



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Voriconazol
Fecha de la última revisión: 23 de marzo de 2021
Fecha efectiva: 28 de febrero de 2022; 28 de octubre de 2022;
07 de julio de 2023
Versión CDS: 28.0, 29.0, 30.0

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

VFEND®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tabletas recubiertas:

Cada tableta contiene 50 mg o 200 mg de voriconazol.

Polvo para infusión en solución:

Viales conteniendo 200 mg de voriconazol, equivalentes a una solución de 10 mg/mL después de la reconstitución (ver sección 6.2).

3. FORMAS FARMACÉUTICAS

Tabletas recubiertas.

Polvo para infusión en solución.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de infecciones sistémicas por *Candida*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y aspergilosis.

Medicamento antifúngico alternativo en la profilaxis de pacientes que están en alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas, como los pacientes receptores de trasplantes de médula ósea (TMO).

4.2 Posología y método de administración

Tabletas recubiertas:

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

Polvo para infusión en solución:

El voriconazol requiere reconstitución y dilución (ver sección 6.2) antes de su administración

en infusión intravenosa.

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

Se recomienda administrar voriconazol a una velocidad máxima de 3 mg/kg por hora en el curso de 1 a 3 horas.

Productos sanguíneos y concentrados de electrolitos

No se debe administrar voriconazol en forma concomitante con ningún tipo de derivado sanguíneo o con infusiones a corto plazo de concentrados de electrolíticos, incluso si las dos infusiones se pasan por líneas separadas (o cánulas). Las alteraciones electrolíticas, como hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, se deben corregir antes de iniciar tratamiento con voriconazol (ver sección 4.4).

Soluciones intravenosas que contienen electrolitos (no concentrados)

Voriconazol se puede infundir simultáneamente con otras soluciones que contengan electrolitos (no concentrados), pero deben ser infundidos por líneas separadas.

Nutrición parenteral total (NPT)

Voriconazol puede ser infundido simultáneamente con nutrición parenteral total, pero por líneas separadas. Si se infunde a través de un catéter multilumen, la NPT debe ser administrada a través de un puerto diferente al utilizado para voriconazol (ver sección 6.1).

Uso en adultos

El tratamiento se debe iniciar con el régimen de dosis de carga intravenosa especificado para voriconazol, a fin de alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas el Día 1. El tratamiento intravenoso debe continuarse durante al menos 7 días antes de cambiar al tratamiento oral (ver sección 5.1). Una vez el paciente haya mejorado clínicamente y pueda tolerar el medicamento administrado vía oral, puede utilizarse la forma de tableta oral de voriconazol. Considerando su alta biodisponibilidad oral (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 de dosificación:

	Intravenosa	Oral ^a	
		<u>Pacientes que pesen 40 kg y más</u>	<u>Pacientes que pesen menos de 40 kg</u>
<u>Régimen de Dosis de Carga para Todas las Indicaciones (primeras 24 horas)</u>	6 mg/kg cada 12 horas	-	-
<u>Dosis de Mantenimiento (después de las primeras 24 horas)</u> Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas/ Prevención de infecciones emergentes	3 - 4 mg/kg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas

	Intravenosa	Oral ^a	
		<u>Pacientes que pesen 40 kg y más</u>	<u>Pacientes que pesen menos de 40 kg</u>
Aspergilosis invasiva/ Infecciones por <i>Scedosporium</i> y <i>Fusarium</i> / Otras infecciones fúngicas serias ^b	4 mg/kg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
Candidemia en pacientes no neutropénicos	3 - 4 mg/kg cada 12 horas ^c	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
Candidiasis esofágica	No evaluada	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas

