1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VFEND 200 mg tabletas recubiertas
VFEND 200 mg polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable para infusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tabletas recubiertas:
Cada tableta recubierta contiene 200 mg de voriconazol.

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable para infusión:
Cada vial contiene 200 mg de voriconazol, equivalentes a una solución de 10 mg/mL después de la reconstitución (ver Sección 6.6).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas
Polvo liofilizado

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Tratamiento de aspergilosis invasora;
- Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos;
- Tratamiento de infecciones invasoras serias por *Candida* (incluyendo *C. krusei);*
- Tratamiento de candidiasis esofágica;
- Tratamiento de infecciones micóticas serias, causadas por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.;
- Tratamiento de otras infecciones micóticas serias, en pacientes intolerantes a, o refractarios a, otra terapia;
- Prevención de brotes de infecciones micóticas en pacientes febriles de alto riesgo (pacientes con trasplante alogénico de médula ósea, pacientes con recaída de leucemia);
- Profilaxis en pacientes que tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones micóticas invasoras, como los sometidos a el trasplante hematopoyético de células madre (THCM).

4.2 Posología y método de administración

Tabletas recubiertas:
Las tabletas recubiertas de voriconazol se deben tomar por lo menos una hora antes, o una hora después de una comida.

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable para infusión:
El voriconazol requiere reconstitución y dilución (ver Sección 6.6) antes de su administración como una infusión intravenosa.

El polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable para infusión de voriconazol, **no** se recomienda para inyección en bolo.

Se recomienda que el voriconazol se administre con una velocidad máxima de 3 mg/kg por hora, durante 1 a 3 horas.

Productos sanguíneos y electrolitos concentrados
El voriconazol no deberá administrarse concomitantemente en infusión con ningún producto sanguíneo ni ninguna infusión a corto plazo de electrolitos concentrados, incluso si las dos infusiones se van a administrar en líneas (o cánulas) intravenosas separadas. Los trastornos de electrolitos, entre ellos hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, deberán corregirse antes de iniciar la terapia con voriconazol (ver Sección 4.4).

Soluciones intravenosas que contengan electrolitos (no concentrados)
El voriconazol podrá administrarse por infusión al mismo tiempo que otras soluciones intravenosas que contengan electrolitos (no concentrados), aunque a través de una línea separada.

Nutrición parenteral total (NPT)
El voriconazol podrá administrarse al mismo tiempo que la nutrición parenteral total, aunque a través de una línea separada. En caso de que se administre por un catéter de lumen múltiple, la NPT deberá administrarse utilizando un puerto diferente al utilizado para voriconazol (ver Sección 6.2).

Uso en adultos
El tratamiento se debe iniciar con el régimen intravenoso de dosis de carga especificado para el voriconazol, a fin de alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas el Día 1. El tratamiento intravenoso debe continuar por al menos 7 días antes de cambiar al tratamiento por vía oral (ver Sección 5.1). Una vez que el paciente ha mejorado clínicamente y puede tolerar la medicación por la boca, se puede utilizar voriconazol en forma de tableta recubierta oral. Con base en su biodisponibilidad oral alta (96%), el cambio de administración intravenosa a administración oral es factible, cuando esté indicado clínicamente (ver Sección 5.2).

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

	Intravenoso	Oral[a]	
		Pacientes con 40 kg y más	Pacientes con menos de 40 kg
Régimen de Dosis de Carga para Todas las Indicaciones (primeras 24 horas)	6 mg/kg cada 12 horas	-	-
Dosis de Mantenimiento (después de las primeras 24 horas)			
Profilaxis de infecciones micóticas invasoras/Prevención de rebrotes de infecciones	3-4 mg/kg cada 12 horas	200 mg (5 mL) cada 12 horas	100 mg (2,5 mL) cada 12 horas
Aspergilosis invasora/Infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*/Otras infecciones serias por levaduras[b]	4 mg/kg cada 12 horas	200 mg (5 mL) cada 12 horas	100 mg (2,5 mL) cada 12 horas
Candidemia en pacientes no neutropénicos	3-4 mg/kg cada 12 horas[c]	200 mg (5 mL) cada 12 horas	100 mg (2,5 mL) cada 12 horas

	Intravenoso	Oral[a]	
		Pacientes con 40 kg y más	Pacientes con menos de 40 kg
Candidiasis esofágica	No evaluado	200 mg (5 mL) cada 12 horas	100 mg (2,5 mL) cada 12 horas

[a] En estudios en voluntarios sanos, la dosis de 200 mg por vía oral cada 12 horas proporciona una exposición (ABCτ) similar a la dosis de 3 mg/kg IV cada 12 horas, la dosis de 300 mg por vía oral cada 12 horas proporcionan una exposición (ABCτ) similar a la dosis de 4 mg/kg IV cada 12 horas (ver Sección 5.2).
[b] En el estudio clínico fundamental de *Aspergilosis* Invasora, la mediana de duración de la terapia con voriconazol intravenoso fue de 10 días (rango 2 - 85 días). La mediana de duración de la terapia con voriconazol oral fue de 76 días (rango 2 – 232 días) (ver Sección 5.1).
[c] En los estudios clínicos, los pacientes con Candidemia recibieron 3 mg/kg cada 12 horas como terapia primaria, mientras que los pacientes con otras infecciones por *Candida* en tejidos profundos recibieron 4 mg/kg como terapia de rescate. Las dosis apropiadas deben basarse en la severidad y naturaleza de la infección.

Ajustes de dosis

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

Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento con esas dosis altas (es decir, 300 mg orales cada 12 horas), disminuya la dosis oral en fracciones de 50 mg, hasta llegar a una dosis de mantenimiento mínima de 200 mg cada 12 horas (o de 100 mg cada 12 horas, para pacientes de menos de 40 kg).

La fenitoína se puede coadministrar con el voriconazol, si la dosis de mantenimiento del voriconazol se aumenta desde 200 mg a 400 mg oralmente, cada 12 horas (de 100 mg a 200 mg oralmente, cada 12 horas, en pacientes con menos de 40 kg), ver Secciones 4.4 y 4.5.

Cuando se coadministre voriconazol con dosis ajustadas de efavirenz, la dosis de mantenimiento de voriconazol deberá incrementarse a 400 mg cada 12 horas (ver Secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

La duración del tratamiento dependerá de las respuestas clínica y micológica del paciente.

Administración intravenosa:
Si la respuesta del paciente es inadecuada con 3 mg/kg cada 12 horas, la dosis de mantenimiento intravenosa se puede aumentar a 4 mg/kg cada 12 horas.

Si los pacientes no pueden tolerar 4 mg/kg cada 12 horas, disminuya la dosis de mantenimiento intravenosa a un mínimo de 3 mg/kg cada 12 horas.

La fenitoína se puede coadministrar con el voriconazol, si la dosis de mantenimiento intravenosa de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg cada 12 horas (ver Secciones 4.4 y 4.5).

La duración del tratamiento dependerá de las respuestas clínica y micológica del paciente.

Uso en pacientes de edad avanzada
No se requieren ajustes posológicos en pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal
Tabletas recubiertas:
La farmacocinética del voriconazol administrado oralmente, no se afecta por insuficiencia renal. Por lo tanto, no es necesario ningún ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal leve a severa.

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable para infusión:
En los pacientes con disfunción renal de moderada a severa (depuración de creatinina <50 mL/min), ocurre acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutil-éter-β-ciclodextrina sódica (SBECD). A esos pacientes se les debe administrar el voriconazol por la vía oral, a menos que una evaluación del riesgo-beneficio para el paciente, justifique el uso del voriconazol intravenoso. Los niveles de creatinina sérica se deben monitorear de cerca en esos pacientes y, si ocurren aumentos, se debe considerar el cambio del tratamiento a voriconazol por vía oral.

El voriconazol es hemodializado, con una depuración de 121 mL/min. Una sesión de hemodiálisis de cuatro horas no remueve una cantidad de voriconazol que justifique un ajuste de la dosis.

El vehículo intravenoso, SBECD, es hemodializado con una depuración de 55 mL/min.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con daño hepático agudo, puesto en evidencia por resultados altos en las pruebas de función hepática (ALT, AST). Se recomienda el monitoreo continuo de las pruebas de función hepática, para detectar elevaciones adicionales.

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

El voriconazol no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática crónica severa (Child-Pugh C).

El voriconazol se ha asociado con elevaciones en las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, tales como ictericia, y solo se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática severa, si los beneficios superan el riesgo potencial. Los pacientes con insuficiencia hepática severa deben ser monitoreados cuidadosamente para evidenciar toxicidad hepática.

Uso en pediatría
Uso en niños (2 a <12 años) y adolescentes jóvenes (12 a 14 años y <50 kg)
El régimen recomendado de dosis es el siguiente:

	Intravenoso	**Oral**
Régimen de Dosis de Carga (primeras 24 horas)	9 mg/kg cada 12 horas	No recomendado
Dosis de Mantenimiento (después de las primeras 24 horas)	8 mg/kg dos veces al día	9 mg/kg dos veces al día (una dosis máxima de 350 mg dos veces al día)

Nota: Con base en un análisis farmacocinético poblacional en 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos con edades de 2 a <12 años y 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos con edades de 12 a <17 años.

Se recomienda iniciar la terapia con el régimen intravenoso, y el régimen oral debe ser considerado sólo después de que exista una mejoría clínica significativa. Cabe señalar que una dosis intravenosa de 8 mg/kg de voriconazol proporcionará una exposición aproximada 2 veces mayor que una dosis oral de 9 mg/kg.

La recomendación de dosificación oral para niños está basada en estudios donde se administró voriconazol en la formulación de polvo para suspensión oral. La bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y

las tabletas recubiertas no ha sido investigada en la población pediátrica. Considerando que el tiempo de tránsito gastrointestinal en los pacientes pediátricos es limitado, la absorción desde las tabletas recubiertas podría ser diferente en los pacientes pediátricos, en comparación con los adultos.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años no se ha establecido (ver Sección 5.1). Por lo tanto, no se recomienda el uso de voriconazol en niños menores de 2 años. No se ha establecido el uso en pacientes pediátricos de 2 a <12 años con insuficiencia renal o hepática (ver Secciones 4.8 y 5.2).

Uso en todos los otros adolescentes (12 a 14 años y ≥50 kg; de 15 a 16 años independientemente del peso corporal)
El voriconazol debe ser dosificado como a los adultos.

Ajuste de la posología
Si la respuesta del paciente es insuficiente, la dosis se puede aumentar en fracciones de 1 mg/kg (o en fracciones de 50 mg, si la dosis máxima oral de 350 mg fue utilizada inicialmente). Si el paciente no puede tolerar el tratamiento, reducir la dosis en fracciones de 1 mg/kg, (o en fracciones de 50 mg, si la dosis máxima oral de 350 mg fue utilizada inicialmente).

