. El asterisco (\*) indica una interacción bidireccional. AUCτ, AUC y AUC t 0-∞

representan el área bajo la curva durante un intervalo de dosificación, desde el tiempo cero

hasta el tiempo con medición detectable y desde el tiempo cero hasta el infinito,

respectivamente.

Las interacciones en la tabla se presentan en el siguiente orden: contraindicaciones,

aquellas que requieren un ajuste de dosis y un cuidadoso monitoreo clínico y/o biológico, y

finalmente aquellas que no tienen interacción farmacocinética significativa pero que pueden

ser de interés clínico en este campo terapéutico

En una sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar voriconazol y SBECD del

cuerpo.

**En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del**

**Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).**

**RESTRICCIONES DE USO:**

*Trastornos de la fertilidad:* No se dispone de datos en humanos.

*Embarazo:* No existen datos adecuados sobre el uso de voriconazol en mujeres

embarazadas disponibles. Voriconazol no debe usarse durante el embarazo a menos que el

beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto.

*Lactancia:* No se ha investigado la excreción de voriconazol en la leche materna. La

lactancia materna debe suspenderse al inicio del tratamiento con voriconazol.

*Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:* El voriconazol tiene una

influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede causar

cambios transitorios y reversibles en la visión, como visión borrosa, alteración/mejora de la

percepción visual y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar tareas potencialmente

peligrosas, como conducir u operar maquinaria mientras experimentan estos síntomas.

*Incompatibilidades:* Voriconazol no se debe infundir en la misma línea o cánula

concomitantemente con otros productos intravenosos. Cuando se completa la infusión de

voriconazol, la línea se puede usar para la administración de otros productos intravenosos.

**CONSERVACION:**

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C

**PRESENTACION:**

-Caja conteniendo 1 vial con polvo liofilizado para solución para perfusión.

-Porta ampollas conteniendo 100 viales con polvo liofilizado para solución para perfusión.

(Presentación Hospitalaria)

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá

repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos

adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin

consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOSde centeno y conduzca al ergotismo.

Contraindicado (ver Contraindicaciones