- a. En estudios con voluntarios sanos, la dosis oral de 200 mg cada 12 horas proporcionó una exposición (ABC_T) similar a una dosis IV de 3 mg/kg cada 12 horas, la dosis oral de 300 mg cada 12 horas proporcionó una exposición (ABC_T) similar a una dosis IV de 4 mg/kg cada 12 horas (ver sección 5.2).
- b. En un estudio clínico pivotal de aspergilosis invasiva, la mediana de duración del tratamiento con voriconazol IV fue de 10 días (intervalo 2 - 85 días). La mediana de duración del tratamiento oral con voriconazol fue 76 días (intervalo 2 - 232 días) (ver sección 5.1).
- c. En los ensayos clínicos, los pacientes con candidemia recibieron 3 mg/kg cada 12 horas como tratamiento primario, mientras que los pacientes con otras infecciones por *Candida* en tejidos profundos recibieron 4 mg/kg como tratamiento de rescate. La dosis apropiada debe basarse en la severidad y naturaleza de 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 (similar a 3 mg/kg IV cada 12 horas) a 300 mg cada 12 horas (similar a 4 mg/kg IV cada 12 horas) para la administración oral. Para los pacientes que pesen 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 a estas dosis más altas (p. ej., 300 mg orales cada 12 horas), disminuya la dosis oral de mantenimiento en fracciones de 50 mg, hasta un mínimo de 200 mg cada 12 horas (o de 100 mg cada 12 horas, para pacientes que pesen menos de 40 kg).

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

Cuando voriconazol se administra de manera conjunta con efavirenz en dosis ajustadas, la dosis de mantenimiento del voriconazol se debe aumentar 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 intravenosa

de mantenimiento 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 intravenosa de mantenimiento a un mínimo de 3 mg/kg cada 12 horas.

La fenitoína se puede coadministrar con voriconazol, si la dosis intravenosa de mantenimiento 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 pacientes con insuficiencia renal leve a severa.

Polvo para infusión en solución:

En pacientes con disfunción renal de moderada a severa (depuración de creatinina <50 mL/min), ocurre acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutiléter-β-ciclodextrina sódica (SBECD). A esos pacientes se les debe administrar el voriconazol por 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 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 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 evidenciado con la elevación de las pruebas de función hepática (ALT, AST). Se recomienda monitoreo continuo de las pruebas de función hepática, para detectar elevaciones adicionales.

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

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

Voriconazol se ha asociado con elevaciones en las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, 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 pediátrico

Uso en niños (2 a menos de 12 años) y adolescentes jóvenes (12 a 14 años y que pesen menos de 50 kg)

El régimen de dosificación recomendado 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 de 2 a < 12 años y 26 adolescentes inmunocomprometidos de 12 a < 17 años.

Se recomienda iniciar el tratamiento con régimen intravenoso, y el régimen oral deberá considerarse únicamente después de una mejoría clínica significativa. Debe tenerse en cuenta que una dosis intravenosa de 8 mg/kg proporcionará una exposición al voriconazol aproximadamente 2 veces mayor que la dosis oral de 9 mg/kg.

Las anteriores recomendaciones de dosificación oral para niños están basadas 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, 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 podría ser diferente en los pacientes pediátricos, en comparación con los adultos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años (ver sección 5.1). Por lo tanto, no se recomienda voriconazol para niños menores de 2 años. No se ha estudiado la utilización en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años con insuficiencia hepática o renal (ver secciones 4.8 y 5.2).

En uso profiláctico no se ha establecido la seguridad y eficacia de voriconazol en pacientes menores de 12 años (no hay suficientes estudios en esta población).

Uso en adolescentes (12 a 14 años y ≥ 50 kg; 15 a 16 años sin importar el peso corporal)

Se deberá administrar voriconazol de la misma forma que se administra a los adultos.

Ajuste de la dosis

Si la respuesta del paciente no es adecuada, puede aumentarse la dosis en incrementos de 1 mg/kg (o en incrementos de 50 mg si la dosis oral máxima de 350 mg fue utilizada inicialmente). Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento, reduzca la dosis con decrementos de 1 mg/kg (o de 50 mg si la dosis oral máxima de 350 mg fue utilizada inicialmente).

Profilaxis en adultos

La profilaxis se debe iniciar el día del trasplante y se puede administrar durante un máximo de 100 días. Sólo se puede continuar hasta 180 días después del trasplante en caso de inmunosupresión continua o enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (ver sección 5.1).

Dosis

El régimen de dosificación recomendado para la profilaxis es el mismo que para el tratamiento. Por favor, consulte las tablas de tratamiento citadas en este documento.

Duración de la profilaxis

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

4.3 Contraindicaciones

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

Está contraindicado administrar concomitantemente voriconazol con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, ivabradina, sirolimus, rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada, ritonavir, alcaloides del ergot y hierba de San Juan.