Profilaxis en adultos y niños

La profilaxis se debe iniciar en el día del trasplante y se puede administrar durante un máximo de 100 días. Solo se puede continuar hasta 180 días después del trasplante en caso de la inmunosupresión continua o de la enfermedad de injerto frente al huésped (EIFH) (ver Sección 5.1).

Posología
El régimen de posología recomendado para la profilaxis es el mismo que para el tratamiento en los respectivos grupos etarios. Por favor, consulte las tablas de tratamiento anteriores.

Duración de la profilaxis
La seguridad y eficacia de la administración de voriconazol durante más de 180 días no se han estudiado adecuadamente en estudios clínicos.

4.3 Contraindicaciones

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

Los medicamentos interactivos enumerados en esta sección y en la sección 4.5 son una guía y no se consideran una lista completa de todos los posibles medicamentos que pueden estar contraindicados.

La administración concomitante de voriconazol está contraindicada con medicamentos que dependen en gran medida del CYP3A4 para el metabolismo, y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con reacciones graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.5):

- Terfenadina
- Astemizol
- Cisaprida
- Pimozida
- Lurasidona
- Quinidina
- Ivabradina
- Alcaloides del ergot (e.j., ergotamina, dihidroergotamina)
- Sirolimus

- Naloxegol
- Tolvaptán
- Finerenona
- Eplerenona
- Voclosporina
- Venetoclax: La administración conjunta está contraindicada al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis de venetoclax.

La administración concomitante de voriconazol está contraindicada con medicamentos que inducen CYP3A4 y reducen significativamente sus concentraciones plasmáticas de voriconazol:

- Coadministración con rifabutina, rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de larga duración (ej. Fenobarbital) y hierba de San Juan (ver sección 4.5).

- Efavirenz
  Está contraindicada la administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg QD o superiores (ver sección 4.5). Para obtener información sobre la administración conjunta de voriconazol y dosis más bajas de efavirenz, ver sección 4.4.

- Ritonavir
  La administración concomitante con dosis altas de ritonavir (400 mg y superiores dos veces al día) está contraindicada (ver sección 4.5). Para obtener información sobre la administración concomitante de voriconazol con dosis más bajas de ritonavir, ver sección 4.4

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Hipersensibilidad: Se debe tener precaución cuando se les prescriba voriconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Reacciones relacionadas con la infusión: Durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol, se observaron reacciones relacionadas con la infusión, predominantemente rubefacción y náusea. Dependiendo de la severidad de los síntomas, se debe considerar la interrupción del tratamiento (ver Sección 4.8).

Eventos adversos cardíacos: Algunos azoles, incluido el voriconazol, han sido asociados con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Durante el desarrollo clínico y la vigilancia poscomercialización, se han presentado casos raros de *torsades de pointes* en pacientes que toman voriconazol. Estos casos involucraron a pacientes gravemente enfermos, con múltiples factores de riesgo que confundían, tales como historia de quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatía, hipopotasemia y medicaciones concomitantes que pudieron haber contribuido. El voriconazol se debe administrar con precaución a los pacientes con condiciones potencialmente proarrítmicas, tales como:

- Prolongación del intervalo QT congénita o adquirida
- Cardiomiopatía, en particular cuando la insuficiencia cardíaca está presente
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas existentes
- Medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver Sección 4.5)

Alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben ser controladas y corregidas, si es necesario, antes de iniciar y durante el tratamiento con voriconazol (ver Sección 4.2).

Se condujo un estudio en voluntarios sanos, que examinó el efecto sobre el intervalo QT de dosis únicas de voriconazol, hasta 4 veces mayores que la dosis diaria usual. Ningún sujeto de ningún grupo tuvo un incremento en el QTc de ≥60 ms a partir de la línea de base. Ningún sujeto experimentó un intervalo que superara el umbral que potencialmente tiene relevancia clínica, de 500 mseg (ver Sección 5.1).

Toxicidad hepática: En estudios clínicos hubo casos de reacciones hepáticas serias, durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, incluyendo fatalidades). Se observó que los casos de reacciones hepáticas ocurrieron principalmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes graves (predominantemente malignidades hematológicas). En pacientes sin otros factores de riesgo identificables, ocurrieron reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia. La disfunción hepática usualmente ha sido reversible al descontinuar la terapia.

Monitoreo de la función hepática: Los pacientes que reciben voriconazol deben ser monitoreados cuidadosamente en búsqueda de toxicidad hepática. El manejo clínico debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (AST y ALT en concreto) en el inicio del tratamiento con voriconazol y al menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento. Si se continúa el tratamiento, la frecuencia de monitoreo puede reducirse a mensual si no hay cambios en las pruebas de función hepática.

Si las pruebas de función hepática se vuelven notablemente elevadas, el voriconazol debe interrumpirse, salvo que el criterio médico del riesgo-beneficio del tratamiento para el paciente justifique el uso continuo (ver Sección 4.2).

Eventos adversos visuales: Ha habido reportes poscomercialización de eventos adversos visuales prolongados, incluyendo neuritis óptica y papiledema. Estos eventos ocurrieron primariamente en pacientes severamente enfermos quienes tuvieron condiciones subyacentes y/o medicación concomitante la cual puede haber causado o contribuido a estos eventos (ver Sección 4.8).

Eventos adversos renales: Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes severamente enfermos, sometidos a tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes que están siendo tratados con voriconazol, estén siendo tratados concomitantemente con medicaciones nefrotóxicas y que presenten condiciones concurrentes que pueden resultar en una función renal disminuida.

Monitoreo de la función renal: Los pacientes deben ser monitoreados para evidenciar el desarrollo de función renal anormal. Esto debe incluir exámenes de laboratorio, particularmente de creatinina sérica (ver Sección 4.2).

Monitoreo de la función pancreática: Los adultos y los niños con factores de riesgo de pancreatitis aguda (p. ej., quimioterapia reciente, trasplante hematopoyético de células madre [THCM]), deberán ser vigilados con el objeto de detectar el desarrollo de pancreatitis durante el tratamiento con voriconazol.

Eventos adversos dermatológicos: Durante el tratamiento con voriconazol, algunos pacientes han desarrollado reacciones adversas cutáneas serias (SCARs, por sus siglas en inglés) tales como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), que pueden ser potencialmente mortales o mortales (ver Sección 4.8). Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea seria, el voriconazol debe ser descontinuado.

Adicionalmente, el voriconazol ha sido asociado con reacción de fotosensibilidad cutánea. Se ha observado un mayor riesgo de toxicidad cutánea con el uso concomitante de metotrexato, un fármaco asociado con la reactivación ultravioleta (UV). Existe la posibilidad de que este riesgo se observe con otros medicamentos asociados con la reactivación UV. Se recomienda que los pacientes, incluidos los niños, eviten la exposición a los rayos solares durante el tratamiento con voriconazol y usen medidas tales como ropa protectora y protector solar con alto factor de protección solar (FPS).

Eventos suprarrenales: Se han reportado casos reversibles de insuficiencia suprarrenal en pacientes que recibieron azoles, incluyendo voriconazol. Se ha informado de insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben azoles con o sin corticosteroides concomitantes. En pacientes que reciben azoles sin corticosteroides, la insuficiencia suprarrenal está relacionada con la inhibición directa de la esteroidogénesis por los azoles. En pacientes que toman corticosteroides, la inhibición de su metabolismo mediado por la CYP3A4 asociada al voriconazol puede conducir a un exceso de corticosteroides y supresión suprarrenal (ver Sección 4.5). También se ha notificado síndrome de Cushing con y sin insuficiencia suprarrenal posterior en pacientes que reciben voriconazol de forma concomitante con corticosteroides.

Los pacientes en tratamiento a largo plazo con voriconazol y corticosteroides (incluidos los corticosteroides inhalados, p. ej., budesonida) deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar la disfunción de la corteza suprarrenal tanto durante el tratamiento como cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol (ver Sección 4.5). Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas del síndrome de Cushing o insuficiencia suprarrenal.

Tratamiento a largo plazo

Los siguientes eventos adversos severos se han registrado en relación con el tratamiento con voriconazol a largo plazo:

Carcinoma de células escamosas de la piel (SCC, por sus siglas en inglés): en los pacientes con reacciones cutáneas de fotosensibilidad y factores de riesgo adicionales, se ha informado durante el tratamiento a largo plazo de carcinoma de células escamosas de la piel (incluyendo SCC cutáneo *in situ*, o enfermedad de Bowen) y melanoma. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe buscar asesoramiento multidisciplinario y el paciente debe ser derivado a un dermatólogo. Se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento con voriconazol. La evaluación dermatológica se debe realizar de forma sistemática y regular, siempre que voriconazol se continúe a pesar de la aparición de las lesiones relacionadas con fototoxicidad, para permitir la detección temprana y el manejo de las lesiones premalignas.

Si el paciente desarrolla una lesión cutánea con lesiones de la piel premalignas consistente con carcinoma de células escamosas o melanoma, se debe considerar la descontinuación del voriconazol.

Periostitis no infecciosa: Se ha reportado periostitis en pacientes sometidos a trasplante durante el tratamiento a largo plazo con voriconazol. Si un paciente presenta dolor esquelético y hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, se debe descontinuar el voriconazol.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en sujetos pediátricos menores de dos años (ver Sección 5.1). El voriconazol está indicado para pacientes pediátricos con dos o más años. En la población pediátrica se observó una frecuencia más alta de elevaciones en las enzimas hepáticas (ver Sección 4.8). La función hepática se debe monitorear en ambos, niños y adultos. La biodisponibilidad oral podría estar limitada en los pacientes pediátricos de 2 a 12 años con malabsorción y un peso corporal muy bajo para su edad. En tales casos, se recomienda la administración intravenosa del voriconazol.

La frecuencia de las reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Como se ha informado de una evolución hacia SCC, se deben garantizar medidas estrictas para la fotoprotección en esta población de pacientes. En los niños que sufren lesiones de fotoenvejecimiento, tales como lentigos o efélides, se recomienda evitar el sol y el seguimiento dermatológico incluso después de la interrupción del tratamiento.

Everolimus (sustrato de CYP3A4, sustrato de P-gp): La coadministración de voriconazol con everolimus no se recomienda debido a que se espera que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus. En la actualidad no hay datos suficientes para permitir las recomendaciones de dosificación en esta situación (ver Sección 4.5).

Fluconazol (inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La coadministración de voriconazol y fluconazol orales resulta en un aumento significativo en la $C_{máx}$ y ABCτ de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido que la reducción de la dosis y/o la frecuencia de voriconazol y fluconazol puedan eliminar este efecto. Se recomienda el monitoreo de eventos adversos asociados a voriconazol si el voriconazol se utiliza de manera secuencial después de fluconazol (ver Sección 4.5).

Efavirenz (inductor de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4): Cuando el voriconazol es coadministrado con efavirenz, la dosis de voriconazol debe incrementarse a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz debe ser reducida a 300 mg cada 24 horas (ver Secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

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 4.5). Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda un monitoreo con ECG frecuente.

