INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Vfend®

Voriconazol
Tableta
50 mg, 200 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Vfend®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Voriconazol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

Voriconazol	*50 mg*	*200 mg*
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El voriconazol es un agente antimicótico triazólico de amplio espectro que tiene las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de aspergilosis invasiva.
- Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.
- Tratamiento de infecciones graves invasivas por *Candida* (incluida la *C. krusei*).
- Tratamiento de candidiasis esofágica.
- Tratamiento de infecciones micóticas graves causadas por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.
- Tratamiento de otras infecciones micóticas graves en pacientes que tienen intolerancia o son refractarios a otras terapias.
- Prevención del desarrollo de infecciones micóticas en pacientes de alto riesgo (trasplantes alógenos de médula ósea, pacientes con recaída por leucemia).
- Profilaxis en pacientes con alto riesgo de cursar con infecciones por aspergillus en pacientes sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

Características generales de la farmacocinética

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

La farmacocinética de voriconazol es no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Se observa un incremento superior al proporcional en la exposición con el incremento de la dosis. Se estima que, en promedio, el incremento de la dosis oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día ocasiona un incremento de 2.5 veces en la exposición (ABC_{τ}). La

dosis de mantenimiento oral de 200 mg (o 100 mg para los pacientes con menos de 40 kg) alcanza una exposición a voriconazol similar a 3 mg/kg IV. Una dosis de mantenimiento vía oral de 300 mg (o 150 mg para los pacientes con menos de 40 kg) alcanza una exposición similar a 4 mg/kg IV (vea la tabla abajo).

Parámetros Farmacocinéticos de Voriconazol en Adultos que recibieron Diferentes Dosis

Media geométrica (CV%)[a]	6 mg/kg IV (dosis de carga)	3 mg/kg IV Q12h	4 mg/kg IV Q12h	400 mg Oral (dosis de carga)	200 mg Oral Q12h	300 mg Oral Q12h
N	35	23	40	17	48	16
ABC_{12} (µg·h/mL)	13.9 (32)	13.7 (53)	33.9 (54)	9.31 (38)	12.4 (78)	34.0 (53)
$C_{máx}$ (µg/mL)	3.13 (20)	3.03 (25)	4.77 (36)	2.30 (19)	2.31 (48)	4.74 (35)
$C_{mín}$ (µg/mL)	--	0.46 (97)	1.73 (74)	--	0.46 (120)	1.63 (79)

[a] Los parámetros fueron calculados con base en un análisis no compartimental de 5 estudios farmacocinéticos.
ABC_{12} = área bajo la curva sobre un intervalo de dosificación de 12 horas,
C_{max} = concentración máxima en el plasma, $C_{mín}$ = concentración mínima en el plasma.

Cuando se administran los esquemas de dosis de carga intravenoso u oral recomendados. Las concentraciones en el plasma cerca del estado estable se alcanzan dentro de las primeras 24 horas de la administración (ejemplo: 6 mg/kg IV cada 12 horas el día 1 seguido de 3 mg/kg IV cada 12 horas; 400 mg oral cada 12 horas el día 1 seguido de 200 mg oral cada 12 horas). Sin la dosis de carga, se observa acumulación durante la administración múltiple dos veces al día, alcanzándose concentraciones plasmáticas en estado estable de voriconazol para el día 6 en la mayoría de los sujetos.

Absorción

El voriconazol se absorbe rápida y casi completamente luego de la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de 1 a 2 horas después de la administración. La biodisponibilidad oral de voriconazol se estima en 96%. Se estableció la bioequivalencia entre la tableta de 200 mg y la suspensión oral de 40 mg/mL cuando se administraron 400 mg cada 12 horas como dosis inicial seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 12 horas. Cuando se administran múltiples dosis de voriconazol con comidas altas en grasa, la $C_{máx}$ y el ABC_{τ} se reducen en 34% y 24%, respectivamente, cuando se administra en forma de tableta.

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

Distribución

El volumen de distribución en el estado estable del voriconazol se estima en 4.6 L/kg, lo cual sugiere una extensa distribución dentro de los tejidos. La unión a las proteínas plasmáticas se calcula en 58%.

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

Metabolismo

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el voriconazol es metabolizado por las isoenzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

Los estudios *in vivo* indicaron que CYP2C19 tiene una función esencial en el metabolismo de voriconazol. Dicha enzima exhibe polimorfismo genético. Por ejemplo, cabría esperar que 15-20% de las poblaciones asiáticas exhiban un metabolismo deficiente. En el caso de caucásicos

y negros, la prevalencia de individuos con metabolismo deficiente se ubica en 3-5%. Los estudios efectuados en sujetos sanos caucásicos y japoneses han demostrado que los individuos con metabolismo deficiente tienen, en promedio, una exposición (ABC_{τ}) 4 veces más alta a voriconazol que sus contrapartes homocigotos con metabolismo extenso. Los sujetos heterocigotos con metabolismo extenso tienen en promedio una exposición 2 veces más alta a voriconazol que sus contrapartes homocigotos con metabolismo extenso.

El principal metabolito de voriconazol es el óxido N, el cual representa el 72% de los metabolitos radiomarcados circulantes en el plasma. Dicho metabolito exhibe actividad antimicótica mínima y no contribuye a la eficacia global de voriconazol.

Excreción

El voriconazol se elimina a través del metabolismo hepático y menos de 2% de la dosis se excreta sin cambios por la orina.

Después de la administración de una dosis radiomarcada de voriconazol, aproximadamente 80% de la radioactividad se recupera en la orina después de múltiples dosis intravenosas y 83% en la orina después de múltiples dosis orales. La mayoría (>94%) de la radioactividad total se excreta en las primeras 96 horas después de las dosis orales o intravenosas.

La vida media terminal del voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas luego de 200 mg (por vía oral). A causa de la farmacocinética no lineal, la vida media terminal no es útil para la predicción de la acumulación o eliminación del voriconazol.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Género

En un estudio de administración oral reiterada, la C_{max} y el ABC_{τ} para mujeres jóvenes sanas resultaron 83% y 113% más altas, respectivamente, que en hombres jóvenes sanos (18-45 años) después de la administración de la tableta. En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas en la C_{max} y el ABC_{τ} entre hombres ancianos sanos y mujeres ancianas sanas (≥ 65 años). En un estudio similar, tras la administración de la suspensión oral, la media del ABC para mujeres jóvenes sanas resultó 45% más alta que en hombres jóvenes sanos, en tanto que la media de la C_{max} fue comparable entre los géneros. Los niveles de declinación en estado estable de voriconazol (C_{min}) observados en las mujeres fueron 100% y 91% más altos que en los hombres que recibieron la tableta y la suspensión oral, respectivamente.

En el programa clínico, no se efectuó ningún ajuste de la dosis con base en el género. Las concentraciones plasmáticas observadas en hombres y mujeres fueron similares. En consecuencia, no es necesario ajustar la dosis con base en el género.

Ancianos

En un estudio con múltiples dosis orales la $C_{máx}$ y el ABC_{τ} de hombres ancianos sanos (≥ 65 años) fueron 61% y 86% más altos, respectivamente, que en hombres jóvenes sanos (18-45 años). No se observaron diferencias significativas en la $C_{máx}$ y el ABC_{τ} entre mujeres ancianas sanas (≥ 65 años) y mujeres jóvenes sanas (18- 45 años).

En los estudios terapéuticos no se efectuó ningún ajuste de la dosis con base en la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. Sin embargo, el perfil de seguridad de voriconazol en los pacientes jóvenes y ancianos fue similar y, en consecuencia, no es necesario ajustar la dosis en el caso de los ancianos.

Población pediátrica

Las dosis recomendadas en pacientes niños y adolescentes se basan en un análisis farmacocinético de la población de datos combinados de 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años y 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos de 12 a <17 años. Múltiples dosis intravenosas de 3, 4, 6, 7 y 8 mg/kg dos veces al día y múltiples dosis orales (usando el polvo para suspensión oral) de 4 mg/kg, 6 mg/kg, y 200 mg dos veces al día fueron evaluadas en 3 estudios farmacocinéticos pediátricos. Dosis de carga intravenosa de 6 mg/kg IV dos veces al día el día 1 seguidas de dosis intravenosa de 4 mg/kg dos veces al día y tabletas orales de 300 mg dos veces al día fueron evaluadas en un estudio farmacocinético en adolescentes. Se observó gran variabilidad entre los sujetos en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta indicó que la exposición total proyectada (ABC_{τ}) en niños después de la administración de una dosis de carga IV de 9 mg/kg IV era comparable a la de los adultos después de una dosis de carga de 6 mg/kg IV. Las exposiciones totales esperadas en niños después de dosis de mantenimiento IV de 4 y 8 mg/kg dos veces al día fueron comparables a las de los adultos después de 3 y 4 mg/kg IV dos veces al día, respectivamente. La exposición total esperada en niños después de una dosis de mantenimiento vía oral de 9 mg/kg (máximo de 350 mg) dos veces al día fue comparable a la de los adultos después de 200 mg oral dos veces al día. Una dosis IV de 8 mg/kg proporcionará una exposición a voriconazol de aproximadamente el doble que una dosis oral de 9 mg/kg.

La necesidad de administrar una dosis intravenosa de mantenimiento más alta en los pacientes pediátricos en relación con los adultos refleja la más elevada capacidad de eliminación en los pacientes pediátricos debido a que tienen una superior relación entre masa hepática y masa corporal.

La biodisponibilidad oral podría verse limitada en pacientes pediátricos con absorción deficiente y muy bajo peso corporal para su edad. En tal caso, se recomienda la administración intravenosa de voriconazol.

Las exposiciones a voriconazol en la mayoría de los pacientes adolescentes fueron comparables a las de los adultos que recibían los mismos regímenes de dosis. Sin embargo, se observó una menor exposición a voriconazol en algunos adolescentes jóvenes con bajo peso corporal en comparación con los adultos. Es probable que estos sujetos puedan metabolizar voriconazol de manera más similar a los niños que a los adultos. Con base en el análisis farmacocinético de la población, adolescentes de 12 a 14 años de edad con pesos menores de 50 kg deberían recibir las dosis indicadas para niños (Ver sección Dosis y vía de administración).

Deterioro de la función renal

En un estudio con dosis única oral (200 mg) en sujetos con función renal normal y deterioro leve (depuración de creatinina 41-60 mL/min) a grave (depuración de creatinina <20 mL/min) de la función renal, la farmacocinética del voriconazol no se vio afectada en grado significativo por el deterioro de la función renal. La unión del voriconazol a las proteínas plasmáticas fue similar en sujetos con diferentes grados de deterioro de la función renal. (Ver secciones Precauciones Generales y Dosis y Vía de Administración).

En pacientes con disfunción renal moderada a grave (niveles de creatinina sérica ≥ 220 micromol/L - 2.5 mg/dL), se presenta la acumulación del vehículo intravenoso, SBECD. (Ver secciones Precauciones Generales y Dosis y Vía de Administración).

Deterioro de la función hepática

Después de una dosis única oral (200 mg), el ABC fue 233% más alto en sujetos con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B) comparados con sujetos con función hepática normal. La unión del voriconazol a las proteínas no resultó afectada por el deterioro de la función hepática.

En un estudio de múltiples dosis orales, el ABC_{τ} fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child-Pugh B) que recibieron dosis de mantenimientos de 100 mg dos veces al día y sujetos con función hepática normal que recibieron 200 mg dos veces al día. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh C). Si desea conocer la información sobre dosificación. (Ver sección Dosis y Vía de Administración.)

Propiedades Farmacodinámicas.

Mecanismo de acción

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

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica
En 10 estudios terapéuticos, la media de las concentraciones promedio y máxima en el plasma en sujetos individuales en los estudios fue de 2425 ng/mL (inter-cuartil rango de 1193 a 4380 ng/mL) y 3742 ng/mL (inter-cuartil rango de 2027 a 6302 ng/mL), respectivamente. En estudios terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre la concentración media, máxima o mínima de voriconazol en el plasma y la eficacia.

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los estudios clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones de voriconazol en el plasma y anormalidades en las pruebas de función hepática y trastornos visuales.

Microbiología
In vitro, voriconazol muestra actividad antifúngica de amplio espectro con potencia antifúngica contra las especies *Cándida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y actividad fúngica contra todas las especies *Aspergillus* analizadas. Además, voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* contra patógenos fúngicos emergentes, incluyendo *Scedosporium* o *Fusarium* que presentan susceptibilidad limitada a los agentes antifúngicos actuales

Se demostró eficacia clínica (con respuesta parcial o completa, ver abajo en Experiencia clínica) para *Aspergillus* spp. incluidos *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans, Candida* spp., incluidos *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis y C. tropicalis* y números limitados de *C. dubliniensis, C. inconspicua y C. guilliermondii, Scedosporium* spp., incluidos *S. apiospermum, S. prolificans* y *Fusarium* spp.

Otras infecciones micóticas tratadas (a menudo con respuesta parcial o completa) incluyen casos aislados de *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporio* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillio* spp. incluidos *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis y Trichosporon* spp. incluidas las 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

de los cuales resulta inhibida por concentraciones de voriconazol en el intervalo de 0.05 a 2 µg/mL.

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

Valores de corte

Antes de la terapia será preciso obtener muestras para cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio pertinentes (serología, histopatología) con el objeto de aislar e identificar microorganismos causales. Podrá instituirse una terapia antes de que se conozcan los resultados de los cultivos y demás estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que los resultados se encuentren disponibles, la terapia antiinfecciosa deberá ajustarse en concordancia.

Las especies involucradas más frecuentemente en la causa de infecciones humanas incluyen *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* y *C. krusei*, todas ellas usualmente exhiben concentraciones inhibitorias mínimas (en inglés, CIMs) de menos de 1 mg/L para voriconazol.

Sin embargo, la actividad *in vitro* de voriconazol contra las especies *Cándida* no es uniforme. Específicamente, para *C. glabrata,* las CIMs de voriconazol para aislados resistentes a fluconazol son proporcionalmente mayores que las de los aislados susceptibles a fluconazol. Por lo tanto, se debe tratar de identificar la *Cándida* a nivel especie. Si se cuenta con pruebas de susceptibilidad antifúngica, los resultados de CIM pueden ser interpretados usando los criterios del punto de corte.

Valores de Corte del Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST)

Especies de *Cándida*: Los estándares interpretativos de voriconazol contra las especies *Cándida* aplican únicamente a las pruebas realizadas usando el método de referencia de microdilución en caldo EUCAST para las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) leídas a las 24 horas.

Criterios de valores de corte establecidos por EUCAST

Especies de Cándida y Aspergillus	**Punto de corte CIM (mg/L)**	
	≤S (Susceptible)	**>R (Resistente)**
Cándida albicans[1]	0.06	0.25
Candida dubliniensis[1]	0.06	0.25
Candida glabrata	Evidencia insuficiente (EI)	EI
Candida krusei	EI	EI
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.25
Candida tropicalis[1]	0.125	0.25
Candida guilliermondii[2]	EI	EI
Puntos de corte no relacionados con la especie para *Candida*[3]	EI	EI
Aspergillus fumigatus[4]	1	1
Aspergillus nidulans[4]	1	1
Aspergillus flavus	EI[5]	EI[5]
Aspergillus niger	EI[5]	EI[5]
Aspergillus terreus	EI[5]	EI[5]
Puntos de corte no relacionados con la especie[6]	EI	EI

[1] Las cepas con valores CIM sobre el punto de corte Susceptible/Intermedia (S/I) son raras, o aun no reportadas. Las pruebas de identificación y susceptibilidad antifúngica en dichos aislados deben repetirse y si el resultado se confirma, el aislado debe ser enviado a un laboratorio de referencia. Hasta que haya evidencia con respecto a la respuesta clínica para aislados confirmados con CIM por encima del punto de corte de resistencia actual, se debe informar que son resistentes. Se logró una respuesta clínica del 76% en las infecciones causadas por las especies que se enumeran a continuación cuando las CIM fueron inferiores o iguales a los límites epidemiológicos. Por lo tanto, las poblaciones de tipo salvaje de *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* se consideran susceptibles.
[2]Los valores de corte epidemiológico (ECOFF por sus siglas en inglés) para estas especies son en general más altos que para *C. albicans*.
[3]Los puntos de corte no relacionados con la especie se han determinado principalmente sobre la base de datos PK/PD y son independientes de las distribuciones CIM de especies específicas de *Candida*. Son para uso exclusivo de organismos que no tienen puntos de corte específicos.
[4]El área de incertidumbre técnica (ATU por sus siglas en inglés) es 2. Informar como R con el siguiente comentario: "En algunas situaciones clínicas (formas de infecciones no invasivas) se puede utilizar voriconazol siempre que se garantice una exposición suficiente".
[5]Los ECOFF para estas especies son en general una dilución doble mayor que para *A. famigatus*.
[6]No se han determinado puntos de corte no relacionados con especies.