La coadministración de sustratos de la CYP3A4 como terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina o ivabradina con el voriconazol, está contraindicada ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de esos productos medicinales puede resultar en la prolongación del intervalo QTc y raras veces en manifestaciones de *torsades de pointes* (ver sección 4.5).

La coadministración de voriconazol y sirolimus está contraindicada, puesto que se ha demostrado que voriconazol incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas del sirolimus en sujetos sanos (ver sección 4.5).

La coadministración del voriconazol con rifabutina, rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej., fenobarbital) y la hierba de San Juan está contraindicada, ya que es probable que esos productos medicinales disminuyan significativamente las concentraciones plasmáticas del voriconazol (ver sección 4.5).

La coadministración de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg QD o más altas está contraindicada, porque efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol en sujetos sanos con estas dosis. Voriconazol también aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (ver sección 4.5, para las dosis más bajas ver sección 4.4).

La administración concomitante de voriconazol con ritonavir en dosis altas (400 mg y dosis mayores, dos veces al día) está contraindicada, ya que el ritonavir disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis (ver sección 4.5, para menores dosis ver sección 4.4).

La coadministración de alcaloides del ergot (ergotamina, dihidroergotamina), que son sustratos de la CYP3A4, está contraindicada, ya que el incremento de las concentraciones

plasmáticas de esos productos medicinales puede resultar en ergotismo (ver sección 4.5).

La coadministración de voriconazol con naloxegol está contraindicada porque el voriconazol puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol, lo que puede precipitar los síntomas de abstinencia de opioides (ver sección 4.5).

La coadministración de voriconazol con tolvaptán está contraindicada porque el voriconazol puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán (ver sección 4.5).

La coadministración de voriconazol con venetoclax al inicio y durante la fase de titulación de la dosis de venetoclax está contraindicada, ya que es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de venetoclax y aumente el riesgo de síndrome de lisis tumoral (ver sección 4.5).

La coadministración de voriconazol con lurasidona está contraindicada ya que puede resultar en aumentos significativos en la exposición a lurasidona y la posibilidad de reacciones adversas graves (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales para su uso

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Riesgo de zigomicosis. Embarazo.

Hipersensibilidad: Se debe tener precaución cuando se 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 enrojecimiento facial y náuseas. 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, se han asociado 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 ocurrieron en pacientes gravemente enfermos, con múltiples factores de riesgo que generan confusión, como historia de quimioterapia cardiopática, cardiomiopatía, hipocalcemia y medicamentos concomitantes que pudieron haber sido contribuyentes. Voriconazol debe ser administrado con precaución en los pacientes con condiciones potencialmente proarrítmicas como:

- Prolongación del QT, congénita o adquirida
- Cardiomiopatía, en particular cuando hay insuficiencia cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas existentes
- Uso concomitante de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5)

Alteraciones electrolíticas, como hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben ser monitoreadas 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 la dosis diaria usual. Ningún sujeto de ningún grupo tuvo un incremento en el QTc de ≥ 60 mseg a partir de la línea de base. Ningún sujeto experimentó un intervalo que excediera 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 casos fatales). 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 discontinuar la terapia.

Monitoreo de la función hepática: Los pacientes que reciben voriconazol deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar toxicidad hepática. El manejo clínico debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (específicamente AST y ALT) al inicio del tratamiento con voriconazol y al menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento. Si se continúa el tratamiento, 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 tornan notablemente elevadas, 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 ocurren principalmente en pacientes severamente enfermos con condiciones subyacentes y/o medicamentos concomitantes, los cuales pueden haber causado o contribuido a la aparición de estos eventos (ver sección 4.8).

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

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

Monitoreo de la función pancreática: Pacientes adultos y niños con factores de riesgo para desarrollar pancreatitis aguda (p. ej., quimioterapia reciente, trasplante de médula ósea [TMO]), deben ser monitoreados para el desarrollo de pancreatitis durante el tratamiento con voriconazol.