Inhibidores de la tirosina quinasa (sustrato de CYP3A4): Se espera que la coadministración de voriconazol con inhibidores de la tirosina quinasa metabolizados por CYP3A4 aumente las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la tirosina quinasa y el riesgo de reacciones adversas. Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda la reducción de la dosis del inhibidor de la tirosina quinasa y el monitoreo clínico cercano (ver Sección 4.5).

Fenitoína (sustrato de CYP2C9 e inductor potente de CYP450): Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de fenitoína, cuando la fenitoína se coadministra con voriconazol. El uso concomitante de voriconazol y fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo (ver Sección 4.5).

Ritonavir (potente inductor de CYP450, inhibidor y sustrato de CYP3A4): La coadministración de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) debe evitarse a menos que una evaluación del riesgo/beneficio justifique el uso de voriconazol (ver Sección 4.5, para dosis altas ver Sección 4.3).

Metadona (sustrato de CYP3A4): Concentraciones plasmáticas aumentadas de metadona se han asociado con toxicidad, incluyendo prolongación del intervalo QT. Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y la toxicidad relacionada con la metadona, durante la coadministración. Se podría requerir una disminución de la dosis de la metadona (ver Sección 4.5).

Opioides de acción corta (sustrato de CYP3A4): La reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opioides de acción corta similares en estructura a alfentanilo y metabolizados por la CYP3A4 (p. ej., sufentanilo) debe ser considerada cuando se coadministra con voriconazol (ver Sección 4.5). Como la vida media de alfentanilo se prolonga 4 veces cuando el alfentanilo es coadministrado con voriconazol y en un estudio independiente publicado, el uso concomitante de voriconazol con fentanilo resulta en un aumento de la media de $ABC_{0-\infty}$ de fentanilo en 1,4 veces, un monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a opioides (incluyendo monitoreo respiratorio prolongado) puede ser necesario.

Opioides de acción prolongada (sustrato de CYP3A4): Se debe considerar la reducción en la dosis de oxicodona y otros opioides de acción prolongada metabolizados por la CYP3A4 (p. ej., hidrocodona) cuando se coadministra con voriconazol. Un monitoreo frecuente de eventos adversos asociados a opioides puede ser necesario (ver Sección 4.5).

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El voriconazol es metabolizado por, e inhibe la actividad de, las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas del CYP450 pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas, respectivamente, y existe la posibilidad de que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los sustratos metabolizados por estas isoenzimas del CYP450, en particular para sustancias metabolizadas por la CYP3A4, ya que voriconazol es un inhibidor potente de la CYP3A4, aunque el aumento del ABC depende del sustrato (ver la tabla de interacciones a continuación).

A menos que se especifique lo contrario, los estudios de interacción se han realizado en sujetos adultos sanos de sexo masculino usando dosificación múltiple hasta el estado estacionario, con voriconazol oral en dosis de 200 mg dos veces al día (BID). Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

El voriconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con medicación concomitante que se conoce que prolonga el intervalo QT. Cuando exista también un potencial de voriconazol de incrementar las concentraciones plasmáticas, la coadministración con las sustancias metabolizadas por las isoenzimas del citocromo CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida e ivabradina) está contraindicada (ver abajo y Sección 4.3).

Tabla de interacciones

Las interacciones entre voriconazol y otros productos medicinales se encuentran enumerados en la tabla de abajo (una vez al día como "QD", dos veces al día como "BID", tres veces al día como "TID" y no determinado como "ND"). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la relación de la media geométrica, está dentro (↔), inferior (↓) o superior (↑) del rango de 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción de doble vía. El ABC_{τ}, ABC_{t} y $ABC_{0-\infty}$ representan el área bajo la curva en un intervalo de dosificación, desde el tiempo cero hasta el tiempo con la medida detectable y desde el tiempo cero hasta el infinito, respectivamente.

Las interacciones en la tabla se presentan en el siguiente orden: contraindicaciones, aquellos pacientes que requieren un ajuste de la dosificación y un cuidadoso monitoreo clínico y/o biológico, y finalmente aquellos que no tienen ninguna interacción farmacocinética significativa pero que puede ser de interés clínico en este campo terapéutico.

Los medicamentos enumerados en la tabla son una guía y no se consideran una lista completa de todos los posibles medicamentos que están contraindicados o pueden interactuar con voriconazol.

Producto medicinal *[Mecanismo de Interacción]*	**Interacción** **Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones concernientes a la coadministración**
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina, e ivabradina *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos productos medicinales puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y raros casos de *torsades de pointes*.	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)

Producto medicinal ***[Mecanismo de Interacción]***	**Interacción** **Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones concernientes a la coadministración**
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (incluyendo, pero no limitado a: fenobarbital, mefobarbital) *[inductores potentes del CYP450]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada disminuyan significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) *[inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4]*		
Efavirenz 400 mg QD, coadministrado con voriconazol 200 mg BID	Efavirenz $C_{máx}$ ↑ 38% Efavirenz ABCτ ↑ 44% Voriconazol $C_{máx}$ ↓ 61% Voriconazol ABCτ ↓ 77%	La administración de dosis estándar de voriconazol con efavirenz 400 mg QD o superiores está **contraindicado** (ver Sección 4.3).
Efavirenz 300 mg QD, coadministrado con voriconazol 400 mg BID*	En comparación con efavirenz 600 mg QD, Efavirenz $C_{máx}$ ↔ Efavirenz ABCτ ↑ 17% En comparación con voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{máx}$ ↑ 23% Voriconazol ABCτ ↓ 7%	El voriconazol puede administrarse en conjunto con efavirenz, si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 400 mg BID y la dosis de efavirenz se disminuye a 300 mg QD. Cuando el tratamiento con voriconazol se detiene, se debe restaurar la dosis inicial de efavirenz (ver Sección 4.2).
Alcaloides del ergot (incluyendo, pero no limitado a: ergotamina y dihidroergotamina) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot y provocar ergotismo.	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)
Lurasidona *[sustrato del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de lurasidona.	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)
Naloxegol *[sustrato del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol.	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)
Finerenona *[sustrato del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de finerenona.	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)

Producto medicinal ***[Mecanismo de Interacción]***	**Interacción** **Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones concernientes a la coadministración**
Voclosporina	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de voclosporina.	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)
Eplerenona	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de eplerenona.	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)
Rifabutina *[inductor potente del CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministrado con voriconazol 400 mg BID)*	 Voriconazol $C_{máx}$ ↓ 69% Voriconazol ABCτ ↓ 78% Rifabutina $C_{máx}$ ↑ 195% Rifabutina ABCτ ↑ 331% En comparación con voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{máx}$ ↑ 104% Voriconazol ABCτ ↑ 87%	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)
Rifampicina (600 mg QD) *[inductor potente del CYP450]*	Voriconazol $C_{máx}$ ↓ 93% Voriconazol ABCτ ↓ 96%	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)
Ritonavir (inhibidor de proteasa) *[inductor potente del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4]* Dosis altas (400 mg BID) Dosis bajas (100 mg BID)*	 Ritonavir $C_{máx}$ y ABCτ ↔ Voriconazol $C_{máx}$ ↓ 66% Voriconazol ABCτ ↓ 82% Ritonavir $C_{máx}$ ↓ 25% Ritonavir ABCτ ↓13% Voriconazol $C_{máx}$ ↓ 24% Voriconazol ABCτ ↓ 39%	 La coadministración de voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y superiores, BID) está **contraindicado** (ver Sección 4.3). La coadministración de voriconazol con dosis bajas de ritonavir (100 mg BID) se debe evitar, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
Hierba de San Juan *[inductor del CYP450; inductor del P-gp]* 300 mg TID (coadministrado con voriconazol 400 mg una sola dosis)	 En un estudio publicado independientemente, Voriconazol $ABC_{0-\infty}$ ↓ 59%	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)

Producto medicinal ***[Mecanismo de Interacción]***	**Interacción** **Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones concernientes a la coadministración**
Tolvaptán *[sustrato del CYP3A]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán.	**Contraindicado** (ver Sección 4.3)
Venetoclax *[sustrato del CYP3A]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de venetoclax.	La administración concomitante de voriconazol está **contraindicada** al inicio y durante la fase de titulación de dosis de venetoclax (ver Sección 4.3). Se requiere una reducción de la dosis de venetoclax, según se indica en la información de prescripción de venetoclax durante la administración diaria constante; se recomienda un monitoreo cuidadoso de los signos de toxicidad.
Fluconazol (200 mg QD) *[inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]*	Voriconazol $C_{máx}$ ↑ 57% Voriconazol ABCτ ↑ 79% Fluconazol $C_{máx}$ ND Fluconazol ABCτ ND	No se ha establecido que la reducción de la dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol eliminen este efecto. Se recomienda el monitoreo de los eventos adversos relacionados al voriconazol, si el voriconazol se utiliza de manera secuencial después de fluconazol.
Fenitoína *[sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministrada con voriconazol 400 mg BID)*	 Voriconazol $C_{máx}$ ↓ 49% Voriconazol ABCτ ↓ 69% Fenitoína $C_{máx}$ ↑ 67% Fenitoína ABCτ ↑ 81% En comparación con voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{máx}$ ↑ 34% Voriconazol ABCτ ↑ 39%	El uso concomitante de voriconazol con fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio sobrepase el riesgo. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los niveles plasmáticos de fenitoína. La fenitoína puede ser coadministrada con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta en 5 mg/kg IV BID o desde 200 mg a 400 mg oral BID, (100 mg a 200 mg oral BID en pacientes con un peso menor a 40 kg) (ver Sección 4.2).

Producto medicinal ***[Mecanismo de Interacción]***	**Interacción** **Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones concernientes a la coadministración**
Letermovir *[inductor del CYP2C9 y CYP2C19]*	Voriconazol $C_{máx}$ ↓ 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.
Flucloxacilina *[inductor de CYP450]*	Aunque no se ha estudiado, se ha informado que la flucloxacilina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con flucloxacilina, monitoree la pérdida potencial de la efectividad del voriconazol.
Lemborexant *[sustrato del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de lemborexant.	El uso concomitante de voriconazol con lemborexant debe evitarse.
Glasdegib *[sustrato del 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 quinasa (incluyendo, pero no limitado a: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la tirosina quinasa metabolizados por CYP3A4.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda la reducción de la dosis del inhibidor de la tirosina quinasa y el monitoreo clínico cercano.
Anticoagulantes Warfarina (30 mg dosis única, coadministrada con 300 mg BID de voriconazol) *[sustrato del CYP2C9]* Otras cumarinas orales (incluyendo, pero no limitado a: fenprocumón, acenocumarol) *[sustratos del CYP2C9 y CYP3A4]*	 Aumento máximo en el tiempo de protrombina fue de aproximadamente 2 veces. Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas que puede producir un aumento en el tiempo de protrombina.	 Se recomienda un monitoreo cercano del tiempo de protrombina u otras pruebas de anticoagulación adecuadas, en consecuencia, se debe ajustar la dosis de anticoagulante.
Ivacaftor *[sustrato del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de ivacaftor con riesgo de aumento de reacciones adversas.	Se recomienda la disminución de la dosis de ivacaftor.