Puntos de Corte del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI)

Criterios de valores de corte establecidos por CLSI

Métodos de Prueba de Susceptibilidad
Especies *Aspergillus* y otros hongos filamentosos: No se han establecido criterios interpretativos para las especies *Aspergillus* y otros hongos filamentosos.

Especies *Cándida*: Los estándares interpretativos contra las especies *Cándida* aplican únicamente a las pruebas realizadas usando el método de referencia de microdilución en caldo del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) M27 para una CIM leída a las 48 horas o el método de referencia por difusión en disco M44 para el diámetro de la zona, leído a las 24 horas.

Técnicas de dilución en caldo: Se utilizan métodos cuantitativos para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) antimicóticas. Dichas CIMs aportan estimaciones de la susceptibilidad de especies de *Candida* a los agentes antimicóticos. Las CIMs deberán determinarse utilizando un procedimiento homologado a las 48 h. Los procedimientos homologados se basan en un método de microdilución (caldo) o equivalente con concentraciones homologadas de inóculos y concentraciones homologadas de polvo de voriconazol. Los valores de las CIMs deberán interpretarse de acuerdo con los criterios proporcionados en la tabla que se presenta más adelante.

Técnicas de difusión: Los métodos cualitativos que requieren la medición de los diámetros de zona también proporcionan estimaciones susceptibles de ser reproducidas de la susceptibilidad de esp. de *Candida* a un agente antimicótico. Uno de dichos procedimientos homologados requiere el uso de concentraciones homologadas de los inóculos. El mencionado procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 1 microgramo de voriconazol para analizar la susceptibilidad de las levaduras a voriconazol. La tabla que sigue también proporciona criterios interpretativos para difusión en disco.

Criterios de interpretación de la susceptibilidad al voriconazol

	Caldo de dilución a las 48 hrs (CIM en μg/mL)			Difusión en disco a las 24 hrs (Diámetros de zona en mm)		
	Susceptible (S)	Susceptible dosis dependiente (S-DD)	Resistente (R)	Susceptible (S)	Susceptible dosis dependiente (S-DD)	Resistente (R)
Voriconazol	≤1.0	2.0	≥4.0	≥17	14-16	≤13

Nota 1: Se muestran los límites (µg/mL) para voriconazol contra especies de *Candida*. Si las CIMs se miden utilizando una escala que arroje resultados que caigan entre categorías, se indica la siguiente categoría superior. Así, una cepa aislada con una CIM de voriconazol de 1.5 µg /mL se ubicaría en la categoría S-DD.

La categoría susceptible implica que las cepas aisladas son inhibidas por las concentraciones habitualmente alcanzables del agente antimicótico analizado cuando se utilice la posología recomendada para el sitio de la infección. La categoría susceptible dependiente de la dosis implica que una infección ocasionada por la cepa aislada podría atenderse apropiadamente en los sitios del cuerpo donde los fármacos se concentran fisiológicamente o cuando se utiliza una dosis alta del fármaco. La categoría resistente implica que las cepas aisladas no son inhibidas por las concentraciones del agente que habitualmente se alcanzan con los esquemas posológicos normales y la eficacia clínica del agente contra la cepa aislada no se ha demostrado de manera confiable en los estudios de tratamiento.

Control de calidad

Los procedimientos homologados para pruebas de susceptibilidad requieren el uso de microorganismos para control de calidad con el objeto de controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de prueba. El polvo de voriconazol estándar y los discos de 1 µg deberán proporcionar el rango de valores señalado en la tabla que se presenta más adelante.

NOTA: Los microorganismos para control de calidad son cepas específicas de microorganismos con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con los mecanismos de resistencia y su expresión genética en el interior de los hongos; las cepas específicas utilizadas para control microbiológico no son clínicamente significativas.

Intervalos aceptables de control de calidad para el voriconazol que se va a usar en la validación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad

Cepa de CC	Dilución en caldo (CIM en μg/mL)		Difusión en disco (Diámetro de zona en mm) a las 24 hrs.
	a 24 horas	a 48 horas	
Candida parapsilosis ATCC 22019	0.016 – 0.12	0.03 – 0.25	28 – 37
Candida krusei ATCC 6258	0.06 – 0.5	0.12 – 1.0	16 – 25
Candida albicans ATCC 90028	*	*	31 – 42

** No se han establecido los intervalos de control de calidad para esta combinación de cepa/agente antimicótico debido a sus extensas variaciones entre laboratorios durante los estudios iniciales de control de calidad.*

ATCC es marca registrada del American Type Culture Collection.

Experiencia Clínica

En esta sección el resultado clínico exitoso se define como respuesta completa o parcial.

Infecciones por *Aspergillus* – eficacia en pacientes con aspergilosis con pronóstico deficiente.

Voriconazol exhibe *in vitro* actividad fungicida contra esp. de Aspergillus. La eficacia y el beneficio relativo a supervivencia de voriconazol comparado con anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda se demostró en un estudio aleatorio, con carácter abierto y multicéntrico en 277 pacientes inmunocomprometidos tratados durante 12 semanas. Voriconazol fue administrado intravenosamente con una dosis de carga de 6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas seguido de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas por un mínimo de siete días. Posteriormente la terapia podía cambiarse a la formulación oral a una dosis de 200 mg cada 12 horas. La duración promedio de la terapia con voriconazol IV fue de 10 días (rango de 2 a 85 días). Después de la terapia con voriconazol IV, la duración promedio de la terapia con voriconazol vía oral (PO) fue de 76 días (rango de 2-232 días).

Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los signos, síntomas, anomalías radiográficas/broncoscópicas atribuibles presentes en la basal) en 53% de los pacientes medicados con voriconazol frente a 31% de los pacientes tratados con el comparador. El índice de supervivencia a los 84 días para voriconazol resultó significativamente más alto desde el punto de vista estadístico que el observado para el comparador, y se demostró un beneficio clínica y estadísticamente significativo a favor de voriconazol para tiempo transcurrido hasta presentarse el deceso del paciente y tiempo transcurrido hasta la suspensión del tratamiento debido a toxicidad.

El presente estudio confirmó hallazgos de un estudio anterior con diseño prospectivo en el cual se observó un resultado clínico positivo en sujetos con factores de riesgo para un pronóstico deficiente, incluyendo afección por injerto *versus* afección del huésped, y en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad de casi 100%).

Los estudios incluyeron aspergilosis cerebral, sinusal, pulmonar y diseminada en pacientes con trasplantes de médula ósea y órganos sólidos, enfermedades malignas hematológicas, cáncer y sida.

Infecciones graves invasivas por *Candida* – Eficacia en pacientes no neutropénicos

Se demostró la eficacia de voriconazol comparado con el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol en el tratamiento primario de la candidemia en un estudio comparativo con carácter abierto. Trescientos setenta (370) pacientes no neutropénicos con candidemia documentada (cultivo sanguíneo positivo y signos clínicos de infección) fueron incluidos en el estudio, de los cuales 248 fueron medicados con voriconazol. La población de pacientes se encontraba gravemente enferma; alrededor del 50% de los sujetos se encontraba en la unidad de terapia intensiva y el 40% estaba sometido a ventilación mecánica en la basal. La mediana de la duración del tratamiento se ubicó en 15 días en ambos grupos de tratamiento. Se observó una respuesta exitosa (resolución/mejoría en todos los signos y síntomas clínicos de infección, cultivos negativos para *Candida*, sitios infectados de tejido profundo negativos para *Candida*) en el 41% de los pacientes de ambos brazos de tratamiento 12 semanas después del Final de la Terapia (FDT).

En dicho análisis, los pacientes que no contaron con una valoración 12 semanas después de EOT se asignaron a fracaso. De acuerdo con un análisis secundario, el cual comparó los índices de respuesta en el punto temporal más reciente que resultara más pertinente para la evaluación del paciente (FDT, o 2, 6, o 12 semanas después de FDT), voriconazol y el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol exhibieron índices de respuesta de 65% y 71%, respectivamente.

Infecciones graves refractarias por *Candida*

El estudio comprendió 55 pacientes con infecciones sistémicas graves refractarias por *Candida* (incluidos candidemia, candidiasis diseminada y otras invasivas) en las cuales el tratamiento antimicótico previo, en especial con fluconazol, había resultado ineficaz. Se observó respuesta exitosa en 24 pacientes (15 respuestas completa, 9 parciales). En especies no *albicans* resistentes al fluconazol, se observó un desenlace exitoso en 3/3 infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y 6/8 infecciones por *C. glabrata* (5 respuestas completas, 1 parcial). Los datos de eficacia clínica fueron respaldados por datos limitados de susceptibilidad.

Otros patógenos micóticos graves raros

Se demostró que el voriconazol fue efectivo contra los siguientes patógenos micóticos raros:

Scedosporium spp.- Se observó una respuesta exitosa a la terapia con voriconazol en 16 de 28 pacientes (55%) con infección por *S. apiospermum* y en 2 de 7 pacientes (29%) con infección por *S. prolificans*. Además, se observó una respuesta exitosa en 1 de 3 pacientes con infecciones por organismos mixtos.

Fusarium spp.- 7 de 17 paciente (41%) se trataron con éxito con voriconazol. De éstos 7 pacientes, 3 tenían infección ocular, 1 sinusal y 3 diseminada. Cuatro pacientes adicionales con Fusariosis tenían una infección causada por varios organismos; dos de ellos tuvieron un desenlace exitoso.

La mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento con voriconazol para las infecciones raras arriba mencionadas fue intolerante o refractaria a la terapia antimicótica previa.

Profilaxis primaria de infecciones micóticas invasoras –Eficacia en pacientes sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) sin antecedentes de infección micótica invasora probada o probable (IFI, por sus siglas en inglés).

Se comparó a Voriconazol contra itraconazol en profilaxis primaria en un ensayo clínico comparativo, abierto, multicéntrico que incluyó receptores, adultos y adolescentes, de HSCT alogénico sin antecedentes de IFI probable o probada. El éxito fue definido como la capacidad de continuar con el fármaco de profilaxis durante 100 días posteriores al HSCT (sin interrumpir el fármaco por más de 14 días) y supervivencia sin IFI probada o probable a 180 días después del HSCT. El análisis por intención de tratar modificado (MITT, por sus siglas en inglés) incluyó 465 receptores de HSCT, con regímenes de acondicionamiento mieloablativo (58%) o de intensidad reducida (42%). La profilaxis con los fármacos del estudio se inició inmediatamente después del HSCT: 224 recibieron voriconazol y 241 recibieron itraconazol. La duración promedio de la profilaxis fue de 96 días para voriconazol y 68 días para el itraconazol en el grupo de población MITT.

El cuadro a continuación presenta las tasas de éxito y otros desenlaces secundarios:

Desenlaces del estudio	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferencia de proporciones e intervalo de confianza (IC) de 95%	Valor-P
Tasa de éxito en el día 180*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
Tasa de éxito en el día 100	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
Completó, al menos, 100 días con el fármaco profiláctico	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
Supervivencia al día 180	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
Desarrolló IFI	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390

probable o comprobada al día 180				
Desarrolló IFI probable o comprobada al día 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
Desarrolló IFI probable o comprobada mientras consumía el fármaco del estudio	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* Criterio de desenlace primario
** Diferencia de proporciones, IC de 95% y valores-p obtenidos tras el ajuste para la aleatorización

Profilaxis secundaria de IFI – Eficacia en receptores de HSCT con antecedentes de IFI probada o probable.

En un ensayo clínico abierto, no comparativo y multicéntrico se investigó voriconazol en profilaxis secundaria en adultos receptores de HSCT alogénico con antecedentes de IFI probada o probable. El criterio de valoración primario fue la tasa de casos con IFI probada o probable a un año posterior al HSCT. El grupo de la población MITT incluyó 40 pacientes con antecedentes de IFI, 31 de ellos con aspergilosis, 5 con candidiasis y 4 con otras IFI. La duración promedio de la profilaxis con el fármaco en estudio fue de 95.5 días en el grupo MITT.

Desarrollaron IFIs probadas o probables 7.5% (3/40) de los pacientes durante el primer año después al HSCT, incluyeron candidemia, una scedosporiosis (ambos casos, recaídas de las IFI previas), y un zigomicosis. La tasa de sobrevida a 180 días fue del 80.0% (32/40) y de 70.0% (28/40) a un año.

Duración del tratamiento

El voriconazol oral permite flexibilidad para la atención del paciente y la posibilidad de tratamiento prolongado cuando está indicado. En los estudios clínicos, 714 pacientes recibieron terapia con voriconazol durante más de 12 semanas, y 155 sujetos recibieron voriconazol durante más de 6 meses.

Estudios clínicos en niños

Cincuenta y tres pacientes pediátricos con edades de 2 hasta 18 años fueron tratados con voriconazol en dos estudios clínicos prospectivos, abiertos, no comparativos y multicéntricos. Un estudio abarcó 31 pacientes con aspergilosis invasiva (AI) posible, comprobada o probable, de los cuales 14 presentaron AI comprobada o probable y se incluyeron en los análisis de eficacia de IDTm. El segundo estudio abarcó 22 pacientes con candidiasis invasivas, entre ellas, candidemia (ICC) y candidiasis esofágica (CE), que requirieron tratamiento primario o de rescate, de los cuales 17 se incluyeron en los análisis de eficacia de IDTm. Del total de los 31 pacientes que participaron del análisis de IDTm, 14 tenían de 2 a 12 años de edad (5 pacientes con AI y 9 con ICC o CE) y 17 tenían de 12 a 18 años de edad (9 pacientes con AI y 8 con ICC y CE). Las tasas generales de respuesta global fueron del 64.3% (9/14) a las 6 semanas en los pacientes con AI, 85.7% (6/7) al final del tratamiento en los pacientes con ICC y 70% (7/10) al final del tratamiento en los pacientes con CE. En los sujetos con AI, la tasa de éxito fue del 40% (2/5) en los pacientes de 2 a 12 años de edad y 77.8% (7/9) en los pacientes de 12 a <18 años de edad.

Estudios clínicos que examinaron el intervalo QT

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, aleatorizado, de dosis única, de diseño cruzado, para evaluar el efecto sobre el intervalo QT en voluntarios sanos con tres dosis orales de voriconazol y ketoconazol. La media de los incrementos máximos del QTc ajustados por placebo desde el valor inicial después de 800, 1200 y 1600 mg de voriconazol fueron de 5.1, 4.8, y 8.2 mseg, respectivamente y 7.0 mseg para el ketoconazol 800 mg. Ninguno de los sujetos de los grupos tuvo un aumento del QTc de ≥ 60 mseg desde el valor inicial. Ningún sujeto experimentó un intervalo que excediera el umbral clínica y potencialmente relevante de 500 mseg.

6. CONTRAINDICACIONES

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

La administración concomitante de los sustratos CYP3A4, terfenadina, astemizol, ciprasida, pimozida, quinidina o ivabradina con voriconazol, está contraindicada ya que el incremento en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, pueden llevar a la prolongación del intervalo QTc y casos poco probables de Torsade de Pointes (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

La administración concomitante de voriconazol y sirolimus está contraindicada, en virtud de que se ha demostrado que voriconazol incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de sirolimus en sujetos sanos (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

La administración concomitante de voriconazol con rifabutina, rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (*p. ej.*, fenobarbital) y la hierba de San Juan está contraindicada en virtud de que existe la probabilidad de que dichos productos medicinales reduzcan de manera significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg QD o mayores está contraindicada porque efavirenz, a estas dosis, disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas del voriconazol en sujetos saludables. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género; para dosis más bajas ver sección Precauciones generales).

La administración concomitante de voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y más dos veces al día) está contraindicada debido a que, a dicha dosis, ritonavir reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol en sujetos sanos (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género, para dosis más bajas, ver sección Precauciones Generales).