Eventos adversos dermatológicos: Durante el tratamiento con voriconazol, se han reportado reacciones adversas cutáneas severas (SCARs, por sus siglas en inglés), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción por

medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), las cuales pueden amenazar la vida o ser fatales (ver sección 4.8). En el caso de que un paciente desarrolle una reacción adversa cutánea severa será preciso suspender la administración de voriconazol.

Adicionalmente, voriconazol ha sido asociado con reacción de fotosensibilidad cutánea. Se ha observado un aumento del riesgo de toxicidad cutánea con el uso concomitante de metotrexato, un medicamento asociado con la reactivación ultravioleta (UV). Existe el potencial de observar este riesgo con otros medicamentos asociados con reactivación UV. Se recomienda que los pacientes, incluyendo los niños, eviten la exposición a la luz solar directa durante el tratamiento con voriconazol y el uso de medidas como ropa protectora y protector solar con alto factor de protección solar (FPS).

Eventos suprarrenales: Se han notificado casos reversibles de insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben 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 CYP3A4 asociada a voriconazol de su metabolismo 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 que reciben tratamiento a largo plazo con voriconazol y corticosteroides (incluidos los corticosteroides inhalados, p. ej., budesonida) deben monitorearse cuidadosamente para detectar disfunción de la corteza suprarrenal tanto durante el tratamiento como cuando se suspende 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 graves 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 pacientes con reacciones cutáneas de fotosensibilidad y factores de riesgo adicionales, se ha informado carcinoma de células escamosas de la piel (incluyendo SCC cutáneo *in situ*, o enfermedad de Bowen) y melanoma durante tratamiento a largo plazo. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe buscar asesoramiento multidisciplinario y el paciente debe ser derivado a un dermatólogo. Se debe considerar la interrupción de voriconazol. Se debe realizar evaluación dermatológica de forma sistemática y regular, cuando 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.

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

Periostitis no infecciosa: Se ha reportado periostitis en pacientes sometidos a trasplante

durante el tratamiento prolongado con voriconazol. Si un paciente desarrolla dolor óseo y hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, deberá suspenderse voriconazol.

Riesgo de zigomicosis: Se han reportado casos de infecciones por zigomicetos luego del uso prolongado de voriconazol.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de dos años (ver sección 5.1). El voriconazol está indicado para pacientes pediátricos de dos años o mayores. Se ha observado una mayor frecuencia en la elevación de enzimas hepáticas en la población pediátrica (ver sección 4.8). Se debe monitorear la función hepática tanto en niños como adultos. La biodisponibilidad oral podría estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a 12 años con malabsorción y peso corporal muy bajo para su edad. En tales casos, se recomienda la administración intravenosa del voriconazol.

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

Profilaxis: No se ha establecido la seguridad, ni la eficacia, de voriconazol en uso profiláctico en pacientes menores de 12 años (no hay suficientes estudios en esta población) (ver sección 4.2).

Everolimus (sustrato de CYP3A4, sustrato de gp-P): La coadministración de voriconazol con everolimus no se recomienda debido a que se espera que voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus. No existen datos suficientes que permitan dar recomendaciones de dosificación en esta situación (ver sección 4.5).

Fluconazol (inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La coadministración de voriconazol y fluconazol orales produjo aumento significativo en la $C_{\text{máx}}$ y ABC_{τ} de voriconazol en personas sanas. La reducción de la dosis y/o la frecuencia de voriconazol y fluconazol que podrían eliminar este efecto no se han establecido. Se recomienda monitoreo de eventos adversos asociados con voriconazol si se utiliza después fluconazol (ver sección 4.5).

Efavirenz (inductor de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4): Cuando voriconazol se coadministra con efavirenz la dosis de voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la de efavirenz debe disminuirse a 300 mg cada 24 horas (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Glasdegib (sustrato CYP3A4): Se espera que la coadministración de voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de glasdegib y aumente el riesgo de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.5). Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda una monitorización frecuente del ECG.

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

sección 4.5).

Fenitoína (sustrato de CYP2C9 e inductor potente de CYP450): Se recomienda monitoreo cuidadoso de los niveles de fenitoína cuando se coadministra fenitoína con voriconazol. La utilización concomitante de voriconazol y fenitoína deberá evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo (ver sección 4.5).