Producto medicinal ***[Mecanismo de Interacción]***	**Interacción** **Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones concernientes a la coadministración**
Eszopiclona *[sustrato del 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.
Benzodiazepinas *[sustratos del CYP3A4]* Midazolam (dosis única IV de 0,05 mg/kg) Midazolam (dosis única oral de 7,5 mg) Otras benzodiazepinas (incluyendo, pero no limitado a: triazolam, alprazolam)	En un estudio independiente publicado, Midazolam $ABC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 veces En un estudio independiente publicado, Midazolam $C_{máx}$ ↑ 3,8 veces Midazolam $ABC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 veces Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de otras benzodiazepinas que son metabolizadas por el CYP3A4 y que resulte en un efecto sedante prolongado.	Se debe considerar la disminución de la dosis de benzodiazepinas.
Inmunosupresores *[sustratos del CYP3A4]* Sirolimus (dosis única de 2 mg) Everolimus *[también sustrato de P-gp]* Ciclosporina (en receptores estables de trasplante renal que reciben ciclosporina como terapia crónica)	 En un estudio independiente publicado, Sirolimus $C_{máx}$ ↑ 6,6 veces Sirolimus $ABC_{0-\infty}$ ↑ 11 veces Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus. Ciclosporina $C_{máx}$ ↑ 13% Ciclosporina ABCτ ↑ 70%	 La coadministración de voriconazol y sirolimus está **contraindicada** (ver Sección 4.3). No se recomienda la coadministración de voriconazol y everolimus porque se espera que voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus (ver Sección 4.4). Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con ciclosporina, se recomienda que la dosis de ciclosporina se reduzca a la mitad y que el nivel de ciclosporina sea monitoreado cuidadosamente. El aumento de los

Producto medicinal ***[Mecanismo de Interacción]***	**Interacción** **Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones concernientes a la coadministración**
		niveles de ciclosporina se ha asociado con nefrotoxicidad. Cuando se descontinúa el voriconazol, los niveles de ciclosporina deben ser monitoreados cuidadosamente y aumentar la dosis según sea necesario.
Tacrolimus (0,1 mg/kg dosis única)	Tacrolimus $C_{máx}$ ↑ 117% Tacrolimus ABC_t ↑ 221%	Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con tacrolimus, se recomienda que la dosis de tacrolimus se reduzca a la tercera parte de la dosis original y monitorear cuidadosamente los niveles de tacrolimus. El aumento de los niveles de tacrolimus se ha asociado con nefrotoxicidad. Cuando se descontinúa el voriconazol, los niveles de tacrolimus deben ser monitoreados cuidadosamente y aumentar la dosis según sea necesario.
Opioides de Acción Prolongada *[sustratos del CYP3A4* Oxicodona (10 mg dosis única)	En un estudio independiente publicado, Oxicodona $C_{máx}$ ↑ 1,7 veces Oxicodona $ABC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de oxicodona y de otros opioides de acción prolongada metabolizados por el CYP3A4 (p. ej., hidrocodona). Puede ser necesario el monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a opioides.
Metadona (32-100 mg QD) *[sustrato del CYP3A4]*	R-metadona (activa) $C_{máx}$ ↑ 31% R-metadona (activa) ABCτ ↑ 47% S-metadona $C_{máx}$ ↑ 65% S-metadona ABCτ ↑ 103%	Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y de la toxicidad relacionada a metadona, incluyendo la prolongación del intervalo QT. Puede ser necesaria la reducción de la dosis de metadona.
Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) *[sustratos del CYP2C9]*		Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y de la toxicidad relacionada a los AINEs. Puede ser necesaria la disminución de la dosis de los AINEs.
Ibuprofeno (dosis única de 400 mg)	S-Ibuprofeno $C_{máx}$ ↑ 20% S-Ibuprofeno $ABC_{0-\infty}$ ↑ 100%	
Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	Diclofenaco $C_{máx}$ ↑ 114% Diclofenaco $ABC_{0-\infty}$ ↑ 78%	

Producto medicinal ***[Mecanismo de Interacción]***	**Interacción** **Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones concernientes a la coadministración**
Omeprazol (40 mg QD)* *[inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y del CYP3A4]*	Omeprazol $C_{máx}$ ↑ 116% Omeprazol ABCτ ↑ 280% Voriconazol $C_{máx}$ ↑ 15% Voriconazol ABCτ ↑ 41% Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 también pueden ser inhibidos por el voriconazol y puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos productos medicinales.	No se recomienda el ajuste de la dosis de voriconazol. Cuando se inicia el voriconazol en pacientes que ya reciben dosis de omeprazol de 40 mg o más, se recomienda que la dosis de omeprazol se reduzca a la mitad.
Anticonceptivos Orales* *[sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19]*		Se recomienda el monitoreo de los eventos adversos relacionados a los anticonceptivos orales, además de las de voriconazol.
Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol $C_{máx}$ ↑ 36% Etinilestradiol ABCτ ↑ 61% Noretisterona $C_{máx}$ ↑ 15% Noretisterona ABCτ ↑ 53% Voriconazol $C_{máx}$ ↑ 14% Voriconazol ABCτ ↑ 46%	
Opioides de Acción Corta *[sustratos del CYP3A4]* Alfentanilo (20 µg/kg dosis única, en administración conjunta con naloxona) Fentanilo (5 µg/kg dosis única)	 En un estudio independiente publicado, Alfentanilo $ABC_{0-\infty}$ ↑ 6 veces En un estudio independiente publicado, Fentanilo $ABC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y de otros opioides de acción corta de estructura similar al alfentanilo y que son metabolizados por la CYP3A4 (p. ej., sufentanilo). Se recomienda el monitoreo frecuente y extendido de la depresión respiratoria y de otros eventos adversos asociados a opioides.
Estatinas (p.ej., lovastatina) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de las estatinas que son metabolizadas por la CYP3A4 y llevar a rabdomiólisis.	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con estatinas metabolizadas por la CYP3A4, se debe considerar una reducción de la dosis de estatinas.
Sulfonilureas (incluyendo, pero no limitado a: tolbutamida, glipizida, gliburida) *[sustratos del CYP2C9]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas y ocasionar hipoglucemia.	Se recomienda un monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea. Se debe considerar la reducción de las dosis de sulfonilureas.
Alcaloides de la Vinca (incluyendo, pero no limitado a: vincristina y vinblastina) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca y llevar a neurotoxicidad.	Se recomienda la reducción de la dosis de los alcaloides de la vinca.

Producto medicinal ***[Mecanismo de Interacción]***	**Interacción** **Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones concernientes a la coadministración**
Otros inhibidores de la proteasa del VIH (incluyendo, pero no limitado a: saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* *[sustratos e inhibidores del CYP3A4]*	No se ha estudiado clínicamente. Estudios *in vitro* demostraron que el voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH y el metabolismo de voriconazol también puede ser inhibido por los inhibidores de la proteasa del VIH.	Puede ser necesario el ajuste de la dosificación y el monitoreo cuidadoso por cualquier ocurrencia de toxicidad por el medicamento y/o falta de eficacia.
Otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITRNN) (incluyendo, pero no limitado a: delavirdina, nevirapina)* *[sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450]*	No se ha estudiado clínicamente. Estudios *in vitro* demostraron que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por ITRNN y que el voriconazol puede inhibir el metabolismo de los ITRNN. Los hallazgos del efecto de efavirenz en voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por ITRNN.	Puede ser necesario el ajuste de la dosificación, así como el monitoreo cuidadoso por cualquier ocurrencia de toxicidad al medicamento y/o falta de eficacia.
Tretinoína *[sustrato del 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.
Mavacamten *[sustrato del CYP2C19, CYP3A4 y CYP2C9]*	La coadministración de voriconazol con mavacamten puede incrementar la concentración plasmática de mavacamten y aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca.	Consulte el inserto del producto mavacamten para mayor información.
Cimetidina (400 mg BID) *[inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico]*	Voriconazol $C_{máx}$ ↑ 18% Voriconazol ABCτ ↑ 23%	Sin ajuste de la dosificación
Digoxina (0,25 mg QD) *[sustrato del P-gp]*	Digoxina $C_{máx}$ ↔ Digoxina ABCτ ↔	Sin ajuste de la dosificación
Indinavir (800 mg TID) *[inhibidor y sustrato del CYP3A4]*	Indinavir $C_{máx}$ ↔ Indinavir ABCτ ↔ Voriconazol $C_{máx}$ ↔ Voriconazol ABCτ ↔	Sin ajuste de la dosificación
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) [inhibidor del CYP3A4]	Voriconazol $C_{máx}$ y ABCτ ↔	Sin ajuste de la dosificación

Producto medicinal ***[Mecanismo de Interacción]***	**Interacción** **Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones concernientes a la coadministración**
Azitromicina (500 mg QD)	Voriconazol $C_{máx}$ y ABCτ ↔ No se conoce el efecto del voriconazol sobre la eritromicina y azitromicina.	
Ácido micofenólico (1 g dosis única) *[sustrato de la UDP-glucuronil transferasa]*	Ácido micofenólico $C_{máx}$ ↔ Ácido micofenólico ABC_t ↔	Sin ajuste de la dosificación
Corticosteroides Prednisolona (dosis única de 60 mg) *[substrato de CYP3A4]*	Prednisolona $C_{máx}$ ↑ 11% Prednisolona $ABC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Sin ajuste de la dosificación Los pacientes en tratamiento a largo plazo con voriconazol y corticosteroides (incluidos los corticosteroides inhalatorios, p. ej., budesonida) deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar la disfunción de la corteza suprarrenal tanto durante el tratamiento como cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol (ver Sección 4.4).
Ranitidina (150 mg BID) *[aumenta el pH gástrico]*	Voriconazol $C_{máx}$ y ABCτ ↔	Sin ajuste de la dosificación

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe información adecuada sobre el uso del voriconazol en mujeres embarazadas.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en dosis altas (ver Sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

El voriconazol no se debe administrar en el embarazo (ver Sección 4.3).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres con posibilidad de embarazo deben usar siempre anticoncepción eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

La excreción del voriconazol en la leche materna no ha sido investigada. La lactancia materna debe ser interrumpida en el inicio del tratamiento con voriconazol.

Fertilidad

En un estudio en animales, se demostró que no hay alteración de la fertilidad en ratas macho y hembra (ver

Sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

El voriconazol puede causar daños transitorios y reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, tales como manejar u operar maquinarias, mientras estén experimentando dichos síntomas. Los pacientes no deben manejar durante la noche, mientras estén tomando voriconazol.