La administración concomitante de alcaloides del cornezuelo de centeno (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos de CYP3A4, está contraindicada en virtud de que el incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos productos medicinales puede provocar ergotismo (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

La administración concomitante de voriconazol con naloxegol está contraindicada ya que el voriconazol puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol, lo que puede precipitar los síntomas de abstinencia del opioide (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

La administración concomitante de voriconazol con tolvaptán está contraindicada ya que voriconazol puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

La administración concomitante de voriconazol con venetoclax al inicio y durante la fase de titulación de la dosis de venetoclax está contraindicada, ya que es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de venetoclax y aumente el riesgo de síndrome de lisis tumoral (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

La administración concomitante de voriconazol con lurasidona está contraindicada, ya que puede provocar aumentos significativos en la exposición a la lurasidona y el potencial de reacciones adversas serias (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

7. PRECAUCIONES GENERALES

Hipersensibilidad: Es preciso tener precaución al prescribir voriconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Eventos adversos cardiacos: Algunos azoles, incluyendo el voriconazol, han sido asociados con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante el desarrollo clínico y la vigilancia poscomercialización se han presentado algunos pocos casos de *torsades de pointes* en pacientes que toman voriconazol. Estos casos involucraron a pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo que pueden prestarse a confusión, como antecedentes de quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatía, hipocalemia y medicaciones concomitantes que pueden haber contribuido. Deberá administrarse con precaución el voriconazol a pacientes aquejados de estas afecciones potencialmente proarrítmicas, tales como:

- Prolongación del segmento QT congénita o adquirida.
- Cardiomiopatía, particularmente cuando existe insuficiencia cardíaca.
- Bradicardia sinusal.
- Arritmias sintomáticas existentes.
- Uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Deberán monitorizarse y, de ser necesario, corregirse las alteraciones electrolíticas tales como hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia antes de iniciar la terapia con voriconazol o durante ella (ver sección Dosis y vía de administración).

Se ha realizado un estudio en voluntarios sanos examinando el efecto sobre el intervalo QT de dosis únicas de voriconazol de hasta 4 veces la dosis diaria usual. Ninguno de los sujetos de ninguno de los grupos tuvo prolongación del QTc ≥ 60 mseg desde el valor basal. Ningún sujeto experimentó un intervalo que superase el umbral clínico y potencialmente relevante de 500 mseg (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia – Propiedades Farmacodinámicas).

Toxicidad hepática: En los estudios clínicos se han presentado casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, incluyendo fatalidades). Se observaron casos de reacciones hepáticas primordialmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes graves (predominantemente neoplasias malignas hematológicas). Se han observado reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, entre pacientes sin otros factores de riesgo identificables. La disfunción hepática habitualmente ha sido reversible al suspender la terapia.

Monitoreo de la función hepática: Los pacientes que reciban voriconazol deben ser monitoreados de cerca en busca de toxicidad hepática. El manejo clínico deberá incluir pruebas de función hepática (específicamente de AST y ALT) al inicio del tratamiento con voriconazol y, por lo menos, semanalmente durante el primer mes del tratamiento. Si se continuara con el tratamiento, la frecuencia de monitoreo se puede reducir a una vez por mes si no existieran cambios en las pruebas de la función hepática.

Si las pruebas de la función hepática resultaran evidentemente elevadas, se deberá interrumpir la administración de voriconazol; a menos que por opinión médica del riesgo-beneficio del

tratamiento para el paciente justifique la continuación de su uso (ver sección Dosis y vía de administración).

Eventos adversos visuales: Ha habido informes poscomercialización de eventos adversos visuales prolongados, incluyendo neuritis óptica y papiledema. Estos eventos se produjeron principalmente en pacientes gravemente enfermos que habían estado en condiciones subyacentes y/o tomando concomitantemente medicamentos que pudieran haber causado o contribuido a éstos (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Eventos adversos renales: Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos sometidos a tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes sometidos a tratamiento con voriconazol estén recibiendo concomitantemente medicamentos nefrotóxicos y que padezcan condiciones concurrentes que pudieran ocasionar descenso de la función renal.

Monitoreo de la función renal: Será preciso monitorear a los pacientes por el desarrollo de función renal anormal. Ello deberá incluir valoración de laboratorio, particularmente la creatinina sérica. (Ver sección Dosis y Vía de Administración).

Monitoreo de la función pancreática: Será preciso monitorear a los adultos y niños con factores de riesgo de pancreatitis aguda (*p. ej.*, quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas [HSCT]), por el desarrollo de pancreatitis durante el tratamiento con voriconazol.

Reacciones adversas dermatológicas: Durante el tratamiento con voriconazol, los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas adversas severas (SCAR), entre ellas, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales (Ver sección Reacciones secundarias y adversas). En el caso de que un paciente desarrolle una reacción cutánea adversa severa, será preciso suspender la administración de voriconazol.

Además, voriconazol se ha asociado con reacción cutánea de fotosensibilidad. Se recomienda que los pacientes, incluidos los niños, eviten la exposición a la luz solar directa durante el tratamiento con voriconazol y que utilicen medidas tales como ropa de protección y bloqueador solar con factor de protección solar (FPS) elevado.

Eventos adversos suprarrenales:

Se han informado casos reversibles de insuficiencia suprarrenal en pacientes que recibieron azoles, incluido el voriconazol. Se ha informado insuficiencia suprarrenal en pacientes que recibieron azoles con o sin corticosteroides concomitantes. En pacientes que recibieron azoles sin corticosteroides, la insuficiencia suprarrenal está relacionada con la inhibición directa de la esteroidogénesis por parte de los azoles. En pacientes que toman corticosteroides, la inhibición de su metabolismo por parte del CYP3A4, relacionada con el voriconazol puede llevar a un exceso de corticosteroides y a la supresión suprarrenal (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). También se ha informado síndrome de Cushing con y sin insuficiencia suprarrenal subsecuente en pacientes que han recibido voriconazol en conjunto con corticosteroides.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes tratados a largo plazo con voriconazol y corticosteroides (incluidos los corticosteroides inhalados como budesonida) para detectar una posible disfunción de la corteza suprarrenal tanto durante el tratamiento como cuando se suspende la administración de voriconazol (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas del síndrome de Cushing o de insuficiencia suprarrenal.

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

Carcinoma de células escamosas de la piel (SCC, por sus siglas en inglés): se han informado casos de carcinoma de células escamosas de la piel (incluyendo SCC cutáneo *in situ*, o enfermedad de Bowen) y melanoma en pacientes con reacciones cutáneas de fotosensibilidad y factores de riesgo adicionales, durante el tratamiento a largo plazo. Si ocurrieran reacciones fototóxicas, se deberá buscar un consejo multidisciplinario y se deberá enviar al paciente a un dermatólogo. Se deberá considerar la interrupción del tratamiento con voriconazol. Si se continúa la administración de voriconazol a pesar de la incidencia de lesiones relacionadas con la fototoxicidad, se deberá realizar evaluaciones dermatológicas sistemáticas y regulares, para permitir la detección temprana y el manejo de lesiones premalignas.

En el caso de que un paciente desarrolle una lesión cutánea consistente con lesiones cutáneas premalignas, carcinoma de células epidermoides o melanoma, será preciso considerar la suspensión de voriconazol.

Periostitis no infecciosa: Se ha reportado periostitis en pacientes sometidos a trasplante durante la terapia con voriconazol a largo plazo. Si un paciente desarrolla dolor esquelético y hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, voriconazol debe ser descontinuado.

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y efectividad en niños menores de dos años de edad (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia – Propiedades farmacodinámicas). El voriconazol está indicado en niños mayores de dos años de edad. Se observó una mayor frecuencia del aumento de las enzimas hepáticas en la población pediátrica (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe vigilar la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede ser limitada en niños de 2 a 12 años con mala absorción y peso corporal muy bajo para la edad. En ese caso, se recomienda la administración intravenosa del voriconazol.

La frecuencia de reacciones fototóxicas es mayor en la población pediátrica. Debido a que se ha informado sobre la evolución hacia SCC de la piel, deberán tomarse medidas estrictas para fotoprotección en esta población de pacientes. En el caso de los niños que presenten lesiones de fotoenvejecimiento tales como efélides o lentigos, se recomienda evitar exposición a la luz solar y realizar seguimiento dermatológico, incluso después de la interrupción del tratamiento.

Everolimus (sustrato CYP3A4, sustrato P-gp): La coadministración de voriconazol con everolimus no se recomienda porque se espera que voriconazol aumente considerablemente las concentraciones de everolimus. En la actualidad no existe suficiente información para emitir recomendaciones sobre la dosificación en esta situación (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Fluconazol (inhibidor CYP3A4, CYP2C9, y CYP2C19)**:** La coadministración de voriconazol oral y fluconazol oral resultó en un aumento considerable en la C_{max} y ABC_T de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido la menor dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol que eliminaría este efecto. Se recomienda monitorear los eventos adversos asociados con voriconazol si voriconazol es usado en secuencia después de fluconazol (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Efavirenz (inductor de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4): Cuando voriconazol es coadministrado con efavirenz la dosis de voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la de efavirenz debe disminuirse a 300 mg cada 24 horas (Ver secciones Dosis y vía de administración, Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género).

Glasdegib (sustrato de CYP3A4): Se espera que la coadministración de voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de glasdegib y aumente el riesgo de prolongación del QTc (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda un monitoreo con ECG frecuente.

Inhibidores de la tirosina cinasa (sustrato de CYP3A4): Se espera que la administración concomitante de voriconazol con inhibidores de la tirosina cinasa metabolizados por CYP3A4 aumente las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la tirosina cinasa y el riesgo de reacciones adversas. Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda una reducción de la dosis del inhibidor de la tirosina cinasa y una estrecha vigilancia clínica (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Fenitoína (sustrato de CYP2C9 y potente inductor de CYP450): Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los niveles de fenitoína cuando fenitoína es coadministrado con voriconazol. El uso concomitante de voriconazol y fenitoína debe ser evitado a menos que el beneficio exceda el riesgo (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Ritonavir (potente inductor de CYP450, sustrato e inhibidor de CYP3A4)**:** La coadministración de voriconazol y una dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día) debe ser evitada a menos que una evaluación beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol. (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género, para dosis mayores vea la sección Contraindicaciones).

Metadona (sustrato de CYP3A4): Las concentraciones plasmáticas elevadas de la metadona se han asociado con toxicidad incluida la prolongación del QT. Se recomienda la vigilancia frecuente de eventos adversos y toxicidad relacionada con la metadona durante la administración concomitante. Se puede necesitar reducir la dosis de metadona (Ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Opiáceos de acción corta (sustrato de CYP3A4): Se deberá considerar la reducción de la dosis de alfentanil, fentanilo y otros opiáceos de acción corta con estructura similar a la de alfentanil y metabolizados por CYP3A4 (*p ej.*, sufentanil, fentanilo) cuando se administren concomitantemente con voriconazol (Ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género). Tomando en consideración que la vida media de alfentanil se prolonga cuando veces cuando el mencionado agente se administra concomitantemente con voriconazol y en un estudio publicado independiente, el uso concomitante de voriconazol con fentanilo resultó en un aumento en la $ABC_{0-\infty}$ promedio de fentanilo por 1.4 veces, pudiera ser necesario realizar un monitoreo frecuente por eventos adversos asociados con los opiáceos (incluyendo un periodo más prolongado de monitoreo respiratorio).

Opiáceos de acción prolongada (sustrato de CYP3A4): Será preciso considerar la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (*p. ej.*, hidrocodona) cuando se administren concomitantemente con voriconazol. Puede ser que se necesite realizar un monitoreo frecuente por eventos adversos asociados con los opiáceos (Ver Sección Interacciones medicamentosas y de otro género)

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias
Voriconazol puede ocasionar cambios transitorios y reversibles en la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/agudizada, y/o fotofobia. Los pacientes deberán evitar las tareas potencialmente riesgosas, entre ellas conducir vehículos u operar maquinaria, mientras estén experimentando dichos síntomas. Los pacientes no deberán conducir por la noche mientras estén tomando voriconazol.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

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

En estudios con animales se ha demostrado la toxicidad reproductiva en dosis altas (ver sección Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre Fertilidad). El riesgo potencial en seres humanos es desconocido.

No se deberá usar voriconazol durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre claramente supere el riesgo potencial para el feto.

Mujeres con posibilidad de concebir

Las mujeres con posibilidad de concebir deberán siempre usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento.

Lactancia

No se ha investigado la excreción del voriconazol en la leche materna. Al iniciar el tratamiento con voriconazol se deberá cesar la lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se sustenta en una base de datos integrada sobre seguridad de más de 2,000 sujetos (1,603 pacientes adultos en estudios terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, la cual contiene pacientes con neoplasias malignas hematológicas, pacientes infectados con VIH con candidiasis esofágica e infecciones micóticas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.
Además, la seguridad de voriconazol se investigó en 279 pacientes (270 adultos) que fueron tratados con voriconazol en estudios de profilaxis. El perfil de eventos adversos en estos estudios de profilaxis fue similar al perfil de seguridad establecido a partir de 2000 individuos incluidos en ensayos clínicos de voriconazol.

La tabla que se presenta a continuación incluye todas las reacciones adversas observadas en 1873 pacientes en estudios terapéuticos combinados (1603) y preventivos (270). Los eventos adversos reportados con más frecuencia fueron trastornos visuales, prueba de función hepática anormal, pirexia, exantema, vómito, náusea, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal. Los eventos adversos en general fueron leves a moderados. No se observaron diferencias clínicamente significativas cuando los datos sobre seguridad se analizaron por edad, raza o género.

Tabla de reacciones adversas al medicamento en adultos según los estudios terapéuticos y preventivos

Clasificación de órganos y sistemas según MedDRA	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	colitis pseudomembranosa, sinusitis
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	carcinoma de células escamosas (incluyendo SCC cutáneo *in situ* o enfermedad de Bowen)[*,g]
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	coagulación intravascular diseminada, anemia aplásica, agranulocitosis[a], pancitopenia, trombocitopenia[b], leucopenia, anemia, linfadenopatía, eosinofilia
Trastornos del sistema inmune	reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia[*], edema periférico
Trastornos psiquiátricos	depresión, alucinaciones, ansiedad, insomnio, agitación, confusión
Trastornos del sistema nervioso	encefalopatía hepática, edema cerebral, encefalopatía[c], síncope, trastorno extrapiramidal[d], temblor, hipertonía[e], síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica, ataxia, parestesia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, somnolencia, mareos, cefalea
Trastornos de los ojos	atrofia óptica, trastorno del nervio óptico[f], papiledema[g], hemorragia retiniana, crisis oculógira, opacidad de la córnea, trastorno visual[h], diplopía, escleritis, blefaritis
Trastornos del oído y el laberinto	hipoacusia, vértigo, tinnitus
Trastornos cardíacos	torsades de pointes, fibrilación ventricular, extrasístoles

	ventriculares, taquicardia ventricular, electrocardiograma QT prolongado, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de la rama del fascículo, ritmo nodal, arritmia supraventricular, taquicardia, taquicardia supraventricular, bradicardia
Trastornos vasculares	tromboflebitis, hipotensión, flebitis, linfangitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	peritonitis, pancreatitis, inflamación de la lengua, diarrea, vómitos, duodenitis, queilitis, gastroenteritis, dispepsia, dolor abdominal, glositis, estreñimiento, gingivitis, náuseas
Trastornos hepatobiliares	insuficiencia hepática, ictericia, ictericia colestática, hepatitis[i], hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis, prueba de la función hepática anormal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	necrólisis epidérmica tóxica[g], síndrome de Stevens-Johnson[g], reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos*[,g], angioedema, pseudoporfiria, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, psoriasis, lupus eritematoso cutáneo*, erupción medicamentosa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, exantema maculopapular, urticaria, erupción, eccema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	dolor de espalda, artritis
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis, hematuria
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	dolor torácico, edema facial[j], reacción en el sitio de la infusión, enfermedad parecida a la influenza, astenia, escalofríos, pirexia
Investigaciones	aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento del colesterol en sangre

*ADR identificado después de la comercialización
a Incluye neutropenia febril y neutropenia.
b Incluye púrpura trombocitopénica inmune.
c Incluye encefalopatía hipóxica isquémica y encefalopatía metabólica.
d Incluye acatisia y Parkinson.
e Incluye rigidez del cuello y tetania.
f La neuritis óptica prolongada se informó después de la comercialización. Ver la Sección Precauciones Generales.
g Ver la Sección Precauciones Generales.
h Ver el párrafo “Deterioros visuales” de la Sección Reacciones Secundarias y adversas.
i Incluye lesión hepática inducida por el medicamento, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad.
j Incluye edema periorbital, edema labial y edema bucal.