Ritonavir (inductor potente de CYP450, inhibidor y sustrato de CYP3A4): La coadministración de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) deberá evitarse a menos que la evaluación riesgo/beneficio justifique la utilización de voriconazol (ver sección 4.5, para dosis mayores ver sección 4.3).

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

Opiáceos de acción corta (sustrato de la CYP3A4): En casos de coadministración con voriconazol debe considerarse la disminución de las dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta con estructura similar al alfentanilo y metabolizados por la CYP3A4 (p. ej., sufentanilo) (ver sección 4.5). Como el tiempo de vida media de alfentanilo se prolongó 4 veces cuando se administró concomitantemente con voriconazol y en un estudio independiente publicado, la utilización concomitante de voriconazol con fentanilo produjo un aumento en el $ABC_{0-\infty}$ de fentanilo en 1,4 veces, puede ser necesario realizar un monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados con los opiáceos (incluido un periodo más prolongado de monitoreo respiratorio).

Opiáceos de acción prolongada (sustrato de CYP3A4): Será preciso considerar la reducción de la dosis de oxycodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (p. ej., hidrocodona) cuando se administren concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesario realizar un monitoreo frecuente de eventos adversos asociados con los opiáceos (ver sección 4.5).

Aplica solamente para las tabletas:

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Voriconazol se metaboliza a través de, e inhibe la actividad de, las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de voriconazol, respectivamente, y existe posibilidad que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de las sustancias metabolizadas por estas isoenzimas CYP450, en particular para sustancias metabolizadas por CYP3A4, ya que voriconazol es un inhibidor potente de

CYP3A4, aunque el aumento del ABC depende del sustrato (ver la Tabla de interacciones a continuación).

A menos que se especifique otra cosa, los estudios de interacción medicamentosa se han efectuado en hombres adultos sanos, utilizando 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.

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante conocida por prolongar el intervalo QT. Cuando existe la posibilidad que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (algunos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida e ivabradina), la coadministración está contraindicada (ver sección 4.3).

Tabla de interacciones

En la siguiente tabla, se listan las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos (una vez al día se indica como "QD", dos veces al día como "BID", tres veces al día como "TID" y no determinado como "ND"). La dirección de la flecha de cada parámetro farmacocinético se basa en un intervalo de confianza del 90% de la razón media geométrica que está dentro ($\leftrightarrow$), por debajo ($\downarrow$) o por encima ($\uparrow$) del intervalo de 80 - 125%. El asterisco (*) indica una interacción de dos vías. ABC_t , ABC_{∞} and $ABC_{0-\infty}$ representan el área bajo la curva sobre un intervalo de dosis, desde el tiempo cero hasta el tiempo con medición detectable y desde el tiempo cero hasta el infinito, respectivamente.

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

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina e ivabradina [sustratos de CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede producir prolongación de QTc y ocurrencia rara de taquicardia ventricular tipo <i>torsades de pointes</i> .	Contraindicado (ver sección 4.3)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (incluyendo, pero no limitado a: fenobarbital, mefobarbital) [inductores potentes de CYP450]	Aunque no se ha estudiado, la carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada, probablemente disminuyan de manera significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	Contraindicado (ver sección 4.3)

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Efavirenz (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) <i>[inductor de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4]</i> Efavirenz 400 mg QD, coadministrado con voriconazol 200 mg BID Efavirenz (300 mg QD, coadministrado con voriconazol 400 mg BID)*	$C_{\text{máx}}$ de efavirenz ↑ 38% ABC_{τ} de efavirenz ↑ 44% $C_{\text{máx}}$ de voriconazol ↓ 61% ABC_{τ} de voriconazol ↓ 77% Comparado con efavirenz 600 mg QD, $C_{\text{máx}}$ de efavirenz ↔ ABC_{τ} de efavirenz ↑ 17% Comparado con voriconazol 200 mg BID, $C_{\text{máx}}$ de voriconazol ↑ 23% ABC_{τ} de voriconazol ↓ 7%	El uso de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg QD o más altas está contraindicado (ver sección 4.3). Voriconazol puede coadministrarse 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 se interrumpe el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de efavirenz debe restaurarse (ver sección 4.2).
Alcaloides del ergot (incluyendo, pero no limitado a: ergotamina y dihidroergotamina) <i>[sustratos de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, voriconazol probablemente aumenta las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot y produce ergotismo.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Lurasidona <i>[sustrato CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de lurasidona.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Naloxegol <i>[sustrato CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol.	Contraindicado (ver sección 4.3)