4.8 Efectos indeseables

El perfil de seguridad del voriconazol en adultos está basado en una base de datos de seguridad de más de 2.000 sujetos (1.603 pacientes adultos en estudios terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, que contiene pacientes con malignidades hematológicas, pacientes infectados con el VIH con candidiasis esofágica e infecciones micóticas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

Adicionalmente, la seguridad del voriconazol se investigó en 279 pacientes (incluidos 270 adultos) que fueron tratados con voriconazol en un estudio de profilaxis. El perfil de eventos adversos en este estudio de profilaxis fue similar al perfil de seguridad establecido con 2.000 sujetos en los estudios clínicos con voriconazol.

La siguiente tabla incluye las reacciones adversas por todas las causas en 1.873 adultos de los estudios terapéuticos (1.603) y preventivos (270) agrupados. Los eventos adversos reportados más comúnmente fueron deterioros visuales, alteraciones en las pruebas de función hepática, pirexia, erupción, vómito, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal. La severidad de los eventos adversos fue leve a moderada. No se vieron diferencias clínicamente significativas cuando se analizaron los datos de seguridad por edad, raza o género.

Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento en Adultos a partir de los Estudios Terapéuticos y de Profilaxis

Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA	**Reacciones Adversas al Medicamento**
Infecciones e infestaciones	Colitis pseudomembranosa, sinusitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Carcinoma de células escamosas (incluyendo SCC cutáneo *in situ*, o enfermedad de Bowen)[*,g]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada, síndrome de falla medular, 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, estado de 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

Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento en Adultos a partir de los Estudios Terapéuticos y de Profilaxis

Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos oculares	Atrofia óptica, trastorno del nervio óptico[f], papiledema[g], hemorragia retinal, crisis oculógira, opacidad de la córnea, deterioro 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, prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo del haz auriculoventricular, 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, lengua inflamada, diarrea, vómitos, duodenitis, queilitis, gastroenteritis, dispepsia, dolor abdominal, glositis, estreñimiento, gingivitis, náuseas
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, ictericia, ictericia colestásica, hepatitis[i], hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis, prueba de función hepática anormal
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Necrólisis epidérmica tóxica[g], síndrome de Stevens-Johnson[g], reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos[*,g], angioedema, pseudoporfiria, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, psoriasis, lupus eritematoso cutáneo[*], erupción medicamentosa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, erupción 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 en el pecho, edema facial[j], reacción en el lugar de la infusión, enfermedad similar a la influenza, astenia, escalofríos, pirexia
Investigaciones	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de colesterol en sangre

*RAM identificada poscomercialización

[a] Incluye neutropenia febril y neutropenia.

[b] Incluye púrpura trombocitopénica inmunitaria.

[c] Incluye encefalopatía hipóxico-isquémica y encefalopatía metabólica.

[d] Incluye acatisia y parkinsonismo.

[e] Incluye rigidez nucal y tetania.

[f] Se informó la ocurrencia de neuritis óptica prolongada posterior a la comercialización. Ver Sección 4.4.

[g] Ver Sección 4.4.

[h] Ver el párrafo “Deterioros visuales” en Sección 4.8.

[i] Incluye lesiones hepáticas provocadas por el medicamento, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad.

[j] Incluye edema periorbital, edema labial y edema bucal.

Deterioros Visuales

En estudios clínicos, los deterioros visuales (incluida la visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia,

daltonismo, cianopsia, trastorno ocular, aura visual, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, flotadores vítreos y xantopsia) con voriconazol fueron muy comunes.

Los deterioros visuales son pasajeros y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría en el lapso de 60 minutos. Existe evidencia de atenuación con dosis repetidas de voriconazol. Los deterioros visuales generalmente fueron leves, raramente resultaron en discontinuación y no han sido asociados con secuelas a largo plazo. Los deterioros visuales podrían estar asociados con niveles plasmáticos y/o dosis altas.

Existen reportes poscomercialización sobre eventos adversos visuales prolongados (ver Sección 4.4).

El mecanismo de acción se desconoce, pero es probable que el sitio de acción esté en la retina.

En un estudio en voluntarios sanos que investigaba el impacto del voriconazol sobre la función retiniana, el voriconazol causó una reducción de la amplitud de onda del electrorretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Los cambios en el ERG no progresaron durante los 29 días de la administración y fueron completamente reversibles al suspender el voriconazol.

Los efectos a largo plazo de voriconazol (mediana 169 días; rango 5-353 días) sobre la función visual, se evaluaron en sujetos con paracoccidioidomicosis. El voriconazol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la función visual, evaluada con exámenes de agudeza visual, campos visuales, visión a color y sensibilidad al contraste. No hubo signos de toxicidad retiniana. 17/35 de los sujetos con voriconazol experimentaron eventos adversos visuales. Estos eventos no llevaron a la discontinuación, generalmente fueron leves, ocurrieron durante la primera semana de tratamiento y se resolvieron durante la terapia continua con voriconazol.

Reacciones Dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy comunes en los pacientes tratados con voriconazol en los estudios clínicos, pero esos pacientes tenían enfermedades subyacentes serias y múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones tuvieron una severidad leve a moderada. Los pacientes desarrollaron reacciones adversas cutáneas serias (SCARs, por sus siglas en inglés), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (poco común), necrólisis epidérmica tóxica (rara), reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) que fue reportada poscomercialización (frecuencia desconocida), y eritema multiforme (rara), durante el tratamiento con voriconazol (ver Sección 4.4).

Si los pacientes desarrollaban una erupción, eran monitoreados de cerca y se les discontinuaba el voriconazol si las lesiones progresaban. Los pacientes que recibieron tratamiento con voriconazol a largo plazo desarrollaron reacciones de fotosensibilidad en la piel (ver Sección 4.4).

Las reacciones adversas dermatológicas potencialmente relacionadas con la fototoxicidad (pseudoporfiria, queilitis y lupus eritematoso cutáneo) también se informan con voriconazol. Se les recomienda a todos los pacientes evitar la exposición al sol y utilizar fotoprotección. Si ocurre una fototoxicidad, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con voriconazol y realizar una evaluación dermatológica (ver Sección 4.4).

Pruebas de Función Hepática

La incidencia global de los aumentos en las transaminasas >3x el LSN (sin comprender un evento adverso necesariamente) en el programa clínico del voriconazol, fue de 18,0% (319/1.768) en adultos y 25,8% (73/283) en sujetos pediátricos que recibieron voriconazol para uso terapéutico y preventivo combinado. Las anormalidades en las pruebas de función hepática podrían asociarse con niveles plasmáticos y/o dosis

altas. La mayoría de las pruebas de función hepática anormales se resolvieron durante el tratamiento sin ajustes de la dosis o después de ajustarla, incluyendo la discontinuación del tratamiento.

El voriconazol ha sido asociado con casos de toxicidad hepática seria, en pacientes con otras condiciones subyacentes graves. Estas incluyen casos de ictericia y hepatitis e insuficiencia hepática que resultaron en la muerte.

Uso Pediátrico

La seguridad del voriconazol se investigó en 288 pacientes pediátricos, con edades de 2 a <12 años (169) y 12 a <18 años (119) que recibieron voriconazol como profilaxis (183) y uso terapéutico (105). El perfil de eventos adversos en esos 288 pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. Se observó una mayor frecuencia de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes pediátricos que en adultos, informado como evento adverso (aumento del 14,2% de transaminasas en pacientes pediátricos en comparación con 5,3% en adultos). La seguridad de voriconazol se investigó en pacientes pediátricos adicionales de 2 a <12 años, a quienes se los observó en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de eventos adversos en esos pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos.

Los datos de poscomercialización sugieren que puede haber una mayor ocurrencia de reacciones de la piel en la población pediátrica comparada con la de adultos.

Existen reportes poscomercialización de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Durante la infusión de la formulación intravenosa del voriconazol en sujetos sanos, han ocurrido reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo rubefacción, fiebre, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, desmayo, náusea, prurito y erupción. Los síntomas aparecieron inmediatamente después de iniciar la infusión (ver Sección 4.4).

4.9 Sobredosis

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

No existe un antídoto conocido para voriconazol; se recomienda que el tratamiento de la sobredosificación sea sintomático y de apoyo.

El voriconazol es hemodializado, con una depuración de 121 mL/min. El vehículo intravenoso, SBECD, es hemodializado con depuración de 55 mL/min. En el caso de una sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a remover el voriconazol y del SBECD del organismo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Modo de acción

El voriconazol es un agente triazol antimicótico. El modo primario de acción del voriconazol es la inhibición del citocromo P-450 micótico mediado por la desmetilación del 14 alfa-lanosterol, un paso esencial en la biosíntesis del ergosterol micótico. La acumulación de los 14 alfa-metil esteroles se correlaciona con la pérdida subsecuente de ergosterol en la membrana celular micótica y puede ser responsable de la actividad antimicótica del voriconazol. El voriconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 micótico que para las diversas enzimas del sistema citocromo P-450 de mamíferos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En 10 estudios terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas promedio y máxima en sujetos individuales a través de los estudios fue de 2.425 ng/mL (rango intercuartil de 1.193 a 4.380 ng/mL) y de

3.742 ng/mL (rango intercuartil de 2.027 a 6.302 ng/mL), respectivamente. Se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima y la eficacia de los estudios terapéuticos de voriconazol.

El análisis de la farmacocinética-farmacodinámica de los datos de los estudios clínicos identificó asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y tanto en las anormalidades de las pruebas de la función hepática como en los trastornos visuales.

Microbiología

In vitro, el voriconazol exhibe actividad antimicótica de amplio espectro, con potencia antimicótica contra especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente al fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans)* y actividad fungicida contra todas las especies *Aspergillus* estudiadas. Además, el voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* contra patógenos micóticos emergentes, incluyendo aquellos tales como *Scedosporium* o *Fusarium* que tienen susceptibilidad limitada a agentes antimicóticos existentes.

Se ha demostrado eficacia clínica (con respuesta parcial o completa, ver más adelante bajo Experiencia Clínica) para *Aspergillus* spp. incluyendo *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans*, *Candida* spp., incluyendo *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis* y *C. tropicalis* y cantidades limitadas de *C. dubliniensis, C. inconspicua* y C. *guilliermondii, Scedosporium* spp., incluyendo *S. apiospermum, S. prolificans* y *Fusarium* spp.

Otras infecciones micóticas tratadas (con respuesta parcial frecuente o total), incluyeron casos aislados de infecciones por *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium* spp. incluyendo *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon* spp. incluyendo *T. beigelii*.

La actividad *in vitro* contra aislados clínicos se observó para *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum,* con la mayoría de las cepas inhibidas por concentraciones de voriconazol en el rango de 0,05 a 2 μg/mL.