Deterioros visuales

En los estudios clínicos, los deterioros visuales (entre ellos, visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia. daltonismo, cianopsia, trastorno del ojo, visión con halo, nictalopía, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, cuerpos flotantes y xantopsia) con voriconazol fueron muy comunes.

Los trastornos visuales son transitorios y completamente reversibles, ya que la mayoría se resuelve espontáneamente en 60 minutos. Hay evidencia de atenuación con las dosis repetidas de voriconazol. El deterioro visual suele ser leve, rara vez obliga a la suspensión del medicamento y no se ha asociado con secuelas de largo plazo. Los deterioros visuales se pueden asociar con niveles plasmáticos elevados y/o la dosis

Se han recibido reportes posteriores a la comercialización de eventos adversos visuales prolongados (Ver sección Precauciones Generales).

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el sitio de la acción se encuentre dentro de la retina.

En un estudio de voluntarios sanos en el cual se investigó el impacto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol ocasionó un descenso en la amplitud de la forma de las ondas en el electrorretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Los cambios en el ERG no progresaron a lo largo de 29 días de administración y fueron completamente reversibles al suspenderse la administración de voriconazol.

Se evaluó el efecto a largo plazo de voriconazol (mediana 169 días; rango 5-353 días) sobre la función visual en sujetos con paracoccidioidomicosis. Voriconazol no exhibió ningún efecto clínicamente relevante sobre la función visual según se evaluó a través de pruebas de agudeza visual, campos visuales, visión del color y sensibilidad ante el contraste. No se percibieron signos de toxicidad retiniana. 17/35 sujetos medicados con voriconazol experimentaron eventos adversos visuales. Dichos eventos no ocasionaron la suspensión de la terapia, por lo general fueron leves, se presentaron durante la primera semana de la terapia y se resolvieron durante la terapia continua con voriconazol.

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en los pacientes tratados con voriconazol en los estudios clínicos, pero estos pacientes tenían enfermedades subyacentes graves y estaban recibiendo múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron leves a moderadas. Los pacientes han sufrido reacciones cutáneas adversas severas (SCAR), incluidos síndrome de Stevens-Johnson (infrecuente), necrólisis epidérmica tóxica (rara), reacción a medicamentos con eosinofilia y sistémicos (DRESS), informada en la poscomercialización (desconocida) y eritema multiforme (rara) durante el tratamiento con voriconazol (ver sección Precauciones generales).

Si un paciente presenta una erupción cutánea debe ser sometido a estrecha vigilancia y suspender el voriconazol si las lesiones avanzan. Los pacientes que reciben terapia a largo plazo con voriconazol han presentado reacciones de fotosensibilidad (Ver sección Precauciones Generales).

También se informaron reacciones dermatológicas adversas potencialmente relacionadas con la fototoxicidad (pseudoporfiria, queilitis y lupus eritematoso cutáneo) con voriconazol. Se recomienda evitar la exposición al sol y utilizar protección solar a todos los pacientes. Si hay presencia de fototoxicidad, se debe considerar interrumpir el tratamiento con voriconazol y realizar una evaluación dermatológica (ver sección Precauciones Generales).

Pruebas de función hepática

La incidencia general de aumentos de las transaminasas >3 x ULN (no implica necesariamente un evento adverso) en el programa clínico de voriconazol se ubicó en 18.0% (319/1768) en adultos y en 25.8% (73/283) en sujetos pediátricos tratados con voriconazol para uso terapéutico y preventivo combinados. Las anomalías de las pruebas de función hepática pueden asociarse con niveles plasmáticos y/o dosis más altas. La mayoría de las pruebas de función hepática anormales se resuelven durante el tratamiento sin ajustar la dosis o después de ajustar la dosis, incluyendo la suspensión de la terapia.

Voriconazol se ha asociado con casos de toxicidad hepática grave con otras condiciones subyacentes graves. Ello incluye casos de ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática que han provocado la muerte.

Uso pediátrico

Se investigó la seguridad de voriconazol en 288 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad (169) y de 12 a <18 años de edad (119) que recibieron voriconazol para uso profiláctico en estudios farmacocinéticos (183) y en programas de uso terapéutico (105). El perfil de eventos

adversos de los 288 pacientes pediátricos resultó similar al observado en adultos. Se observó una frecuencia mayor de incremento de las enzimas hepáticas como evento adverso (14.2% de las transaminasas elevadas en los pacientes pediátricos en comparación con el 5.3% en los pacientes adultos) en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos, Se investigó la seguridad de voriconazol en otros pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad, quienes se observaron en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de eventos adversos en estos pacientes pediátricos fue similar al que se observó en los adultos.

Los datos posteriores a la comercialización sugieren que pudiera haber más casos de reacciones cutáneas en la población pediátrica en comparación con los adultos.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han recibido reportes posteriores a la comercialización de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la administración de voriconazol después de su aprobación. Ya que tales reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confianza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Esquelético: se han informado fluorosis y periostitis durante el tratamiento con voriconazol a largo plazo

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Voriconazol es metabolizado por las enzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9, y CYP3A4 e inhibe su actividad. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir las concentraciones de voriconazol en el plasma, respectivamente y existe el potencial de que voriconazol aumente las concentraciones en el plasma de sustancias metabolizadas por estas isoenzimas de CYP450, en particular para las sustancias metabolizadas por CYP3A4, ya que el voriconazol es un fuerte inhibidor de CYP3A4, aunque el aumento en el ABC depende del sustrato (consulte la siguiente tabla de interacciones).

A menos que se especifique otra cosa, se han realizado estudios de interacción del medicamento en hombres adultos sanos usando dosis múltiples en estado estable con voriconazol oral a 200 mg dos veces al día (BID). Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Voriconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT. Cuando además existe el potencial de que voriconazol aumente las concentraciones en el plasma de sustancias metabolizadas por isoenzimas de CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida e ivabradina) la coadministración está contraindicada (Ver abajo y la Sección contraindicaciones).

Tabla de interacción
Las interacciones entre voriconazol y otros productos medicinales aparecen en la tabla siguiente (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 de cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la proporción media geométrica que se encuentra dentro (↔), debajo (↓) o arriba (↑) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción de dos vías. ABC_{τ}, ABC_{t} y $ABC_{0-\infty}$ representan el área bajo la curva sobre un intervalo de dosificación, desde el momento cero al momento de una medición detectable y desde el momento cero al infinito, respectivamente.

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

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina e ivabradina *[sustratos de CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, las mayores concentraciones en el plasma de estos productos medicinales pueden resultar en prolongación del QTc y ocurrencias raras de *torsades de pointes*.	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (incluyendo, pero no limitado a: fenobarbital, mefobarbital) *[potentes inductores de CYP450]*	Aunque no se ha estudiado, carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada tienden a disminuir considerablemente las concentraciones de voriconazol en el plasma.	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) *[inductor de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4]* Efavirenz 400 mg QD, coadministrado con voriconazol 200 mg BID Efavirenz 300 mg QD, coadministrado con voriconazol 400 mg BID*	C_{max} de Efavirenz ↑ 38% ABCτ de Efavirenz ↑ 44% C_{max} de Voriconazol ↓ 61% ABCτ de Voriconazol ↓ 77% Comparado con efavirenz a 600 mg QD, C_{max} de Efavirenz ↔ ABCτ de Efavirenz ↑ 17% Comparado con voriconazol 200 mg BID, C_{max} de Voriconazol ↑ 23% ABCτ de Voriconazol ↓ 7%	La administración de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg QD o más está **Contraindicada** (Ver sección Contraindicaciones). Voriconazol puede ser coadministrado con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol es aumentada a 400 mg BID y la dosis de efavirenz es disminuida a 300 mg QD. Cuando el tratamiento con voriconazol es suspendido, la dosis inicial de efavirenz debe ser restaurada (Ver sección Dosis y vía de administración).
Alcaloides del cornezuelo de centeno (incluyendo, pero no limitado a: ergotamina y dihidroergotamina) *[sustratos de CYP3A4]*	Aunque no ha sido estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de alcaloides del cornezuelo de centeno y resultar en ergotismo.	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Lurasidona *[sustrato de CYP3A4]*	Aunque no ha sido estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de lurasidona	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Naloxegol *[sustrato de CYP3A4]*	Aunque no ha sido estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Rifabutina *[potente inductor de CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministrado con voriconazol a 400 mg BID)*	 C_{max} de Voriconazol ↓ 69% ABCτ de Voriconazol ↓ 78% C_{max} de Rifabutina ↑ 195% ABCτ de Rifabutina ↑ 331% Comparado con voriconazol a 200 mg BID, C_{max} de Voriconazol ↑ 104% ABCτ de Voriconazol ↑ 87%	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Rifampicina (600 mg QD) *[potente inductor de CYP450]*	C_{max} de Voriconazol ↓ 93% ABCτ de Voriconazol ↓ 96%	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Ritonavir (inhibidor de proteasa) *[potente inductor de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4]* Dosis alta (400 mg BID) Dosis baja (100 mg BID)*	 C_{max} y ABCτ de Ritonavir ↔ C_{max} de Voriconazol ↓ 66% ABCτ de Voriconazol ↓ 82% C_{max} de Ritonavir ↓ 25% ABCτ de Ritonavir ↓13% C_{max} de Voriconazol ↓ 24% ABCτ de Voriconazol ↓ 39%	 La administración concomitante de voriconazol con altas dosis de ritonavir (400 mg y dosis más altas BID) está **Contraindicada** (Ver sección Contraindicaciones). La administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg BID) debe evitarse, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
Hypericum perforatum (Hierba de San Juan) *[inductor de CYP450; inductor de P-gp]* 300 mg TID (coadministrado con voriconazol a 400 mg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ de Voriconazol ↓ 59%	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Tolvaptán *[Sustrato de CYP3A]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán.	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Venetoclax *[sustrato CYP3A]*	Aunque no se estudió, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de venetoclax.	Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol al inicio y durante la fase de titulación de dosis de venetoclax (ver sección Contraindicaciones). Se requiere una reducción de la dosis de venetoclax como se indica en la información para prescribir de venetoclax durante la dosificación diaria constante; se recomienda un estrecho seguimiento para detectar signos de toxicidad.

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Fluconazol (200 mg QD) *[CYP2C9, CYP2C19 e inhibidor de CYP3A4]*	C_{max} de Voriconazol ↑ 57% ABCτ de Voriconazol ↑ 79% C_{max} de Fluconazol ND ABCτ de Fluconazol ND	La menor dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol que eliminaría este efecto no ha sido establecida. Se recomienda el monitoreo de los eventos adversos asociados con voriconazol si voriconazol es usado en secuencia después de fluconazol.
Fenitoína *[sustrato de CYP2C9 y potente inductor de CYP450]* 300 mg QD	C_{max} de Voriconazol ↓ 49% ABCτ de Voriconazol ↓ 69%	El uso concomitante de voriconazol con fenitoína debe ser evitado a menos que el beneficio exceda el riesgo. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los niveles de fenitoína en el plasma.
300 mg QD (coadministrado con voriconazol a 400 mg BID)*	C_{max} de Fenitoína ↑ 67% ABCτ de Fenitoína ↑ 81% Comparado con voriconazol a 200 mg BID, C_{max} de Voriconazol ↑ 34% ABCτ de Voriconazol ↑ 39%	Fenitoína puede ser administrado concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol es aumentada a 5 mg/kg IV BID o de 200 mg a 400 mg vía oral BID, (100 mg a 200 mg vía oral BID en pacientes de menos de 40 kg) (ver sección Dosis y vía de administración).
Letermovir *[Inductor CYP2C9 y CYP2C19]*	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol ABC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con letermovir, monitoree por pérdida de efectividad de voriconazol.
Lemborexant *[sustrato CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de lemborexant.	Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y lemborexant.
Glasdegib *[Sustrato CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de glasdegib y aumente el riesgo de prolongación del QTc.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda un monitoreo con ECG frecuente.
Inhibidores de la tirosina cinasa (incluyendo, pero no limitado a: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) *[Sustratos de CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la tirosina cinasa metabolizados por CYP3A4.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda la reducción de la dosis del inhibidor de la tirosina cinasa y una estrecha vigilancia clínica.

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Anticoagulantes		
Warfarina (dosis única de 30 mg, coadministrada con 300 mg BID voriconazol) *[sustrato de CYP2C9]*	El aumento máximo en el tiempo de protrombina fue aproximadamente del doble	Se recomienda el monitoreo cercano del tiempo de protrombina u otras pruebas de anticoagulación adecuadas y la dosis de los anticoagulantes debe ajustarse según corresponda.
Otras cumarinas orales (incluyendo, pero no limitado a: fenprocumón, acenocumarol) *[sustratos de CYP2C9 y CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar las concentraciones en el plasma de cumarinas lo cual puede causar un aumento en el tiempo de protrombina.	
Ivacaftor [*sustrato de CYP3A4*]	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones plasmáticas de ivacaftor y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.	Se recomienda la reducción de la dosis de ivacaftor.
Eszopiclona *[Sustrato CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas y el efecto sedante de la eszopiclona.	Se recomienda la reducción de la dosis de eszopiclona.
Benzodiacepinas *[sustratos de CYP3A4]*	En un estudio independiente publicado, el $ABC_{0-\infty}$ de Midazolam ↑ 3.7 veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de benzodiacepinas.
Midazolam (dosis única 0.05 mg/kg IV)	En un estudio independiente publicado, la $C_{máx}$ de Midazolam ↑ 3.8 veces	
Midazolam (7.5 mg dosis única oral)	$ABC_{0-\infty}$ de Midazolam ↑ 10.3 veces	
Otras benzodiacepinas (p. ej., triazolam, alprazolam)	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente las concentraciones en el plasma de otras benzodiacepinas que son metabolizadas por CYP3A4 y resultan en un efecto sedante prolongado.	
Inmunosupresores *[sustratos de CYP3A4]*		
Sirolimus (2 mg, dosis única)	En un estudio independiente publicado, la C_{max} de Sirolimus ↑ 6.6-veces $ABC_{0-\infty}$ de Sirolimus ↑ 11 veces	La coadministración de voriconazol con sirolimus está **Contraindicada** (ver sección Contraindicaciones).
Everolimus [también sustrato de P-gp]	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus	No se recomienda la coadministración de voriconazol con everolimus, ya que se espera que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Ciclosporina (En receptores de trasplante renal estable que reciben terapia crónica con ciclosporina)	C_{max} de Ciclosporina ↑ 13% ABCτ de Ciclosporina ↑ 70%	(ver sección Precauciones generales) Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están recibiendo ciclosporina, se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorear cuidadosamente el nivel de ciclosporina. Los mayores niveles de ciclosporina han sido asociados con nefrotoxicidad. Cuando voriconazol es descontinuado, los niveles de ciclosporina deben ser monitoreados cuidadosamente y la dosis debe aumentarse según corresponda.
Tacrolimus (0.1 mg/kg, única dosis)	C_{max} de Tacrolimus ↑ 117% ABC_t de Tacrolimus ↑ 221%	Cuando se inicie voriconazol en pacientes que ya reciben tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorear el nivel de tacrolimus cuidadosamente. Los mayores niveles de tacrolimus han sido asociados con nefrotoxicidad. Cuando voriconazol es descontinuado, los niveles de tacrolimus deben ser monitoreados cuidadosamente y la dosis debe aumentarse según corresponda.
Opiáceos de acción prolongada *[sustratos de CYP3A4]* Oxicodona (10 mg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, C_{max} de Oxicodona ↑ 1.7-veces $ABC_{0-\infty}$ de Oxicodona ↑ 3.6-veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (ejemplo: hidrocodona). Puede ser necesario monitorear frecuentemente los eventos adversos asociados con el opiáceo.
Metadona (32-100 mg QD) *[sustrato de CYP3A4]*	C_{max} de R-metadona (activa) ↑ 31% ABCτ de R-metadona (activa) ↑ 47% C_{max} de S-metadona ↑ 65% ABCτ de S-metadona ↑ 103%	Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y la toxicidad relacionados con metadona, incluyendo prolongación del QT. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Fármacos Antiinflamatorios No esteroideas (AINEs) *[sustratos de CYP2C9]* Ibuprofeno (400 mg, única dosis) Diclofenaco (50 mg, única dosis)	C_{max} de S-Ibuprofeno ↑ 20% $ABC_{0-\infty}$ de S-Ibuprofeno ↑ 100% C_{max} de Diclofenaco ↑ 114% $ABC_{0-\infty}$ de Diclofenaco ↑ 78%	Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y toxicidad relacionados con AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis de los AINEs.
Omeprazol (40 mg QD)* *[inhibidor de CYP2C19; sustrato de CYP2C19 y CYP3A4]*	C_{max} de Omeprazol ↑ 116% ABC_{τ} de Omeprazol ↑ 280% C_{max} de Voriconazol ↑ 15% ABC_{τ} de Voriconazol ↑ 41% Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos de CYP2C19 también pueden ser inhibidos por voriconazol y esto puede causar un aumento en las concentraciones del plasma de estos productos medicinales.	No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya reciben Omeprazol a dosis de 40 mg o más, se recomienda reducir la dosis de omeprazol a la mitad.
Anticonceptivos orales* *[sustrato de CYP3A4; inhibidor de CYP2C19]* Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	C_{max} de Etinilestradiol ↑ 36% ABC_{τ} de Etinilestradiol ↑ 61% C_{max} de Noretisterona ↑ 15% ABC_{τ} de Noretisterona ↑ 53% C_{max} de Voriconazol ↑ 14% ABC_{τ} de Voriconazol ↑ 46%	Se recomienda el monitoreo de los eventos adversos relacionados con anticonceptivos orales, además de los asociados a voriconazol.
Opiáceos de Acción Breve *[sustratos de CYP3A4]* Alfentanilo (20 µg/kg única dosis, con naloxona concomitante) Fentanilo (5 µg/kg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ de Alfentanilo ↑ 6-veces En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ de Fentanilo ↑ 1.34-veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros Opiáceos de Acción Breve similares en estructura a alfentanilo y metabolizados por CYP3A4 (ejemplo: sufentanilo). Se recomienda el monitoreo frecuente y prolongado de la depresión respiratoria y otros eventos adversos asociados con los opiáceos.
Estatinas (ejemplo: lovastatina) *[sustratos de CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de las estatinas que son metabolizadas por CYP3A4 y podría producir rabdomiólisis.	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con estatinas metabolizadas por CYP3A4, se debe considerar reducir la dosis de la estatina.
Sulfonilureas (incluyendo, pero no limitado a: tolbutamida, glipizida, glibenclamida) *[sustratos de CYP2C9]*	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de sulfonilureas y a causar hipoglucemia.	Se recomienda en monitoreo cuidadoso de glucosa en sangre. Se debe considerar reducir la dosis de las sulfonilureas.
Alcaloides de la Vinca (incluyendo, pero no limitado a: vincristina y vinblastina) *[sustratos CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.	Se debe considerar reducir la dosis de alcaloides de la vinca.