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Rifabutina [inductor potente de CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (coadministrada con voriconazol 400 mg BID)*	$C_{\text{máx}}$ de voriconazol ↓ 69% ABC_τ de voriconazol ↓ 78% $C_{\text{máx}}$ de rifabutina ↑ 195% ABC_τ de rifabutina ↑ 331% Comparado con voriconazol 200 mg BID, $C_{\text{máx}}$ de voriconazol ↑ 104% ABC_τ de voriconazol ↑ 87%	Contraindicado (ver sección 4.3)
Rifampicina (600 mg QD) [inductor potente de CYP450]	$C_{\text{máx}}$ de voriconazol ↓ 93% ABC_τ de voriconazol ↓ 96%	Contraindicado (ver sección 4.3)
Ritonavir (inhibidor de proteasa) [inductor potente de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4] Dosis alta (400 mg BID) Dosis baja (100 mg BID)*	$C_{\text{máx}}$ y ABC_τ de ritonavir ↔ $C_{\text{máx}}$ de voriconazol ↓ 66% ABC_τ de voriconazol ↓ 82% $C_{\text{máx}}$ de ritonavir ↓ 25% ABC_τ de ritonavir ↓ 13% $C_{\text{máx}}$ de voriconazol ↓ 24% ABC_τ de voriconazol ↓ 39%	La coadministración de voriconazol y dosis altas de ritonavir (400 mg y mayor BID) está contraindicada (ver sección 4.3). La coadministración de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg BID) debe evitarse, a menos que una evaluación riesgo/beneficio del paciente justifique la utilización de voriconazol.

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Hierba de San Juan <i>[inductor de CYP450; inductor de gp-P]</i> 300 mg TID (coadministrada con voriconazol 400 mg en única dosis)	$ABC_{0-\infty}$ de voriconazol ↓ 59% en un estudio independiente publicado	Contraindicada (ver sección 4.3)
Tolvaptán <i>[sustrato CYP3A]</i>	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Venetoclax <i>[sustrato CYP3A]</i>	Aunque no se estudió clínicamente, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de venetoclax.	La administración concomitante de voriconazol está contraindicada al inicio y durante la fase de titulación de la dosis de venetoclax (ver sección 4.3). Se requiere una reducción de la dosis de venetoclax como se indica en la información de prescripción de venetoclax durante la dosificación diaria constante; se recomienda un estrecho seguimiento para detectar signos de toxicidad.
Fluconazol (200 mg QD) <i>[inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]</i>	$C_{máx}$ de voriconazol ↑ 57% ABC_{τ} de voriconazol ↑ 79% $C_{máx}$ de fluconazol ND ABC_{τ} de fluconazol ND	No se ha establecido la reducción de la dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol que podrían eliminar este efecto. Se recomienda el monitoreo de los eventos adversos asociados con voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Fenitoína <i>[sustrato de CYP2C9 e inductor potente de CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (coadministrados con voriconazol 400 mg BID)*	$C_{\text{máx}}$ de voriconazol ↓ 49% ABC_τ de voriconazol ↓ 69% $C_{\text{máx}}$ de fenitoína ↑ 67% ABC_τ de fenitoína ↑ 81% Comparado con voriconazol 200 mg BID, $C_{\text{máx}}$ de voriconazol ↑ 34% ABC_τ de voriconazol ↑ 39%	La utilización concomitante de voriconazol y fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de las concentraciones plasmáticas de fenitoína. La fenitoína se puede coadministrar con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg IV BID o de 200 mg a 400 mg oral BID (100 mg a 200 mg oral BID en pacientes que pesen menos de 40 kg) (ver sección 4.2).
Letermovir <i>[inductor de CYP2C9 y CYP2C19]</i>	$C_{\text{máx}}$ de voriconazol ↓ 39% ABC₀₋₁₂ de voriconazol ↓ 44% C_{12} de voriconazol ↓ 51%	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con letermovir, monitoree la pérdida de efectividad de voriconazol.
Flucloxacilina <i>[inductor de CYP450]</i>	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 efectividad de voriconazol.
Lemborexant <i>[sustrato de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de lemborexant.	Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y lemborexant.