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

Puntos de corte

Los especímenes para el cultivo micótico y otros estudios de laboratorio relevantes (serología, histopatología) se deben obtener antes de la terapia, para aislar e identificar los organismos causativos. La terapia se puede instituir antes de conocer los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que estén disponibles esos resultados, la terapia antiinfecciosa debe ajustarse como corresponda.

Las especies más frecuentemente implicadas en la causa de infecciones a humanos incluyen *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* and *C. krusei*, todas exhiben concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de menos de 1 mg/L para voriconazol.

Sin embargo, la actividad *in vitro* de voriconazol contra las especies de *Candida* no es uniforme. Específicamente, para *C. glabrata,* las CIM de voriconazol para cepas aisladas resistentes a fluconazol son proporcionalmente mayores que aquellas cepas aisladas susceptibles a fluconazol. Por lo tanto, deben hacerse todos los esfuerzos para identificar *Candida* a nivel de especie. Si las pruebas de susceptibilidad antimicótica están disponibles, los resultados de las CIM pueden ser interpretados usando los criterios de

los puntos de corte.

Puntos de corte según el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, por sus siglas en inglés)

Las especies de *Candida*: La interpretación estándar para voriconazol frente a especies de *Candida* son aplicables sólo a las pruebas realizadas usando EUCAST para la dilución en microcaldo que es un método de referencia para las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) leídas a las 24 horas.

Criterios establecidos para los puntos de corte por la EUCAST

Especies de *Candida* y *Aspergillus*	**Puntos de corte de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) (mg/L)**	
	≤S (Susceptible)	**>R (Resistente)**
Candida 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 especies 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 especies[6]	EI	EI

[1]Las cepas con valores de CIM sobre el punto de corte Susceptible/Intermedio (S/I) son raros o no se han notificado todavía. La identificación y las pruebas de susceptibilidad antimicótica sobre dicha cepa se debe repetir y si se confirma el resultado enviar la cepa aislada a un laboratorio de referencia. Hasta que haya evidencia con respecto a la respuesta clínica para cepas aisladas confirmadas 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 listadas a continuación cuando las CIM fueron inferiores o iguales a los cortes 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 epidemiológicos (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 especies se han determinado principalmente con base en datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CIM de especies específicas de *Candida*. Son para uso exclusivo para 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 invasoras) se puede utilizar voriconazol siempre que se garantice una exposición suficiente".
[5]Los ECOFF para estas especies son en general una dilución dos veces mayor que para *A. fumigatus*.
[6]No se ha determinado puntos de corte no relacionados con especies.

Puntos de Corte según Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, por sus siglas en inglés)

Puntos de corte de los criterios establecidos por CLSI

Métodos de Pruebas de susceptibilidad
Las especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos: No se han establecido los criterios de interpretación para especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos.

Especies de *Candida*: Las normas de interpretación de voriconazol frente a especies de *Candida* son aplicables sólo a las pruebas realizadas por Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), utilizando el método de referencia de dilución en microcaldo M27 para las CIM a las 48 horas o el método de referencia de difusión en disco M44 para diámetro de la zona a las 24 horas.

Técnicas de dilución en caldo: Se usan métodos cuantitativos para determinar CIM antimicóticas. Estas CIM permiten hacer estimativos de la susceptibilidad de las especies de *Candida* a los agentes antimicóticos. Las CIM se deben determinar usando un procedimiento estandarizado a las 48 horas. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de microdilución (caldo) con concentraciones estandarizadas del inóculo y concentraciones estandarizadas de voriconazol en polvo. Los valores de CIM deben ser interpretados conforme a los criterios que se dan en la siguiente tabla.

Técnicas de difusión: Los métodos cualitativos que exigen la medición de los diámetros de zona también ofrecen estimativos reproducibles de la susceptibilidad de las especies de *Candida* a un agente antimicótico. Uno de esos procedimientos estandarizados exige el uso de concentraciones estandarizadas del inóculo. En este procedimiento se usan discos de papel impregnados con 1 microgramo de voriconazol para examinar la susceptibilidad de las levaduras al voriconazol. Los criterios de interpretación de la difusión en disco también se dan en la siguiente tabla.

Criterios de Interpretación de la Susceptibilidad al Voriconazol

	Dilución en Caldo a las 48 horas (CIM en µg/mL)			Difusión en disco a las 24 horas (Diámetros de zona en mm)		
	Susceptible (S)	Susceptible dependiendo de la dosis (S-DD)	Resistente (R)	Susceptible (S)	Susceptible dependiendo de la dosis (S-DD)	Resistente (R)
Voriconazol	≤1,0	2,0	≥4,0	≥17	14-16	≤13

Nota 1: Se muestran los puntos de corte (µg/mL) para voriconazol contra especies de *Candida*. Si las CIM se miden usando una escala que arroja resultados que caen entre categorías, se implica la siguiente categoría más alta. Así, un aislado con una CIM de voriconazol de 1,5 µg/mL estaría en la categoría S-DD.

La categoría susceptible implica que los aislados resultan inhibidos por las concentraciones usualmente alcanzables del agente antimicótico examinado cuando se usa la dosificación recomendada para el sitio de la infección. La categoría susceptible dependiendo de la dosis implica que una infección debida al aislado puede ser tratada adecuadamente en lugares del cuerpo en los cuales los fármacos alcanzan concentraciones fisiológicas o cuando se usa una dosis más alta del fármaco. La categoría resistente implica que los aislados resultan no inhibidos por las concentraciones usualmente alcanzables del agente con esquemas normales de dosificación y la eficacia clínica del agente contra el aislado no ha sido demostrada de forma fiable en estudios de tratamiento.

Control de calidad

Los procedimientos estandarizados de las pruebas de susceptibilidad exigen el uso de organismos de control de calidad para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de prueba. El voriconazol estándar en polvo y los discos de 1 µg deben arrojar el intervalo de valores que se anota en la siguiente tabla.

NOTA: Los microorganismos de control de calidad son cepas específicas de organismos que tienen propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con mecanismos de resistencia y su expresión genética dentro del hongo; las cepas específicas empleadas para el 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

	Dilución en caldo (CIM en µg/mL)		Difusión en disco (Diámetro de zona en mm) @24 horas
	@24 horas	@48 horas	
Cepa de CC			
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

El desenlace exitoso se define en esta sección como respuesta completa o parcial.

Infecciones por *Aspergillus* – Eficacia en pacientes con aspergilosis de mal pronóstico

El voriconazol tiene actividad fungicida *in vitro* contra *Aspergillus* spp. La eficacia y el beneficio de la supervivencia del voriconazol comparado con la anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasora aguda se demostró en un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico en 277 pacientes inmunocomprometidos tratados durante 12 semanas. El voriconazol fue administrado por vía intravenosa con una dosis de carga de 6 mg/kg cada 12 horas por las primeras 24 horas seguido por una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas por un mínimo de 7 días. La terapia podría ser cambiada a la formulación oral a las dosis de 200 mg cada 12 horas. La mediana de duración de la terapia intravenosa de voriconazol fue de 10 días (rango 2-85 días). Después de la terapia intravenosa de voriconazol, la mediana de duración de voriconazol PO fue de 76 días (2-232 días).

Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas, signos, anormalidades radiográficas/broncoscópicas atribuibles presentes en condiciones iniciales) en 53% de los pacientes tratados con voriconazol comparado con 31% de los pacientes tratados con el comparador. La tasa de supervivencia a 84 días para el voriconazol fue más alta en grado estadísticamente significativo que la observada con el comparador y se demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo en favor del voriconazol tanto para el tiempo transcurrido hasta la muerte como para el tiempo hasta la suspensión del tratamiento por toxicidad.

Este estudio confirmó los hallazgos de un estudio anterior de diseño prospectivo en el cual hubo desenlace positivo en sujetos con factores de riesgo de mal pronóstico, como enfermedad de injerto contra huésped, y en especial infecciones cerebrales (normalmente asociadas con una mortalidad cercana al 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 serias invasoras por *Candida* – Eficacia en pacientes no neutropénicos

La eficacia del voriconazol comparado con el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol en el

tratamiento primario de la candidemia quedó demostrada en un estudio abierto, comparativo. En este estudio se incluyeron 370 pacientes no neutropénicos con candidemia demostrada (hemocultivo positivo y signos clínicos de infección), de los cuales 248 fueron tratados con voriconazol. La población de pacientes estaba seriamente enferma, aproximadamente 50% de los sujetos en la unidad de cuidado intensivo y 40% en ventilación mecánica en condiciones iniciales. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15 días en los dos grupos de tratamiento. Se observó una respuesta exitosa (resolución/mejoría de todos los signos y síntomas clínicos de infección, hemocultivos negativos para *Candida,* sitios de infección tisular profunda negativos para *Candida*) en 41% de los pacientes en los dos grupos de tratamiento 12 semanas después del final de la terapia (FDT).

En este análisis, los pacientes a los que no se les hizo valoración 12 semanas después del final de la terapia fueron clasificados como fracasos. Según un análisis secundario, en el cual se compararon las tasas de respuesta en el punto de tiempo más tardío más relevante para la evaluación del paciente (FDT, o 2, 6, o 12 semanas después del FDT), voriconazol y el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol tuvieron tasas de respuesta de 65% y 71%, respectivamente.

Infecciones serias refractarias por *Candida*

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

Otros patógenos micóticos serios raros

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

Scedosporium spp.- Se observó 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.- Siete de 17 (41%) pacientes se trataron con éxito con voriconazol. De estos 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 habían sido intolerantes o refractarios a la terapia antimicótica previa.

Profilaxis Primaria de Infecciones Micóticas Invasoras – Eficacia en receptores de Trasplante Hematopoyético de Células Madre (THCM) sin infección micótica invasora (IMI) previa probada o probable

El voriconazol fue comparado con itraconazol como profilaxis primaria en un estudio abierto, comparativo, multicéntrico en pacientes receptores alogénicos de THCM adultos y adolescentes sin IMI previa probada o probable. El éxito fue definido como la capacidad de continuar en profilaxis con el medicamento de estudio por 100 días después de THCM (sin interrumpir >14 días) y la sobrevida sin IMI probada o probable por 180 luego del THCM. El grupo intención-a-tratar-modificado (MITT, por sus siglas en inglés) incluyó 465 receptores alogénicos de THCM con regímenes condicionados de mieloablasión (58%) o de intensidad reducida (42%). La profilaxis con el medicamento de estudio fue iniciada inmediatamente luego de THCM: 224 recibieron voriconazol y 241 recibieron itraconazol. La mediana de duración de profilaxis con el medicamento de estudio fue de 96 días para voriconazol y 68 días para itraconazol en el grupo MITT.