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Otros Inhibidores de Proteasa VIH (incluyendo, pero no limitado a: saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* *[sustratos e inhibidores de CYP3A4]*	No estudiado clínicamente. Estudios *in vitro* muestran que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa VIH y el metabolismo de voriconazol también puede ser inhibido por inhibidores de proteasa VIH.	Puede ser necesario el monitoreo cuidadoso de cualquier ocurrencia de toxicidad del medicamento y/o ausencia de eficacia, y ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTIs) (incluyendo, pero no limitado a: delavirdina, nevirapina)* *[sustratos de CYP3A4, inhibidores o inductores de CYP450]*	No estudiado clínicamente. Estudios *in vitro* muestran que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por INNTIs y voriconazol puede inhibir el metabolismo de INNTIs. Los hallazgos del efecto de efavirenz en voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por INNTIs	Puede ser necesario monitorear cuidadosamente cualquier ocurrencia de toxicidad del medicamento y/o falta de eficacia, y ajuste del fármaco.
Tretinoína *[Sustrato CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones de tretinoína y aumentar el riesgo de reacciones adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia).	Se recomienda ajustar la dosis de tretinoína durante el tratamiento con voriconazol y después de su interrupción.
Cimetidina (400 mg BID) *[inhibidor no específico de CYP450 y aumenta el pH gástrico]*	C_{max} de Voriconazol ↑ 18% ABCτ de Voriconazol ↑ 23%	Sin ajuste de la dosis
Digoxina (0.25 mg QD) *[sustrato de P-gp]*	C_{max} de Digoxina ↔ ABCτ de Digoxina ↔	Sin ajuste de la dosis
Indinavir (800 mg TID) *[inhibidor y sustrato de CYP3A4]*	C_{max} de Indinavir ↔ ABCτ de Indinavir ↔ C_{max} de Voriconazol ↔ ABCτ de Voriconazol ↔	Sin ajuste de la dosis
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1g BID) *[inhibidor de CYP3A4]* Azitromicina (500 mg QD)	 C_{max} y ABCτ de Voriconazol ↔ C_{max} y ABCτ de Voriconazol ↔ Se desconoce el efecto de voriconazol sobre eritromicina o azitromicina.	Sin ajuste de la dosis
Ácido micofenólico (1g, única dosis) *[sustrato de la transferasa UDP-glucuronilo]*	C_{max} de Ácido micofenólico ↔ ABC_t de Ácido micofenólico ↔	Sin ajuste de la dosis

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Corticosteroides Prednisolona (60 mg, única dosis) *[sustrato de CYP3A4]*	C_{max} de Prednisolona ↑ 11% $ABC_{0-\infty}$ de Prednisolona ↑ 34%	Sin ajuste de la dosis Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes tratados con voriconazol y corticosteroides a largo plazo (incluidos los corticosteroides inhalados como budesonida) para detectar una posible disfunción de la corteza suprarrenal tanto durante el tratamiento como cuando se suspenda la administración de voriconazol (ver sección Precauciones generales).
Ranitidina (150 mg BID) *[aumenta el pH gástrico]*	C_{max} y $ABC\tau$ de Voriconazol ↔	Sin ajuste de la dosis

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se recomienda la realización de pruebas de laboratorio del paciente para evaluar la función renal (particularmente creatinina sérica) y la función hepática (principalmente pruebas de funcionamiento del hígado y bilirrubina).

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de voriconazol han indicado que el hígado es un órgano blanco. Se presentó hepatotoxicidad con exposiciones plasmáticas similares a las que se obtienen con dosis terapéuticas en seres humanos, en común con otros agentes antimicóticos. En ratas, ratones y perros, el voriconazol también indujo mínimos cambios en las suprarrenales. Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico no revelaron un riesgo especial para los seres humanos.

En estudios de reproducción se demostró que el voriconazol es teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos a exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en los seres humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas con exposiciones menores de las obtenidas en seres humanos con dosis terapéuticas, el voriconazol prolongó la duración de la gestación y el trabajo de parto y produjo distocia con la consiguiente mortalidad materna y reducción de la supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto probablemente están mediados por mecanismos específicos de la especie que comprenden la reducción de los niveles de estradiol, y concuerdan con los que se observan con otros agentes antimicóticos azólicos. La administración de voriconazol no indujo daño a la fertilidad en machos o hembras en las ratas a exposiciones similares a las obtenidas en humanos a dosis terapéuticas.

Fertilidad
En un estudio en animales, no se demostró daño a la fertilidad en ratas macho y hembra.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El voriconazol en tabletas con película de recubrimiento se debe tomar por lo menos una hora antes, o una hora después de una comida.

Uso en adultos

El tratamiento debe ser iniciado con el régimen de dosis de carga intravenosa de voriconazol especificado para alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas el Día 1. El tratamiento intravenoso debe continuarse por cuando menos 7 días antes de cambiar al tratamiento oral (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia). Una vez que el paciente ha mejorado clínicamente y puede tolerar la medicación administrada por la boca, se puede utilizar la tableta oral de voriconazol. Con base en la alta biodisponibilidad oral (96%; ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia – Propiedades Farmacocinéticas). Se puede cambiar entre la administración intravenosa y la oral cuando resulte clínicamente indicado. (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia)

En la siguiente tabla se da información detallada sobre las recomendaciones de dosificación:

	Administración Oral[a]	
	Pacientes con más de 40 kg	**Pacientes con menos de 40 kg**
Profilaxis de infecciones micóticas invasoras Prevención de rebrote de infecciones	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
Aspergilosis invasora / Infecciones por *Scedosporium y Fusarium* / otras infecciones graves por hongos[b]	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
Candidemia en pacientes no neutropénicos	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
Candidiasis esofágica	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas

[a] En estudios con voluntarios sanos, la dosis de 200 mg vía oral cada 12 horas proporcionó una exposición (ABC_T) similar a la dosis de 3 mg/kg IV cada 12 horas, la dosis de 300 mg vía oral cada 12 horas resultó en una exposición (ABC_T) similar a una dosis de 4 mg/kg IV cada 12 horas (Ver sección Propiedades farmacocinéticas).
[b] En el estudio clínico pivotal de aspergilosis invasiva, la duración mediana de la terapia de voriconazol IV fue de 10 días (rango de 2 a 85 días). La duración mediana de la terapia oral con voriconazol fue de 76 días (rango de 2 a 232 días) (vea la sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Ajuste de la dosificación

Si la respuesta del paciente es inadecuada, la dosis de mantenimiento se puede aumentar desde 200 mg cada 12 horas (similar a 3 mg/kg IV cada 12 horas) a 300 mg cada 12 horas (similar a 4 mg/kg IV cada 12 horas) para la administración oral. Para los pacientes con menos de 40 kg de peso la dosis oral se puede aumentar desde 100 mg a 150 mg cada 12 horas.

Si los pacientes son incapaces de tolerar el tratamiento con estas dosis más altas (es decir, 300 mg por vía oral cada 12 horas), reduzca la dosis oral de mantenimiento en etapas de 50 mg hasta una dosis mínima de 200 mg cada 12 horas (ó 100 mg cada 12 horas en pacientes con menos de 40 kg de peso).

Fenitoína podrá administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa de 200 mg a 400 mg por vía oral cada 12 horas (de 100 mg a 200 mg por vía oral, cada 12 horas en pacientes que pesen menos de 40 kg), (Ver secciones Precauciones Generales e Interacciones Medicamentosas y de otro Género).

Cuando voriconazol se administre concomitantemente con efavirenz, la dosis de mantenimiento de voriconazol deberá aumentarse a 400 mg cada 12 horas (Ver secciones Precauciones Generales, Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas y de otro Género).

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

Uso en ancianos
No se necesita hacer ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal
La farmacocinética del voriconazol administrado por vía oral no resulta afectada por el deterioro de la función renal. En consecuencia, no se necesita ajustar la dosis oral en pacientes con deterioro leve a grave de la función renal.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática
No se necesita hacer ajuste de la dosis en pacientes con lesión hepática aguda, manifestada por elevación de las pruebas de función hepática (ALT, AST). Se recomienda el monitoreo continuo de las pruebas de función hepática por si se presentan elevaciones adicionales.

Se recomienda usar los regímenes estándar de dosis inicial de carga, pero dividiendo a la mitad la dosis de mantenimiento en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B) que reciben voriconazol.

No se ha estudiado el voriconazol en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).

El voriconazol ha sido asociado con elevaciones de las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo se usará en pacientes con deterioro grave de la función hepática si el beneficio supera al riesgo potencial. En los pacientes que tienen deterioro grave de la función hepática hay que valorar con cuidado la toxicidad del medicamento.

Uso pediátrico
Uso en niños (2 a <12 años) y adolescentes jóvenes (12 a 14 años y <50 kg)

La posología recomendada por vía oral es la siguiente:

Régimen de dosificación de carga (primeras 24 horas)	No se recomienda administrar dosis de carga por vía oral
Dosis de Mantenimiento (después de las primeras 24 horas)	9 mg/kg dos veces al día (una dosis máxima de 350 mg dos veces al día)

Nota: Con base en un análisis farmacocinético de la población en 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad y 26 adolescentes inmunocomprometidos de 12 a <17 años de edad.

La recomendación de dosis oral para niños está basada en estudios en los cuales voriconazol se administró como formulación en polvo para suspensión oral. No se ha investigado la bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y las tabletas en una población pediátrica. Considerando el tiempo de tránsito gastroentérico limitado asumido en pediatría, puede ser que la absorción de las tabletas sea diferente en los pacientes pediátricos comparados con los adultos.

Se recomienda iniciar el tratamiento con el régimen intravenoso, y el régimen oral debe considerarse únicamente después de que haya una mejora clínica considerable. Es importante observar que una dosis intravenosa de 8 mg/kg resultará en una exposición a voriconazol aproximadamente 2 veces mayor que una dosis oral de 9 mg/kg.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años no ha sido establecida (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia-Propiedades farmacodinámicas). Por lo tanto, voriconazol no es recomendado para niños menores de 2 años de edad. El uso en pacientes pediátricos de 2 a <12 años con insuficiencia hepática o renal no ha sido estudiado (vea las Secciones Reacciones secundarias y adversas y Farmacocinética y farmacodinamia).

Uso en todos los demás adolescentes (12 a 14 años y ≥50 kg; 15 a 16 años independientemente del peso corporal)
Voriconazol debe ser administrado como en adultos

Ajuste de la dosis
Si la respuesta del paciente es inadecuada, la dosis puede ser aumentada en pasos de 1 mg/kg (o en pasos de 50 mg si la dosis máxima oral de 350 mg fue usada inicialmente). Si los pacientes son incapaces de tolerar el tratamiento, reduzca la dosis en pasos de 1 mg/kg (o en pasos de 50 mg si la dosis máxima oral de 350 mg fue usada inicialmente).

Profilaxis en niños y adultos

La profilaxis deberá ser iniciada el día del trasplante y podrá continuar hasta por 100 días. Solamente se mantendrá hasta 180 días después del trasplante en caso de continuar con la inmunosupresión o tener enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Posología
El régimen de dosificación recomendado para profilaxis es el mismo que para tratamiento en los grupos etarios respectivos. Consulte los cuadros de tratamiento previos.

Duración de la profilaxis
La seguridad y la eficacia del uso de voriconazol por más de 180 días no han sido estudiadas adecuadamente en ensayos clínicos.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay antídoto conocido para el voriconazol; se recomienda que el tratamiento de la sobredosis sea sintomático y de soporte.

15. PRESENTACIONES

Caja con 14 tabletas con 50 mg y 200 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30° C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.
No se use en el embarazo y la lactancia.
No se deje al alcance de los niños.
Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea Pfizer 800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: *371M2002 SSA IV*
®Marca Registrada

Clave de IPP:
Fecha de aprobación*:*

	Para control Interno de Pfizer
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	15Mar2022
PCO que revisó y aprobó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de Aprobación:	28-Mar-22
Médico que revisó y aprobó:	Fernando A. Silva Sänchez. HBU Medical Lead
Fecha de Aprobación:	25Mar2022
Referencia:	CDS Versión 28.0 (28Feb22)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 7. Precauciones generales, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género,

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Vfend®

Voriconazol
Tableta
50 mg, 200 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Vfend®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Voriconazol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

Voriconazol	*50 mg*	*200 mg*
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El voriconazol es un agente antimicótico triazólico de amplio espectro que tiene las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de aspergilosis invasiva.
- Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.
- Tratamiento de infecciones graves invasivas por *Candida* (incluida la *C. krusei*).
- Tratamiento de candidiasis esofágica.
- Tratamiento de infecciones micóticas graves causadas por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.
- Tratamiento de otras infecciones micóticas graves en pacientes que tienen intolerancia o son refractarios a otras terapias.
- Prevención del desarrollo de infecciones micóticas en pacientes de alto riesgo (trasplantes alógenos de médula ósea, pacientes con recaída por leucemia).
- Profilaxis en pacientes con alto riesgo de cursar con infecciones por aspergillus en pacientes sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas.