Las tasas de éxito y otros criterios de valoración secundarios se presentan en la siguiente tabla:

Criterios de valoración del estudio	Voriconazol N= 224	Itraconazol N= 241	Diferencia de proporciones y el intervalo de confianza del 95% (IC)	Valor P
Éxito en el día 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Éxito en el día 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completó al menos 100 días de profilaxis con el medicamento de estudio	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
Desarrollo comprobado o probable de IMI al día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desarrollo comprobado o probable de IMI al día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desarrollo comprobado o probable de IMI, durante el tratamiento con el medicamento de estudio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Criterio de valoración primario del estudio.
** Diferencia de proporciones, IC del 95% y los valores de p obtenido después del ajuste de la aleatorización.

Profilaxis secundaria para IMI – Eficacia en receptores de THCM con IMI previa probada o probable

El voriconazol fue investigado como profilaxis secundaria en un estudio abierto, no comparativo, multicéntrico en pacientes receptores de THCM alogénico adultos con IMI previa probada o probable. El punto primario de corte fue la tasa de ocurrencia de IMI probada o probable durante el primer año después del THCM. El grupo MITT fue de 40 pacientes con previa IMI, incluyendo 31 con aspergilosis, 5 con candidiasis, y 4 con otra IMI. La mediana de duración de profilaxis con el medicamento de estudio fue de 95,5 días en el grupo MITT.

IMI probada o probable se desarrolló en el 7,5% (3/40) de los pacientes durante el primer año luego de THCM, incluyó una candidemia, una scedosporiosis (ambas recaídas de IMI previa), y una zigomicosis. La tasa de sobrevida al día 180 fue 80,0% (32/40) y al año de 70,0% (28/40).

Duración del Tratamiento

El voriconazol intravenoso y oral permitió flexibilidad en la atención del paciente y la posibilidad de un tratamiento prolongado cuando estaba indicado. En los estudios clínicos, 714 pacientes recibieron tratamiento con voriconazol por más de 12 semanas, con 155 sujetos recibiendo voriconazol durante más de 6 meses.

Estudios Clínicos en Niños

Se trataron cincuenta y tres pacientes pediátricos de 2 a <18 años con voriconazol en dos estudios clínicos, prospectivos, abiertos, no comparativos y multicéntricos. En un estudio se inscribieron 31 pacientes con aspergilosis invasora (IA) posible, probada o probable, de los cuales 14 pacientes tenían IA probada o probable y fueron incluidos en los análisis de eficacia MITT. En el segundo estudio se inscribieron 22

pacientes con candidiasis invasora, incluida candidemia (ICC) y candidiasis esofágica (EC), que requería terapia primaria o de rescate, de los cuales 17 se incluyeron en los análisis de eficacia de MITT. Del total de 31 pacientes incluidos en los análisis MITT, 14 tenían de 2 a <12 años (5 pacientes con IA y 9 con ICC o EC) y 17 tenían de 12 a <18 años (9 pacientes con IA y 8 con ICC y EC). Los índices generales de respuesta global fueron de 64,3% (9/14) a 6 semanas en pacientes con IA, 85,7% (6/7) a EOT en pacientes con ICC y 70% (7/10) a EOT en pacientes con EC. En los sujetos con IA, el índice de éxito fue de 40% (2/5) en pacientes de 2 a <12 años y 77,8% (7/9) en pacientes de 12 a <18 años.

Estudios Clínicos Examinando el Intervalo QT

Un estudio cruzado, controlado con placebo, aleatorizado, de dosis única, para evaluar el efecto sobre el intervalo QT de voluntarios sanos, fue conducido con tres dosis orales de voriconazol y ketoconazol. Las medias ajustadas por placebo de los incrementos máximos en el QTc desde la línea de base, después de 800, 1.200 y 1.600 mg de voriconazol fueron 5,1, 4,8, y 8,2 mseg, respectivamente y 7,0 mseg para ketoconazol 800 mg. Ningún sujeto de ningún grupo tuvo un incremento en el QTc ≥60 mseg desde la línea de base. Ningún sujeto tuvo un intervalo que excediera el umbral con potencial clínicamente relevante de 500 mseg.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características Farmacocinéticas Generales

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 por 14 días en pacientes en riesgo de aspergilosis (principalmente pacientes con neoplasmas malignos de tejido linfático o hematopoyético), las características farmacocinéticas observadas de absorción rápida y consistente, acumulación y farmacocinética no lineal, estuvieron acordes con las observadas en sujetos sanos.

La farmacocinética del voriconazol es no lineal, debido a la saturación de su metabolismo. Al aumentar la dosis se observa un incremento más que proporcional en la exposición. Se ha estimado que, en promedio, un incremento de la dosis oral desde 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día resulta en un incremento de aproximadamente de 2,5 veces en la exposición (ABC_T). La dosis oral de mantenimiento de 200 mg (o 100 mg para pacientes con un peso menor a 40 kg) alcanza una exposición similar al voriconazol IV de 3 mg/kg. A 300 mg (o 150 mg para pacientes con un peso menos a 40 kg) la dosis oral de mantenimiento alcanza una exposición similar a 4 mg/kg intravenoso (ver la tabla de abajo).

Parámetros Farmacocinéticos de Voriconazol en Adultos que Reciben Diferentes Regímenes de Dosificación

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_{min} (µg/mL)	--	0,46 (97)	1,73 (74)	--	0,46 (120)	1,63 (79)

[a] Los parámetros fueron estimados en base a un análisis no compartimental de 5 estudios de farmacocinética.
ABC_{12} = área bajo la curva sobre intervalo de dosificación de12 horas, $C_{máx}$ = concentración plasmática máxima, $C_{mín}$ = concentración plasmática mínima.

Cuando se administran los regímenes de dosis de carga intravenosa u oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas cercanas al estado estacionario a las 24 horas de la dosificación (p. ej., 6 mg/kg IV cada 12 horas en el día 1 seguido de 3 mg/kg IV cada 12 horas; 400 mg orales cada 12 horas en el día 1 seguido de 200 mg orales cada 12 horas). Sin la dosis de carga ocurre acumulación durante la dosificación múltiple dos veces al día, con alcance de concentraciones plasmáticas de voriconazol en el estado estacionario el día 6

en la mayoría de los sujetos.

Absorción
El voriconazol se absorbe rápida y completamente después de la administración oral, con alcance de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) a las 1 a 2 horas después de la dosificación. La biodisponibilidad oral del voriconazol ha sido estimada en 96%. Se estableció bioequivalencia entre la tableta recubierta de 200 mg y la suspensión oral de 40 mg/mL, administrándolas como una dosis de carga de 400 mg cada 12 horas, seguida por una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 12 horas. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasa, la $C_{máx}$ y el ABC_T se reducen en 34% y 24%, respectivamente, cuando se administran bajo la forma de tableta recubierta y en 58% y 37%, respectivamente, cuando se administran como suspensión oral.

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

Distribución
Se ha estimado que el volumen de distribución en estado estacionario del voriconazol es de 4,6 L/kg, que sugiere una extensa distribución en los tejidos. Se ha estimado que la unión a proteínas plasmáticas es de 58%.

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

Metabolismo
Los estudios *in vitro* evidenciaron que el voriconazol es metabolizado por las isoenzimas del citocromo P450 hepático, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.

La variabilidad interindividual de la farmacocinética del voriconazol es alta.

Los estudios *in vivo* indicaron que la CYP2C19 juega un papel fundamental en el metabolismo del voriconazol. Esta enzima exhibe polimorfismo genético. Por ejemplo, se espera que 15-20% de las poblaciones asiáticas sean malas metabolizadoras. Para los caucásicos y negros, la prevalencia de malos metabolizadores es de 3-5%. Los estudios conducidos en sujetos caucásicos y japoneses sanos han demostrado que los malos metabolizadores tienen, en promedio, una exposición (ABC_T) 4 veces mayor al voriconazol, que sus contrapartes de metabolizadores extensos homocigotos. Los sujetos que son metabolizadores extensos heterocigotos tienen en promedio una exposición 2 veces mayor al voriconazol, que sus contrapartes de metabolizadores extensos homocigotos.

El principal metabolito del voriconazol es el N-óxido, que explica el 72% de los metabolitos marcados radiactivamente presentes en el plasma. Este metabolito tiene una actividad antimicótica mínima y no contribuye a la eficacia global del voriconazol.

Excreción
El voriconazol se elimina por metabolismo hepático, con menos del 2% de la dosis excretada en la orina como medicamento inalterado.

Después de la administración de una dosis de voriconazol radioactivo, aproximadamente el 80% de la radiactividad se recupera en la orina después de la dosificación múltiple intravenosa y 83% en la orina después de la dosificación múltiple oral. La mayor parte (>94%) de la radiactividad total se excreta en las primeras 96 horas después de ambas dosificaciones, oral e intravenosa.

La vida media terminal del voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas después de 200 mg (oralmente). Debido a su farmacocinética no-lineal, la vida media terminal no es útil para predecir la acumulación o la eliminación del voriconazol.

Farmacocinética en Grupos de Pacientes Especiales

Género
En un estudio de dosis múltiples orales, los valores de $C_{máx}$ y el ABC_{τ} de mujeres jóvenes sanas fueron 83% y 113% más altas, respectivamente, que los de varones jóvenes sanos (18-45 años) después de la dosificación con tabletas recubiertas. En el mismo estudio no se determinaron diferencias significativas en $C_{máx}$ y ABC_{τ} entre varones de edad avanzada sanos y mujeres de edad avanzada sanas (≥65 años). En un estudio similar, después de la dosificación con la suspensión oral, la media del ABC para las mujeres jóvenes sanas fue 45% mayor que la de los de varones jóvenes sanos, mientras que la media de $C_{máx}$ fue comparable entre los géneros. Las concentraciones valles en estado estacionario ($C_{mín}$) de voriconazol determinadas en las mujeres, fueron 100% y 91% más altas que las de los varones, cuando recibieron la tableta recubierta y la suspensión oral, respectivamente.

En el programa clínico no se efectuaron ajustes de dosis con base en el género. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en los pacientes varones y mujeres fueron similares. Por lo tanto, no es necesario ajustar las dosis con base en el género.

Pacientes de edad avanzada
En un estudio de dosis múltiples orales, la $C_{máx}$ y el ABC_{T} en varones de edad avanzada sanos (≥65 años) fueron 61% y 86% más altas, respectivamente, que en varones jóvenes sanos (18-45 años). No se observaron diferencias significativas en la $C_{máx}$ y el ABC_{T}, entre las mujeres de edad avanzada sanas (≥65 años) y las mujeres jóvenes sanas (18-45 años).

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

Pediátricos
La dosis recomendada en los niños y pacientes adolescentes está basada en los datos combinados de un análisis farmacocinético poblacional en 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos, con edades de 2 a <12 años y 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos con edades de 12 a <17 años. Dosis intravenosas múltiples de 3, 4, 6, 7 y 8 mg/kg dos veces al día y dosis múltiples 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. La dosis de carga intravenosa de 6 mg/kg dos veces al día en el día 1 seguidos por una dosis intravenosa de 4 mg/kg dos veces al día y 300 mg con tabletas recubiertas orales dos veces al día fueron evaluados en un estudio de farmacocinética en adolescentes.