5. CONTRAINDICACIONES

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

La administración concomitante de los sustratos CYP3A4, terfenadina, astemizol, ciprasida, pimozida, quinidina o ivabradina con voriconazol, está contraindicada ya que el incremento en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, pueden llevar a la prolongación del intervalo QTc y casos poco probables de Torsade de Pointes (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

La administración concomitante de voriconazol y sirolimus está contraindicada, en virtud de que se ha demostrado que voriconazol incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de sirolimus en sujetos sanos (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

La administración concomitante de voriconazol con rifabutina, rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (*p. ej.*, fenobarbital) y la hierba de San Juan está contraindicada en virtud de que existe la probabilidad de que dichos productos medicinales reduzcan de manera significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg QD o mayores está contraindicada porque efavirenz, a estas dosis, disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas del voriconazol en sujetos saludables. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género; para dosis más bajas ver sección Precauciones generales).

La administración concomitante de voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y más dos veces al día) está contraindicada debido a que, a dicha dosis, ritonavir reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol en sujetos sanos (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género, para dosis más bajas, ver sección Precauciones Generales).

La administración concomitante de alcaloides del cornezuelo de centeno (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos de CYP3A4, está contraindicada en virtud de que el incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos productos medicinales puede provocar ergotismo (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

La administración concomitante de voriconazol con naloxegol está contraindicada ya que el voriconazol puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol, lo que puede precipitar los síntomas de abstinencia del opioide (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

La administración concomitante de voriconazol con tolvaptán está contraindicada ya que voriconazol puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

La administración concomitante de voriconazol con venetoclax al inicio y durante la fase de titulación de la dosis de venetoclax está contraindicada, ya que es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de venetoclax y aumente el riesgo de síndrome de lisis tumoral (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

La administración concomitante de voriconazol con lurasidona está contraindicada, ya que puede provocar aumentos significativos en la exposición a la lurasidona y el potencial de reacciones adversas serias (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

6. PRECAUCIONES GENERALES

Hipersensibilidad: Es preciso tener precaución al prescribir voriconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Eventos adversos cardiacos: Algunos azoles, incluyendo el voriconazol, han sido asociados con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante el desarrollo clínico y la vigilancia poscomercialización se han presentado algunos pocos casos de *torsades de pointes* en pacientes que toman voriconazol. Estos casos involucraron a pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo que pueden prestarse a confusión, como antecedentes de quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatía, hipocalemia y medicaciones concomitantes que pueden haber contribuido. Deberá administrarse con precaución el voriconazol a pacientes aquejados de estas afecciones potencialmente proarrítmicas, tales como:

- Prolongación del segmento QT congénita o adquirida.
- Cardiomiopatía, particularmente cuando existe insuficiencia cardíaca.
- Bradicardia sinusal.

- Arritmias sintomáticas existentes.
- Uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Deberán monitorizarse y, de ser necesario, corregirse las alteraciones electrolíticas tales como hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia antes de iniciar la terapia con voriconazol o durante ella (ver sección Dosis y vía de administración).

Se ha realizado un estudio en voluntarios sanos examinando el efecto sobre el intervalo QT de dosis únicas de voriconazol de hasta 4 veces la dosis diaria usual. Ninguno de los sujetos de ninguno de los grupos tuvo prolongación del QTc ≥ 60 mseg desde el valor basal. Ningún sujeto experimentó un intervalo que superase el umbral clínico y potencialmente relevante de 500 mseg (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia – Propiedades Farmacodinámicas).

Toxicidad hepática: En los estudios clínicos se han presentado casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, incluyendo fatalidades). Se observaron casos de reacciones hepáticas primordialmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes graves (predominantemente neoplasias malignas hematológicas). Se han observado reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, entre pacientes sin otros factores de riesgo identificables. La disfunción hepática habitualmente ha sido reversible al suspender la terapia.

Monitoreo de la función hepática: Los pacientes que reciban voriconazol deben ser monitoreados de cerca en busca de toxicidad hepática. El manejo clínico deberá incluir pruebas de función hepática (específicamente de AST y ALT) al inicio del tratamiento con voriconazol y, por lo menos, semanalmente durante el primer mes del tratamiento. Si se continuara con el tratamiento, la frecuencia de monitoreo se puede reducir a una vez por mes si no existieran cambios en las pruebas de la función hepática.

Si las pruebas de la función hepática resultaran evidentemente elevadas, se deberá interrumpir la administración de voriconazol; a menos que por opinión médica del riesgo-beneficio del tratamiento para el paciente justifique la continuación de su uso (ver sección Dosis y vía de administración).

Eventos adversos visuales: Ha habido informes poscomercialización de eventos adversos visuales prolongados, incluyendo neuritis óptica y papiledema. Estos eventos se produjeron principalmente en pacientes gravemente enfermos que habían estado en condiciones subyacentes y/o tomando concomitantemente medicamentos que pudieran haber causado o contribuido a éstos (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Eventos adversos renales: Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos sometidos a tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes sometidos a tratamiento con voriconazol estén recibiendo concomitantemente medicamentos nefrotóxicos y que padezcan condiciones concurrentes que pudieran ocasionar descenso de la función renal.

Monitoreo de la función renal: Será preciso monitorear a los pacientes por el desarrollo de función renal anormal. Ello deberá incluir valoración de laboratorio, particularmente la creatinina sérica. (Ver sección Dosis y Vía de Administración).

Monitoreo de la función pancreática: Será preciso monitorear a los adultos y niños con factores de riesgo de pancreatitis aguda (*p. ej.*, quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas [HSCT]), por el desarrollo de pancreatitis durante el tratamiento con voriconazol.

Reacciones adversas dermatológicas: Durante el tratamiento con voriconazol, los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas adversas severas (SCAR), entre ellas, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con

eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales (Ver sección Reacciones secundarias y adversas). En el caso de que un paciente desarrolle una reacción cutánea adversa severa, será preciso suspender la administración de voriconazol.

Además, voriconazol se ha asociado con reacción cutánea de fotosensibilidad. Se recomienda que los pacientes, incluidos los niños, eviten la exposición a la luz solar directa durante el tratamiento con voriconazol y que utilicen medidas tales como ropa de protección y bloqueador solar con factor de protección solar (FPS) elevado.

Eventos adversos suprarrenales:

Se han informado casos reversibles de insuficiencia suprarrenal en pacientes que recibieron azoles, incluido el voriconazol. Se ha informado insuficiencia suprarrenal en pacientes que recibieron azoles con o sin corticosteroides concomitantes. En pacientes que recibieron azoles sin corticosteroides, la insuficiencia suprarrenal está relacionada con la inhibición directa de la esteroidogénesis por parte de los azoles. En pacientes que toman corticosteroides, la inhibición de su metabolismo por parte del CYP3A4, relacionada con el voriconazol puede llevar a un exceso de corticosteroides y a la supresión suprarrenal (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). También se ha informado síndrome de Cushing con y sin insuficiencia suprarrenal subsecuente en pacientes que han recibido voriconazol en conjunto con corticosteroides.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes tratados a largo plazo con voriconazol y corticosteroides (incluidos los corticosteroides inhalados como budesonida) para detectar una posible disfunción de la corteza suprarrenal tanto durante el tratamiento como cuando se suspende la administración de voriconazol (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas del síndrome de Cushing o de insuficiencia suprarrenal.

<u>Tratamiento a largo plazo</u>
Se han informado los siguientes eventos adversos graves en relación con el tratamiento con voriconazol a largo plazo:

Carcinoma de células escamosas de la piel (SCC, por sus siglas en inglés): se han informado casos de carcinoma de células escamosas de la piel (incluyendo SCC cutáneo *in situ*, o enfermedad de Bowen) y melanoma en pacientes con reacciones cutáneas de fotosensibilidad y factores de riesgo adicionales, durante el tratamiento a largo plazo. Si ocurrieran reacciones fototóxicas, se deberá buscar un consejo multidisciplinario y se deberá enviar al paciente a un dermatólogo. Se deberá considerar la interrupción del tratamiento con voriconazol. Si se continúa la administración de voriconazol a pesar de la incidencia de lesiones relacionadas con la fototoxicidad, se deberá realizar evaluaciones dermatológicas sistemáticas y regulares, para permitir la detección temprana y el manejo de lesiones premalignas.

En el caso de que un paciente desarrolle una lesión cutánea consistente con lesiones cutáneas premalignas, carcinoma de células epidermoides o melanoma, será preciso considerar la suspensión de voriconazol.

Periostitis no infecciosa: Se ha reportado periostitis en pacientes sometidos a trasplante durante la terapia con voriconazol a largo plazo. Si un paciente desarrolla dolor esquelético y hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, voriconazol debe ser descontinuado.

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y efectividad en niños menores de dos años de edad (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia – Propiedades farmacodinámicas). El voriconazol está indicado en niños mayores de dos años de edad. Se observó una mayor frecuencia del aumento de las enzimas hepáticas en la población pediátrica (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe vigilar la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede ser limitada en niños de 2 a 12 años con mala absorción y peso corporal muy bajo para la edad. En ese caso, se recomienda la administración intravenosa del voriconazol.

La frecuencia de reacciones fototóxicas es mayor en la población pediátrica. Debido a que se ha informado sobre la evolución hacia SCC de la piel, deberán tomarse medidas estrictas para fotoprotección en esta población de pacientes. En el caso de los niños que presenten lesiones de fotoenvejecimiento tales como efélides o lentigos, se recomienda evitar exposición a la luz solar y realizar seguimiento dermatológico, incluso después de la interrupción del tratamiento.

Everolimus (sustrato CYP3A4, sustrato P-gp): La coadministración de voriconazol con everolimus no se recomienda porque se espera que voriconazol aumente considerablemente las concentraciones de everolimus. En la actualidad no existe suficiente información para emitir recomendaciones sobre la dosificación en esta situación (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Fluconazol (inhibidor CYP3A4, CYP2C9, y CYP2C19)**:** La coadministración de voriconazol oral y fluconazol oral resultó en un aumento considerable en la C_{max} y ABC_T de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido la menor dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol que eliminaría este efecto. Se recomienda monitorear los eventos adversos asociados con voriconazol si voriconazol es usado en secuencia después de fluconazol (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Efavirenz (inductor de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4): Cuando voriconazol es coadministrado con efavirenz la dosis de voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la de efavirenz debe disminuirse a 300 mg cada 24 horas (Ver secciones Dosis y vía de administración, Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género).

Glasdegib (sustrato de CYP3A4): Se espera que la coadministración de voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de glasdegib y aumente el riesgo de prolongación del QTc (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda un monitoreo con ECG frecuente.
Inhibidores de la tirosina cinasa (sustrato de CYP3A4): Se espera que la administración concomitante de voriconazol con inhibidores de la tirosina cinasa metabolizados por CYP3A4 aumente las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la tirosina cinasa y el riesgo de reacciones adversas. Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda una reducción de la dosis del inhibidor de la tirosina cinasa y una estrecha vigilancia clínica (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Fenitoína (sustrato de CYP2C9 y potente inductor de CYP450): Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los niveles de fenitoína cuando fenitoína es coadministrado con voriconazol. El uso concomitante de voriconazol y fenitoína debe ser evitado a menos que el beneficio exceda el riesgo (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Ritonavir (potente inductor de CYP450, sustrato e inhibidor de CYP3A4)**:** La coadministración de voriconazol y una dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día) debe ser evitada a menos que una evaluación beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol. (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género, para dosis mayores vea la sección Contraindicaciones).

Metadona (sustrato de CYP3A4): Las concentraciones plasmáticas elevadas de la metadona se han asociado con toxicidad incluida la prolongación del QT. Se recomienda la vigilancia frecuente de eventos adversos y toxicidad relacionada con la metadona durante la administración concomitante. Se puede necesitar reducir la dosis de metadona (Ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Opiáceos de acción corta (sustrato de CYP3A4): Se deberá considerar la reducción de la dosis de alfentanil, fentanilo y otros opiáceos de acción corta con estructura similar a la de alfentanil y metabolizados por CYP3A4 (*p ej.*, sufentanil, fentanilo) cuando se administren concomitantemente con voriconazol (Ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género). Tomando en consideración que la vida media de alfentanil se prolonga cuando veces cuando el mencionado agente se administra concomitantemente con voriconazol y en un estudio publicado independiente, el uso concomitante de voriconazol con fentanilo resultó en un aumento en la $ABC_{0-\infty}$ promedio de fentanilo por 1.4 veces, pudiera ser necesario realizar un

monitoreo frecuente por eventos adversos asociados con los opiáceos (incluyendo un periodo más prolongado de monitoreo respiratorio).

Opiáceos de acción prolongada (sustrato de CYP3A4): Será preciso considerar la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (*p. ej.*, hidrocodona) cuando se administren concomitantemente con voriconazol. Puede ser que se necesite realizar un monitoreo frecuente por eventos adversos asociados con los opiáceos (Ver Sección Interacciones medicamentosas y de otro género)

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias
Voriconazol puede ocasionar cambios transitorios y reversibles en la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/agudizada, y/o fotofobia. Los pacientes deberán evitar las tareas potencialmente riesgosas, entre ellas conducir vehículos u operar maquinaria, mientras estén experimentando dichos síntomas. Los pacientes no deberán conducir por la noche mientras estén tomando voriconazol.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

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

En estudios con animales se ha demostrado la toxicidad reproductiva en dosis altas (ver sección Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre Fertilidad). El riesgo potencial en seres humanos es desconocido.

No se deberá usar voriconazol durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre claramente supere el riesgo potencial para el feto.

Mujeres con posibilidad de concebir

Las mujeres con posibilidad de concebir deberán siempre usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento.

Lactancia

No se ha investigado la excreción del voriconazol en la leche materna. Al iniciar el tratamiento con voriconazol se deberá cesar la lactancia.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se sustenta en una base de datos integrada sobre seguridad de más de 2,000 sujetos (1,603 pacientes adultos en estudios terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, la cual contiene pacientes con neoplasias malignas hematológicas, pacientes infectados con VIH con candidiasis esofágica e infecciones micóticas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.
Además, la seguridad de voriconazol se investigó en 279 pacientes (270 adultos) que fueron tratados con voriconazol en estudios de profilaxis. El perfil de eventos adversos en estos estudios de profilaxis fue similar al perfil de seguridad establecido a partir de 2000 individuos incluidos en ensayos clínicos de voriconazol.

La tabla que se presenta a continuación incluye todas las reacciones adversas observadas en 1873 pacientes en estudios terapéuticos combinados (1603) y preventivos (270). Los eventos adversos reportados con más frecuencia fueron trastornos visuales, prueba de función hepática anormal, pirexia, exantema, vómito, náusea, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal. Los eventos adversos en general fueron leves a moderados. No se observaron diferencias clínicamente significativas cuando los datos sobre seguridad se analizaron por edad, raza o género.

Tabla de reacciones adversas al medicamento en adultos según los estudios terapéuticos y preventivos

Clasificación de órganos y sistemas según MedDRA	**Reacciones adversas al medicamento**
Infecciones e infestaciones	colitis pseudomembranosa, sinusitis
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	carcinoma de células escamosas (incluyendo SCC cutáneo *in situ* o enfermedad de Bowen)[*,g]
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	coagulación intravascular diseminada, anemia aplásica, agranulocitosis[a], pancitopenia, trombocitopenia[b], leucopenia, anemia, linfadenopatía, eosinofilia
Trastornos del sistema inmune	reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia[*], edema periférico
Trastornos psiquiátricos	depresión, alucinaciones, ansiedad, insomnio, agitación, confusión
Trastornos del sistema nervioso	encefalopatía hepática, edema cerebral, encefalopatía[c], síncope, trastorno extrapiramidal[d], temblor, hipertonía[e], síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica, ataxia, parestesia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, somnolencia, mareos, cefalea
Trastornos de los ojos	atrofia óptica, trastorno del nervio óptico[f], papiledema[g], hemorragia retiniana, crisis oculógira, opacidad de la córnea, trastorno visual[h], diplopía, escleritis, blefaritis
Trastornos del oído y el laberinto	hipoacusia, vértigo, tinnitus
Trastornos cardíacos	torsades de pointes, fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, electrocardiograma QT prolongado, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de la rama del fascículo, ritmo nodal, arritmia supraventricular, taquicardia, taquicardia supraventricular, bradicardia
Trastornos vasculares	tromboflebitis, hipotensión, flebitis, linfangitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	peritonitis, pancreatitis, inflamación de la lengua, diarrea, vómitos, duodenitis, queilitis, gastroenteritis, dispepsia, dolor abdominal, glositis, estreñimiento, gingivitis, náuseas
Trastornos hepatobiliares	insuficiencia hepática, ictericia, ictericia colestática, hepatitis[i], hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis, prueba de la función hepática anormal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	necrólisis epidérmica tóxica[g], síndrome de Stevens-Johnson[g], reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos[*,g], angioedema, pseudoporfiria, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, psoriasis, lupus eritematoso cutáneo[*], erupción medicamentosa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, exantema maculopapular, urticaria, erupción, eccema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	dolor de espalda, artritis
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis, hematuria
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	dolor torácico, edema facial[j], reacción en el sitio de la infusión, enfermedad parecida a la influenza, astenia, escalofríos, pirexia
Investigaciones	aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento del colesterol en sangre

*ADR identificado después de la comercialización
a Incluye neutropenia febril y neutropenia.
b Incluye púrpura trombocitopénica inmune.
c Incluye encefalopatía hipóxica isquémica y encefalopatía metabólica.
d Incluye acatisia y Parkinson.
e Incluye rigidez del cuello y tetania.
f La neuritis óptica prolongada se informó después de la comercialización. Ver la Sección Precauciones Generales.
g Ver la Sección Precauciones Generales.
h Ver el párrafo "Deterioros visuales" de la Sección Reacciones Secundarias y adversas.
i Incluye lesión hepática inducida por el medicamento, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad.
j Incluye edema periorbital, edema labial y edema bucal.