Una comparación de los datos farmacocinéticos de las poblaciones pediátrica y adulta, que la exposición prevista total (ABC_{τ}) en niños seguido de la administración de una dosis de carga de 9 mg/kg IV fue comparable a la de los adultos después de una dosis de carga de 6 mg/kg IV. La exposición total prevista en niños, seguido a la dosis de mantenimiento IV de 4 a 8 mg/kg dos veces al día fue comparable a la de los adultos, seguido de 3 a 4 mg/kg dos veces al día, respectivamente. La exposición total prevista en niños seguido de una dosis de mantenimiento oral de 9 mg/kg (máximo de 350 mg) dos veces al día fue comparable a la de los adultos seguido de 200 mg orales dos veces al día. Una dosis intravenosa de 8 mg/kg proporcionará exposiciones a voriconazol aproximadamente 2 veces más que una dosis de 9 mg/kg.

La dosis intravenosa de mantenimiento más alta en los pacientes pediátricos, en comparación con los adultos, refleja la mayor capacidad de eliminación en los pacientes pediátricos, debido a su mayor proporción masa hepática a masa corporal.

Sin embargo, la biodisponibilidad oral podría verse limitada en los pacientes pediátricos con malabsorción

y un peso corporal muy bajo para su edad. En este caso se recomienda la administración del voriconazol intravenoso.

La exposición de voriconazol en la mayoría de los pacientes adolescentes fue comparada a la de los adultos que recibieron el mismo régimen de dosificación. Sin embargo, una exposición baja fue observada en algunos adolescentes con bajo peso corporal en comparación con los adultos. Es probable que estos sujetos puedan metabolizar el voriconazol de manera similar a los niños que para adultos. Basado en el análisis farmacocinético poblacional, adolescentes de 12 a 14 años con pesos menores de 50 kg deben recibir la dosis usada en niños (ver Sección 4.2).

Insuficiencia Renal
En un estudio de dosis oral única (200 mg) en sujetos con función renal normal y leve (depuración de creatinina 41-60 mL/min) a severa (depuración de creatinina <20 mL/min), la farmacocinética del voriconazol no se vio significativamente afectada por la insuficiencia renal. La unión del voriconazol a las proteínas plasmáticas fue similar en sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal. Ver las recomendaciones de dosificación y monitoreo en Secciones 4.2 y 4.4.

En pacientes con disfunción renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica ≥220 micromoles/L (2,5 mg/dL), ocurre acumulación del vehículo intravenoso, SBECD. Ver las recomendaciones de dosificación y monitoreo en Secciones 4.2 y 4.4.

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

En un estudio de dosis orales múltiples, el ABC_T fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child-Pugh B) recibiendo dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y en sujetos con función hepática normal recibiendo 200 mg dos veces al día. No se dispone de información farmacocinética de pacientes con cirrosis hepática severa (Child-Pugh C). Para información de dosificación, refiérase a uso en pacientes con insuficiencia hepática Sección 4.2.

5.3 Información de seguridad preclínica

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas con voriconazol indicaron que el hígado es el órgano blanco. La hepatotoxicidad ocurre a exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, en común con otros agentes antimicóticos. En ratas, ratones y perros, el voriconazol también indujo cambios suprarrenales mínimos. Los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad o potencial carcinogénico no revelaron peligros especiales para los humanos.

En estudios de reproducción, se demostró que el voriconazol es teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos, con exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, con exposiciones inferiores a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas, el voriconazol prolongó la duración de la gestación y el parto y produjo distocia, con la consecuente mortalidad materna y redujo la supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están mediados probablemente por mecanismos específicos de las especies, involucrando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros agentes antimicóticos azoles. La administración de voriconazol no indujo las alteraciones en la fertilidad de ratas macho o hembra a las exposiciones similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en los humanos.

La información preclínica sobre el vehículo intravenoso SBECD indica que, en los estudios de toxicidad de dosis repetidas, los principales efectos fueron vacuolación del epitelio del tracto urinario y activación de macrófagos en el hígado y los pulmones.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Tabletas recubiertas:

Núcleo: Lactosa monohidratada, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio. Cubierta: Opadry Blanco OY LS 28914, agua purificada

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable para infusión:

Sulfobutil eter beta-ciclodextrina sódica, agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Tabletas recubiertas:

No aplica.

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable para infusión:

Productos sanguíneos y electrolitos concentrados
El voriconazol no se debe infundir concomitantemente con cualquier producto sanguíneo o cualquier infusión de corta duración de electrolitos concentrados, incluso si las dos infusiones se administran por vías intravenosas separadas (o cánulas). Se deben corregir las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, antes del inicio de la terapia con voriconazol (ver Secciones 4.2 y 4.4).

Soluciones intravenosas conteniendo electrolitos (no concentrados)
El voriconazol puede ser infundido en el mismo tiempo que otras soluciones intravenosas que contienen electrolitos (no concentrados), pero deben ser infundidos a través de una línea separada.

Nutrición Parenteral Total (NPT)
El voriconazol puede ser infundido al mismo tiempo que la nutrición parenteral total, pero deben ser infundidos en una línea separada. Si se infunde a través de un catéter multilumen, la NPT necesita ser administrada a través de un puerto diferente del que se utiliza para voriconazol

El voriconazol no debe ser diluido con infusión de bicarbonato de sodio al 4,2%. Se desconoce la compatibilidad con otras concentraciones.

Este medicamento no se debe mezclar con otros productos medicinales, excepto los mencionados en la Sección 6.6.

6.3 Período de validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Tabletas recubiertas:

Almacenar a temperatura no mayor a 30ºC.

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable para infusión:

El vial con polvo aún no reconstituido debe almacenarse a temperatura no mayor a 30°C

Concentrado reconstituido: Almacenar a 2°C-8°C hasta por 24 horas (en nevera).

Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tabletas recubiertas:

Presentaciones comerciales: Caja x 1 blíster x 10 tabletas recubiertas + inserto
Caja x 2 blísteres x 7 tabletas recubiertas + inserto
Caja x 4 blísteres x 7 tabletas recubiertas + inserto

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable para infusión:

Presentación comercial: Caja x 1 vial con polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable + inserto

6.6 Instrucciones para el uso/manipulación

Tabletas recubiertas:

No aplica.

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable para infusión:

El voriconazol se suministra en viales de uso único. El contenido del vial se reconstituye con 19 mL de Agua para Inyecciones, a fin de obtener una solución transparente conteniendo 10 mg/mL de voriconazol y un volumen extraíble de 20 mL. Se debe descartar el vial si el vacío no chupa el diluente hacia el vial. Para la administración, se añade el volumen requerido de la solución reconstituida (ver la tabla que sigue) sobre la solución de infusión compatible recomendada (detalles más adelante) para obtener, según lo que sea apropiado, una solución final de voriconazol conteniendo 0,5-5 mg/mL.

Volúmenes Requeridos del Concentrado VFEND de 10 mg/mL

	Volumen del Concentrado VFEND de 10 mg/mL requerido para:				
Peso Corporal (kg)	dosis 3 mg/kg (número de viales)	dosis 4 mg/kg (número de viales)	dosis 6 mg/kg (número de viales)	dosis 8 mg/kg (número de viales)	dosis 9 mg/kg (número de viales)
10	-	4,0 mL (1)	-	8,0 mL (1)	9,0 mL (1)
15	-	6,0 mL (1)	-	12,0 mL (1)	13,5 mL (1)
20	-	8,0 mL (1)	-	16,0 mL (1)	18,0 mL (1)
25	-	10,0 mL (1)	-	20,0 mL (1)	22,5 mL (2)
30	9,0 mL (1)	12 mL (1)	18 mL (1)	24,0 mL (2)	27,0 mL (2)
35	10,5 mL (1)	14 mL (1)	21 mL (2)	28,0 mL (2)	31,5 mL (2)
40	12,0 mL (1)	16 mL (1)	24 mL (2)	32,0 mL (2)	36,0 mL (2)
45	13,5 mL (1)	18 mL (1)	27 mL (2)	36,0 mL (2)	40,5 mL (3)

	Volumen del Concentrado VFEND de 10 mg/mL requerido para:				
Peso Corporal (kg)	dosis 3 mg/kg (número de viales)	dosis 4 mg/kg (número de viales)	dosis 6 mg/kg (número de viales)	dosis 8 mg/kg (número de viales)	dosis 9 mg/kg (número de viales)
50	15,0 mL (1)	20 mL (1)	30 mL (2)	40,0 mL (2)	45,0 mL (3)
55	16,5 mL (1)	22 mL (2)	33 mL (2)	44,0 mL (3)	49,5 mL (3)
60	18,0 mL (1)	24 mL (2)	36 mL (2)	48,0 mL (3)	54,0 mL (3)
65	19,5 mL (1)	26 mL (2)	39 mL (2)	52,0 mL (3)	58,5 mL (3)
70	21,0 mL (2)	28 mL (2)	42 mL (3)	-	-
75	22,5 mL (2)	30 mL (2)	45 mL (3)	-	-
80	24,0 mL (2)	32 mL (2)	48 mL (3)	-	-
85	25,5 mL (2)	34 mL (2)	51 mL (3)	-	-
90	27,0 mL (2)	36 mL (2)	54 mL (3)	-	-
95	28,5 mL (2)	38 mL (2)	57 mL (3)	-	-
100	30,0 mL (2)	40 mL (2)	60 mL (3)	-	-

El voriconazol es un liófilo estéril no preservado de dosis única. Por lo tanto, desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenaje en uso y las condiciones antes del uso, son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores de 24 horas de 2 a 8°C, a menos que la reconstitución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución reconstituida se puede diluir con:

- Infusión intravenosa de cloruro de sodio 0,9%
- Infusión intravenosa de lactato de sodio compuesta
- Infusión intravenosa de glucosa 5% y lactato de sodio compuesta
- Infusión intravenosa de glucosa 5% e infusión intravenosa de cloruro de sodio 0,45%
- Infusión intravenosa de glucosa 5%
- Infusión intravenosa de glucosa 5% en infusión intravenosa de cloruro de potasio 20 mEq
- Infusión intravenosa de cloruro de sodio 0,45%
- Infusión intravenosa de glucosa 5% e infusión intravenosa de cloruro de sodio 0,9%

La compatibilidad del voriconazol con diluentes diferentes a los enumerados anteriormente, o en la Sección 6.2, se desconoce.

VFEND 200 mg tabletas recubiertas
Fabricado por: Pfizer Italia S.r.l, Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italia

VFEND 200 mg polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable para infusión
Fabricado por: Pharmacia & Upjohn Company LLC, Kalamazoo, USA

Importado y Distribuido por: Pfizer Cía. Ltda. Quito-Ecuador

LLD_Ecu_CDSv34.0_19Nov2025_v1