Deterioros visuales

En los estudios clínicos, los deterioros visuales (entre ellos, visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia. daltonismo, cianopsia, trastorno del ojo, visión con halo, nictalopía, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, cuerpos flotantes y xantopsia) con voriconazol fueron muy comunes.

Los trastornos visuales son transitorios y completamente reversibles, ya que la mayoría se resuelve espontáneamente en 60 minutos. Hay evidencia de atenuación con las dosis repetidas de voriconazol. El deterioro visual suele ser leve, rara vez obliga a la suspensión del medicamento y no se ha asociado con secuelas de largo plazo. Los deterioros visuales se pueden asociar con niveles plasmáticos elevados y/o la dosis

Se han recibido reportes posteriores a la comercialización de eventos adversos visuales prolongados (Ver sección Precauciones Generales).

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el sitio de la acción se encuentre dentro de la retina.

En un estudio de voluntarios sanos en el cual se investigó el impacto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol ocasionó un descenso en la amplitud de la forma de las ondas en el electrorretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Los cambios en el ERG no progresaron a lo largo de 29 días de administración y fueron completamente reversibles al suspenderse la administración de voriconazol.

Se evaluó el efecto a largo plazo de voriconazol (mediana 169 días; rango 5-353 días) sobre la función visual en sujetos con paracoccidioidomicosis. Voriconazol no exhibió ningún efecto clínicamente relevante sobre la función visual según se evaluó a través de pruebas de agudeza visual, campos visuales, visión del color y sensibilidad ante el contraste. No se percibieron signos de toxicidad retiniana. 17/35 sujetos medicados con voriconazol experimentaron eventos adversos visuales. Dichos eventos no ocasionaron la suspensión de la terapia, por lo general fueron leves, se presentaron durante la primera semana de la terapia y se resolvieron durante la terapia continua con voriconazol.

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en los pacientes tratados con voriconazol en los estudios clínicos, pero estos pacientes tenían enfermedades subyacentes graves y estaban recibiendo múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron leves a moderadas. Los pacientes han sufrido reacciones cutáneas adversas severas (SCAR), incluidos síndrome de Stevens-Johnson (infrecuente), necrólisis epidérmica tóxica (rara), reacción a medicamentos con eosinofilia y sistémicos (DRESS), informada en la poscomercialización (desconocida) y eritema multiforme (rara) durante el tratamiento con voriconazol (ver sección Precauciones generales).

Si un paciente presenta una erupción cutánea debe ser sometido a estrecha vigilancia y suspender el voriconazol si las lesiones avanzan. Los pacientes que reciben terapia a largo

plazo con voriconazol han presentado reacciones de fotosensibilidad (Ver sección Precauciones Generales).

También se informaron reacciones dermatológicas adversas potencialmente relacionadas con la fototoxicidad (pseudoporfiria, queilitis y lupus eritematoso cutáneo) con voriconazol. Se recomienda evitar la exposición al sol y utilizar protección solar a todos los pacientes. Si hay presencia de fototoxicidad, se debe considerar interrumpir el tratamiento con voriconazol y realizar una evaluación dermatológica (ver sección Precauciones Generales).

Pruebas de función hepática

La incidencia general de aumentos de las transaminasas >3 x ULN (no implica necesariamente un evento adverso) en el programa clínico de voriconazol se ubicó en 18.0% (319/1768) en adultos y en 25.8% (73/283) en sujetos pediátricos tratados con voriconazol para uso terapéutico y preventivo combinados. Las anomalías de las pruebas de función hepática pueden asociarse con niveles plasmáticos y/o dosis más altas. La mayoría de las pruebas de función hepática anormales se resuelven durante el tratamiento sin ajustar la dosis o después de ajustar la dosis, incluyendo la suspensión de la terapia.

Voriconazol se ha asociado con casos de toxicidad hepática grave con otras condiciones subyacentes graves. Ello incluye casos de ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática que han provocado la muerte.

Uso pediátrico

Se investigó la seguridad de voriconazol en 288 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad (169) y de 12 a <18 años de edad (119) que recibieron voriconazol para uso profiláctico en estudios farmacocinéticos (183) y en programas de uso terapéutico (105). El perfil de eventos adversos de los 288 pacientes pediátricos resultó similar al observado en adultos. Se observó una frecuencia mayor de incremento de las enzimas hepáticas como evento adverso (14.2% de las transaminasas elevadas en los pacientes pediátricos en comparación con el 5.3% en los pacientes adultos) en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos, Se investigó la seguridad de voriconazol en otros pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad, quienes se observaron en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de eventos adversos en estos pacientes pediátricos fue similar al que se observó en los adultos.

Los datos posteriores a la comercialización sugieren que pudiera haber más casos de reacciones cutáneas en la población pediátrica en comparación con los adultos.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han recibido reportes posteriores a la comercialización de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la administración de voriconazol después de su aprobación. Ya que tales reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confianza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Esquelético: se han informado fluorosis y periostitis durante el tratamiento con voriconazol a largo plazo

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Voriconazol es metabolizado por las enzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9, y CYP3A4 e inhibe su actividad. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir las concentraciones de voriconazol en el plasma, respectivamente y existe el potencial de que voriconazol aumente las concentraciones en el plasma de sustancias metabolizadas por estas isoenzimas de CYP450, en particular para las

sustancias metabolizadas por CYP3A4, ya que el voriconazol es un fuerte inhibidor de CYP3A4, aunque el aumento en el ABC depende del sustrato (consulte la siguiente tabla de interacciones).

A menos que se especifique otra cosa, se han realizado estudios de interacción del medicamento en hombres adultos sanos usando dosis múltiples en estado estable con voriconazol oral a 200 mg dos veces al día (BID). Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Voriconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT. Cuando además existe el potencial de que voriconazol aumente las concentraciones en el plasma de sustancias metabolizadas por isoenzimas de CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida e ivabradina) la coadministración está contraindicada (Ver abajo y la Sección contraindicaciones).

Tabla de interacción
Las interacciones entre voriconazol y otros productos medicinales aparecen en la tabla siguiente (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 de cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la proporción media geométrica que se encuentra dentro (↔), debajo (↓) o arriba (↑) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción de dos vías. ABC_{τ}, ABC_{t} y $ABC_{0-\infty}$ representan el área bajo la curva sobre un intervalo de dosificación, desde el momento cero al momento de una medición detectable y desde el momento cero al infinito, respectivamente.

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

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina e ivabradina *[sustratos de CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, las mayores concentraciones en el plasma de estos productos medicinales pueden resultar en prolongación del QTc y ocurrencias raras de *torsades de pointes*.	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (incluyendo, pero no limitado a: fenobarbital, mefobarbital) *[potentes inductores de CYP450]*	Aunque no se ha estudiado, carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada tienden a disminuir considerablemente las concentraciones de voriconazol en el plasma.	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) *[inductor de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4]* Efavirenz 400 mg QD, coadministrado con voriconazol 200 mg BID Efavirenz 300 mg QD, coadministrado con voriconazol 400 mg BID*	C_{max} de Efavirenz ↑ 38% ABCτ de Efavirenz ↑ 44% C_{max} de Voriconazol ↓ 61% ABCτ de Voriconazol ↓ 77% Comparado con efavirenz a 600 mg QD, C_{max} de Efavirenz ↔ ABCτ de Efavirenz ↑ 17% Comparado con voriconazol 200 mg BID, C_{max} de Voriconazol ↑ 23% ABCτ de Voriconazol ↓ 7%	La administración de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg QD o más está **Contraindicada** (Ver sección Contraindicaciones). Voriconazol puede ser coadministrado con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol es aumentada a 400 mg BID y la dosis de efavirenz es disminuida a 300 mg QD. Cuando el tratamiento con voriconazol es suspendido, la dosis inicial de efavirenz debe ser restaurada (Ver sección Dosis y vía de administración).
Alcaloides del cornezuelo de centeno (incluyendo, pero no limitado a: ergotamina y dihidroergotamina) *[sustratos de CYP3A4]*	Aunque no ha sido estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de alcaloides del cornezuelo de centeno y resultar en ergotismo.	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Lurasidona *[sustrato de CYP3A4]*	Aunque no ha sido estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de lurasidona	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Naloxegol *[sustrato de CYP3A4]*	Aunque no ha sido estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Rifabutina *[potente inductor de CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministrado con voriconazol a 400 mg BID)*	C_{max} de Voriconazol ↓ 69% ABCτ de Voriconazol ↓ 78% C_{max} de Rifabutina ↑ 195% ABCτ de Rifabutina ↑ 331% Comparado con voriconazol a 200 mg BID, C_{max} de Voriconazol ↑ 104% ABCτ de Voriconazol ↑ 87%	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Rifampicina (600 mg QD) *[potente inductor de CYP450]*	C_{max} de Voriconazol ↓ 93% ABCτ de Voriconazol ↓ 96%	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Ritonavir (inhibidor de proteasa) *[potente inductor de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4]*		
Dosis alta (400 mg BID)	C_{max} y ABCτ de Ritonavir ↔ C_{max} de Voriconazol ↓ 66% ABCτ de Voriconazol ↓ 82%	La administración concomitante de voriconazol con altas dosis de ritonavir (400 mg y dosis más altas BID) está **Contraindicada** (Ver sección Contraindicaciones).
Dosis baja (100 mg BID)*	C_{max} de Ritonavir ↓ 25% ABCτ de Ritonavir ↓13% C_{max} de Voriconazol ↓ 24% ABCτ de Voriconazol ↓ 39%	La administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg BID) debe evitarse, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
Hypericum perforatum (Hierba de San Juan) *[inductor de CYP450; inductor de P-gp]* 300 mg TID (coadministrado con voriconazol a 400 mg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ de Voriconazol ↓ 59%	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Tolvaptán *[Sustrato de CYP3A]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán.	**Contraindicado** (Ver sección Contraindicaciones)
Venetoclax *[sustrato CYP3A]*	Aunque no se estudió, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de venetoclax.	Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol al inicio y durante la fase de titulación de dosis de venetoclax (ver sección Contraindicaciones). Se requiere una reducción de la dosis de venetoclax como se indica en la información para prescribir de venetoclax durante la dosificación diaria constante; se recomienda un estrecho seguimiento para detectar signos de toxicidad.
Fluconazol (200 mg QD) *[CYP2C9, CYP2C19 e inhibidor de CYP3A4]*	C_{max} de Voriconazol ↑ 57% ABCτ de Voriconazol ↑ 79% C_{max} de Fluconazol ND ABCτ de Fluconazol ND	La menor dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol que eliminaría este efecto no ha sido establecida. Se recomienda el monitoreo de los eventos adversos asociados con voriconazol si voriconazol es usado en secuencia después de fluconazol.

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Fenitoína *[sustrato de CYP2C9 y potente inductor de CYP450]* 300 mg QD	C_{max} de Voriconazol ↓ 49% ABCτ de Voriconazol ↓ 69%	El uso concomitante de voriconazol con fenitoína debe ser evitado a menos que el beneficio exceda el riesgo. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los niveles de fenitoína en el plasma.
300 mg QD (coadministrado con voriconazol a 400 mg BID)*	C_{max} de Fenitoína ↑ 67% ABCτ de Fenitoína ↑ 81% Comparado con voriconazol a 200 mg BID, C_{max} de Voriconazol ↑ 34% ABCτ de Voriconazol ↑ 39%	Fenitoína puede ser administrado concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol es aumentada a 5 mg/kg IV BID o de 200 mg a 400 mg vía oral BID, (100 mg a 200 mg vía oral BID en pacientes de menos de 40 kg) (ver sección Dosis y vía de administración).
Letermovir *[Inductor CYP2C9 y CYP2C19]*	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol ABC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con letermovir, monitoree por pérdida de efectividad de voriconazol.
Lemborexant *[sustrato CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de lemborexant.	Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y lemborexant.
Glasdegib *[Sustrato CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de glasdegib y aumente el riesgo de prolongación del QTc.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda un monitoreo con ECG frecuente.
Inhibidores de la tirosina cinasa (incluyendo, pero no limitado a: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) *[Sustratos de CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la tirosina cinasa metabolizados por CYP3A4.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda la reducción de la dosis del inhibidor de la tirosina cinasa y una estrecha vigilancia clínica.

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Anticoagulantes		
Warfarina (dosis única de 30 mg, coadministrada con 300 mg BID voriconazol) *[sustrato de CYP2C9]*	El aumento máximo en el tiempo de protrombina fue aproximadamente del doble	Se recomienda el monitoreo cercano del tiempo de protrombina u otras pruebas de anticoagulación adecuadas y la dosis de los anticoagulantes debe ajustarse según corresponda.
Otras cumarinas orales (incluyendo, pero no limitado a: fenprocumón, acenocumarol) *[sustratos de CYP2C9 y CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar las concentraciones en el plasma de cumarinas lo cual puede causar un aumento en el tiempo de protrombina.	
Ivacaftor [*sustrato de CYP3A4*]	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones plasmáticas de ivacaftor y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.	Se recomienda la reducción de la dosis de ivacaftor.
Eszopiclona *[Sustrato CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas y el efecto sedante de la eszopiclona.	Se recomienda la reducción de la dosis de eszopiclona.
Benzodiacepinas *[sustratos de CYP3A4]*	En un estudio independiente publicado, el $ABC_{0-\infty}$ de Midazolam ↑ 3.7 veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de benzodiacepinas.
Midazolam (dosis única 0.05 mg/kg IV)	En un estudio independiente publicado, la $C_{máx}$ de Midazolam ↑ 3.8 veces	
Midazolam (7.5 mg dosis única oral)	$ABC_{0-\infty}$ de Midazolam ↑ 10.3 veces	
Otras benzodiacepinas (p. ej., triazolam, alprazolam)	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente las concentraciones en el plasma de otras benzodiacepinas que son metabolizadas por CYP3A4 y resultan en un efecto sedante prolongado.	
Inmunosupresores *[sustratos de CYP3A4]*		
Sirolimus (2 mg, dosis única)	En un estudio independiente publicado, la C_{max} de Sirolimus ↑ 6.6-veces $ABC_{0-\infty}$ de Sirolimus ↑ 11 veces	La coadministración de voriconazol con sirolimus está **Contraindicada** (ver sección Contraindicaciones).
Everolimus [también sustrato de P-gp]	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus	No se recomienda la coadministración de voriconazol con everolimus, ya que se espera que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Ciclosporina (En receptores de trasplante renal estable que reciben terapia crónica con ciclosporina)	C_{max} de Ciclosporina ↑ 13% ABCτ de Ciclosporina ↑ 70%	(ver sección Precauciones generales) Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están recibiendo ciclosporina, se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorear cuidadosamente el nivel de ciclosporina. Los mayores niveles de ciclosporina han sido asociados con nefrotoxicidad. Cuando voriconazol es descontinuado, los niveles de ciclosporina deben ser monitoreados cuidadosamente y la dosis debe aumentarse según corresponda.
Tacrolimus (0.1 mg/kg, única dosis)	C_{max} de Tacrolimus ↑ 117% ABC_t de Tacrolimus ↑ 221%	Cuando se inicie voriconazol en pacientes que ya reciben tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorear el nivel de tacrolimus cuidadosamente. Los mayores niveles de tacrolimus han sido asociados con nefrotoxicidad. Cuando voriconazol es descontinuado, los niveles de tacrolimus deben ser monitoreados cuidadosamente y la dosis debe aumentarse según corresponda.
Opiáceos de acción prolongada *[sustratos de CYP3A4]* Oxicodona (10 mg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, C_{max} de Oxicodona ↑ 1.7-veces $ABC_{0-\infty}$ de Oxicodona ↑ 3.6-veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (ejemplo: hidrocodona). Puede ser necesario monitorear frecuentemente los eventos adversos asociados con el opiáceo.
Metadona (32-100 mg QD) *[sustrato de CYP3A4]*	C_{max} de R-metadona (activa) ↑ 31% ABCτ de R-metadona (activa) ↑ 47% C_{max} de S-metadona ↑ 65% ABCτ de S-metadona ↑ 103%	Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y la toxicidad relacionados con metadona, incluyendo prolongación del QT. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Fármacos Antiinflamatorios No esteroideas (AINEs) *[sustratos de CYP2C9]* Ibuprofeno (400 mg, única dosis) Diclofenaco (50 mg, única dosis)	C_{max} de S-Ibuprofeno ↑ 20% $ABC_{0-\infty}$ de S-Ibuprofeno ↑ 100% C_{max} de Diclofenaco ↑ 114% $ABC_{0-\infty}$ de Diclofenaco ↑ 78%	Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y toxicidad relacionados con AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis de los AINEs.
Omeprazol (40 mg QD)* *[inhibidor de CYP2C19; sustrato de CYP2C19 y CYP3A4]*	C_{max} de Omeprazol ↑ 116% ABC_{τ} de Omeprazol ↑ 280% C_{max} de Voriconazol ↑ 15% ABC_{τ} de Voriconazol ↑ 41% Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos de CYP2C19 también pueden ser inhibidos por voriconazol y esto puede causar un aumento en las concentraciones del plasma de estos productos medicinales.	No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya reciben Omeprazol a dosis de 40 mg o más, se recomienda reducir la dosis de omeprazol a la mitad.
Anticonceptivos orales* *[sustrato de CYP3A4; inhibidor de CYP2C19]* Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	C_{max} de Etinilestradiol ↑ 36% ABC_{τ} de Etinilestradiol ↑ 61% C_{max} de Noretisterona ↑ 15% ABC_{τ} de Noretisterona ↑ 53% C_{max} de Voriconazol ↑ 14% ABC_{τ} de Voriconazol ↑ 46%	Se recomienda el monitoreo de los eventos adversos relacionados con anticonceptivos orales, además de los asociados a voriconazol.
Opiáceos de Acción Breve *[sustratos de CYP3A4]* Alfentanilo (20 µg/kg única dosis, con naloxona concomitante) Fentanilo (5 µg/kg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ de Alfentanilo ↑ 6-veces En un estudio independiente publicado, $ABC_{0-\infty}$ de Fentanilo ↑ 1.34-veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros Opiáceos de Acción Breve similares en estructura a alfentanilo y metabolizados por CYP3A4 (ejemplo: sufentanilo). Se recomienda el monitoreo frecuente y prolongado de la depresión respiratoria y otros eventos adversos asociados con los opiáceos.
Estatinas (ejemplo: lovastatina) *[sustratos de CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de las estatinas que son metabolizadas por CYP3A4 y podría producir rabdomiólisis.	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con estatinas metabolizadas por CYP3A4, se debe considerar reducir la dosis de la estatina.
Sulfonilureas (incluyendo, pero no limitado a: tolbutamida, glipizida, glibenclamida) *[sustratos de CYP2C9]*	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de sulfonilureas y a causar hipoglucemia.	Se recomienda en monitoreo cuidadoso de glucosa en sangre. Se debe considerar reducir la dosis de las sulfonilureas.
Alcaloides de la Vinca (incluyendo, pero no limitado a: vincristina y vinblastina) *[sustratos CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.	Se debe considerar reducir la dosis de alcaloides de la vinca.

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Otros Inhibidores de Proteasa VIH (incluyendo, pero no limitado a: saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* *[sustratos e inhibidores de CYP3A4]*	No estudiado clínicamente. Estudios *in vitro* muestran que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa VIH y el metabolismo de voriconazol también puede ser inhibido por inhibidores de proteasa VIH.	Puede ser necesario el monitoreo cuidadoso de cualquier ocurrencia de toxicidad del medicamento y/o ausencia de eficacia, y ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTIs) (incluyendo, pero no limitado a: delavirdina, nevirapina)* *[sustratos de CYP3A4, inhibidores o inductores de CYP450]*	No estudiado clínicamente. Estudios *in vitro* muestran que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por INNTIs y voriconazol puede inhibir el metabolismo de INNTIs. Los hallazgos del efecto de efavirenz en voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por INNTIs	Puede ser necesario monitorear cuidadosamente cualquier ocurrencia de toxicidad del medicamento y/o falta de eficacia, y ajuste del fármaco.
Tretinoína *[Sustrato CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones de tretinoína y aumentar el riesgo de reacciones adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia).	Se recomienda ajustar la dosis de tretinoína durante el tratamiento con voriconazol y después de su interrupción.
Cimetidina (400 mg BID) *[inhibidor no específico de CYP450 y aumenta el pH gástrico]*	C_{max} de Voriconazol ↑ 18% ABCτ de Voriconazol ↑ 23%	Sin ajuste de la dosis
Digoxina (0.25 mg QD) *[sustrato de P-gp]*	C_{max} de Digoxina ↔ ABCτ de Digoxina ↔	Sin ajuste de la dosis
Indinavir (800 mg TID) *[inhibidor y sustrato de CYP3A4]*	C_{max} de Indinavir ↔ ABCτ de Indinavir ↔ C_{max} de Voriconazol ↔ ABCτ de Voriconazol ↔	Sin ajuste de la dosis
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1g BID) *[inhibidor de CYP3A4]* Azitromicina (500 mg QD)	 C_{max} y ABCτ de Voriconazol ↔ C_{max} y ABCτ de Voriconazol ↔ Se desconoce el efecto de voriconazol sobre eritromicina o azitromicina.	Sin ajuste de la dosis
Ácido micofenólico (1g, única dosis) *[sustrato de la transferasa UDP-glucuronilo]*	C_{max} de Ácido micofenólico ↔ ABC_t de Ácido micofenólico ↔	Sin ajuste de la dosis

Producto medicinal ***[Mecanismo de interacción]***	**Interacción Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones con respecto a la coadministración**
Corticosteroides Prednisolona (60 mg, única dosis) *[sustrato de CYP3A4]*	C_{max} de Prednisolona ↑ 11% $ABC_{0-\infty}$ de Prednisolona ↑ 34%	Sin ajuste de la dosis Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes tratados con voriconazol y corticosteroides a largo plazo (incluidos los corticosteroides inhalados como budesonida) para detectar una posible disfunción de la corteza suprarrenal tanto durante el tratamiento como cuando se suspenda la administración de voriconazol (ver sección Precauciones generales).
Ranitidina (150 mg BID) *[aumenta el pH gástrico]*	C_{max} y $ABC\tau$ de Voriconazol ↔	Sin ajuste de la dosis

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de voriconazol han indicado que el hígado es un órgano blanco. Se presentó hepatotoxicidad con exposiciones plasmáticas similares a las que se obtienen con dosis terapéuticas en seres humanos, en común con otros agentes antimicóticos. En ratas, ratones y perros, el voriconazol también indujo mínimos cambios en las suprarrenales. Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico no revelaron un riesgo especial para los seres humanos.

En estudios de reproducción se demostró que el voriconazol es teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos a exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en los seres humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas con exposiciones menores de las obtenidas en seres humanos con dosis terapéuticas, el voriconazol prolongó la duración de la gestación y el trabajo de parto y produjo distocia con la consiguiente mortalidad materna y reducción de la supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto probablemente están mediados por mecanismos específicos de la especie que comprenden la reducción de los niveles de estradiol, y concuerdan con los que se observan con otros agentes antimicóticos azólicos. La administración de voriconazol no indujo daño a la fertilidad en machos o hembras en las ratas a exposiciones similares a las obtenidas en humanos a dosis terapéuticas.

Fertilidad
En un estudio en animales, no se demostró daño a la fertilidad en ratas macho y hembra.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El voriconazol en tabletas con película de recubrimiento se debe tomar por lo menos una hora antes, o una hora después de una comida.

Uso en adultos

El tratamiento debe ser iniciado con el régimen de dosis de carga intravenosa de voriconazol especificado para alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas el Día 1. El tratamiento intravenoso debe continuarse por cuando menos 7 días antes de cambiar al tratamiento oral (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia). Una vez que el paciente ha mejorado clínicamente y puede tolerar la medicación administrada por la boca, se puede utilizar

la tableta oral de voriconazol. Con base en la alta biodisponibilidad oral (96%; ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia – Propiedades Farmacocinéticas). Se puede cambiar entre la administración intravenosa y la oral cuando resulte clínicamente indicado. (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia)

En la siguiente tabla se da información detallada sobre las recomendaciones de dosificación:

	Administración Oral[a]	
	Pacientes con más de 40 kg	**Pacientes con menos de 40 kg**
Profilaxis de infecciones micóticas invasoras Prevención de rebrote de infecciones	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
Aspergilosis invasora / Infecciones por *Scedosporium y Fusarium* / otras infecciones graves por hongos[b]	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
Candidemia en pacientes no neutropénicos	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
Candidiasis esofágica	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas

[a] En estudios con voluntarios sanos, la dosis de 200 mg vía oral cada 12 horas proporcionó una exposición (ABCτ) similar a la dosis de 3 mg/kg IV cada 12 horas, la dosis de 300 mg vía oral cada 12 horas resultó en una exposición (ABCτ) similar a una dosis de 4 mg/kg IV cada 12 horas (Ver sección Propiedades farmacocinéticas).
[b] En el estudio clínico pivotal de aspergilosis invasiva, la duración mediana de la terapia de voriconazol IV fue de 10 días (rango de 2 a 85 días). La duración mediana de la terapia oral con voriconazol fue de 76 días (rango de 2 a 232 días) (vea la sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Ajuste de la dosificación

Si la respuesta del paciente es inadecuada, la dosis de mantenimiento se puede aumentar desde 200 mg cada 12 horas (similar a 3 mg/kg IV cada 12 horas) a 300 mg cada 12 horas (similar a 4 mg/kg IV cada 12 horas) para la administración oral. Para los pacientes con menos de 40 kg de peso la dosis oral se puede aumentar desde 100 mg a 150 mg cada 12 horas.

Si los pacientes son incapaces de tolerar el tratamiento con estas dosis más altas (es decir, 300 mg por vía oral cada 12 horas), reduzca la dosis oral de mantenimiento en etapas de 50 mg hasta una dosis mínima de 200 mg cada 12 horas (ó 100 mg cada 12 horas en pacientes con menos de 40 kg de peso).

Fenitoína podrá administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa de 200 mg a 400 mg por vía oral cada 12 horas (de 100 mg a 200 mg por vía oral, cada 12 horas en pacientes que pesen menos de 40 kg), (Ver secciones Precauciones Generales e Interacciones Medicamentosas y de otro Género).

Cuando voriconazol se administre concomitantemente con efavirenz, la dosis de mantenimiento de voriconazol deberá aumentarse a 400 mg cada 12 horas (Ver secciones Precauciones Generales, Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas y de otro Género).

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

Uso en ancianos
No se necesita hacer ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal
La farmacocinética del voriconazol administrado por vía oral no resulta afectada por el deterioro de la función renal. En consecuencia, no se necesita ajustar la dosis oral en pacientes con deterioro leve a grave de la función renal.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática
No se necesita hacer ajuste de la dosis en pacientes con lesión hepática aguda, manifestada por elevación de las pruebas de función hepática (ALT, AST). Se recomienda el monitoreo continuo de las pruebas de función hepática por si se presentan elevaciones adicionales.

Se recomienda usar los regímenes estándar de dosis inicial de carga, pero dividiendo a la mitad la dosis de mantenimiento en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B) que reciben voriconazol.

No se ha estudiado el voriconazol en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).

El voriconazol ha sido asociado con elevaciones de las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo se usará en pacientes con deterioro grave de la función hepática si el beneficio supera al riesgo potencial. En los pacientes que tienen deterioro grave de la función hepática hay que valorar con cuidado la toxicidad del medicamento.

Uso pediátrico
Uso en niños (2 a <12 años) y adolescentes jóvenes (12 a 14 años y <50 kg)

La posología recomendada por vía oral es la siguiente:

Régimen de dosificación de carga (primeras 24 horas)	No se recomienda administrar dosis de carga por vía oral
Dosis de Mantenimiento (después de las primeras 24 horas)	9 mg/kg dos veces al día (una dosis máxima de 350 mg dos veces al día)

Nota: Con base en un análisis farmacocinético de la población en 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad y 26 adolescentes inmunocomprometidos de 12 a <17 años de edad.

La recomendación de dosis oral para niños está basada en estudios en los cuales voriconazol se administró como formulación en polvo para suspensión oral. No se ha investigado la bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y las tabletas en una población pediátrica. Considerando el tiempo de tránsito gastroentérico limitado asumido en pediatría, puede ser que la absorción de las tabletas sea diferente en los pacientes pediátricos comparados con los adultos.

Se recomienda iniciar el tratamiento con el régimen intravenoso, y el régimen oral debe considerarse únicamente después de que haya una mejora clínica considerable. Es importante observar que una dosis intravenosa de 8 mg/kg resultará en una exposición a voriconazol aproximadamente 2 veces mayor que una dosis oral de 9 mg/kg.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años no ha sido establecida (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia-Propiedades farmacodinámicas). Por lo tanto, voriconazol no es recomendado para niños menores de 2 años de edad. El uso en pacientes pediátricos de 2 a <12 años con insuficiencia hepática o renal no ha sido estudiado (vea las Secciones Reacciones secundarias y adversas y Farmacocinética y farmacodinamia).

Uso en todos los demás adolescentes (12 a 14 años y ≥50 kg; 15 a 16 años independientemente del peso corporal)
Voriconazol debe ser administrado como en adultos

Ajuste de la dosis
Si la respuesta del paciente es inadecuada, la dosis puede ser aumentada en pasos de 1 mg/kg (o en pasos de 50 mg si la dosis máxima oral de 350 mg fue usada inicialmente). Si los

pacientes son incapaces de tolerar el tratamiento, reduzca la dosis en pasos de 1 mg/kg (o en pasos de 50 mg si la dosis máxima oral de 350 mg fue usada inicialmente).

Profilaxis en niños y adultos

La profilaxis deberá ser iniciada el día del trasplante y podrá continuar hasta por 100 días. Solamente se mantendrá hasta 180 días después del trasplante en caso de continuar con la inmunosupresión o tener enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Posología
El régimen de dosificación recomendado para profilaxis es el mismo que para tratamiento en los grupos etarios respectivos. Consulte los cuadros de tratamiento previos.

Duración de la profilaxis
La seguridad y la eficacia del uso de voriconazol por más de 180 días no han sido estudiadas adecuadamente en ensayos clínicos.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay antídoto conocido para el voriconazol; se recomienda que el tratamiento de la sobredosis sea sintomático y de soporte.

13. PRESENTACIONES

Caja con 14 tabletas con 50 mg y 200 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.
No se use en el embarazo y la lactancia.
No se deje al alcance de los niños.
Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea Pfizer 800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: *371M2002 SSA IV*
®Marca Registrada

Clave de IPP:
Fecha de aprobación*:*

	Para control Interno de Pfizer
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	15Mar2022
PCO que revisó y aprobó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de Aprobación:	28-Mar-22
Médico que revisó y aprobó:	Fernando A. Silva Sänchez. HBU Medical Lead
Fecha de Aprobación:	25Mar2022
Referencia:	CDS Versión 28.0 (28Feb22)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 7. Precauciones generales, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género,