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Glasdegib <i>[sustrato de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de glasdegib y aumente el riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda una monitorización frecuente del ECG.
Inhibidores de la tirosina cinasa (incluyendo, pero no limitado a: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[sustratos de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la tirosina cinasa metabolizados por CYP3A4.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda el monitoreo cercano y la reducción de la dosis del inhibidor de la tirosina cinasa.
Anticoagulantes Warfarina (30 mg en dosis única, coadministrada con 300 mg BID de voriconazol) <i>[sustrato de CYP2C9]</i> Otras cumarinas orales (incluyendo, pero no limitado a: fenprocumón, acenocumarol) <i>[sustratos de CYP2C9 y sustratos de CYP3A4]</i>	El aumento máximo en el tiempo de protrombina fue aproximadamente del doble. Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas lo que pueden causar aumento del tiempo de protrombina.	Se recomienda el monitoreo del tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación y la dosis de anticoagulantes deberá ajustarse apropiadamente.
Ivacaftor <i>[sustrato de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de ivacaftor con riesgo de mayores reacciones adversas.	Se recomienda la reducción de dosis de ivacaftor.
Eszopiclona <i>[sustrato de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas y el efecto sedante de la eszopiclona.	Se recomienda la reducción de la dosis de eszopiclona.
Benzodiacepinas <i>[sustratos de CYP3A4]</i>		Debe considerarse la reducción de las benzodiacepinas.

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Midazolam (dosis única de 0,05 mg/kg IV)	En un estudio independiente publicado, midazolam $ABC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 veces	
Midazolam (dosis única oral de 7,5 mg)	En un estudio independiente publicado, $C_{máx}$ de midazolam ↑ 3,8 veces Midazolam $ABC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 veces	
Otras benzodiazepinas (incluyendo, pero no limitado a: triazolam, alprazolam)	Aunque no se ha estudiado, voriconazol probablemente aumente las concentraciones plasmáticas de otras benzodiazepinas que son metabolizadas por CYP3A4 y produzca prolongación del efecto sedante.	
Inmunosupresores [sustratos de CYP3A4]		
Sirolimus (2 mg en una única dosis)	En un estudio independiente publicado, $C_{máx}$ de sirolimus ↑ 6,6 veces $ABC_{0-\infty}$ de sirolimus ↑ 11 veces	Está contraindicada la coadministración de voriconazol y sirolimus (ver sección 4.3).
Everolimus [también sustrato de gp-P]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus.	No se recomienda la coadministración de voriconazol y everolimus porque se espera que voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus (ver sección 4.4).
Ciclosporina (en receptores estables de trasplante renal que están bajo tratamiento crónico con ciclosporina)	$C_{máx}$ de ciclosporina ↑ 13% ABC_{τ} de ciclosporina ↑ 70%	Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya se encuentran bajo tratamiento con ciclosporina se recomienda que la dosis de ciclosporina se reduzca a la mitad y se monitoree cuidadosamente la concentración de ciclosporina. El aumento de

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Tacrolimus (0,1 mg/kg en una única dosis)	C _{máx} de tacrolimus ↑ 117% ABC _t de tacrolimus ↑ 221%	las concentraciones de ciclosporina se ha asociado con nefrotoxicidad. <u>Cuando se interrumpa voriconazol, deben monitorearse cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y el aumento de la dosis según sea necesario.</u> Cuando se está iniciando voriconazol en pacientes que ya se encuentran en tratamiento con tacrolimus, se recomienda que la dosis de tacrolimus se reduzca a un tercio de la dosis original y se monitoree cuidadosamente la concentración de tacrolimus. El aumento de las concentraciones de tacrolimus se ha asociado con nefrotoxicidad. <u>Cuando se interrumpe voriconazol, deben monitorearse cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus y el aumento de la dosis, según sea necesario.</u>
Opiáceos de Acción Prolongada [sustratos de CYP3A4] Oxicodona (10 mg en una única dosis)	En un estudio independiente publicado, C_{máx} de oxicodona ↑ 1,7 veces ABC_{0-∞} de oxicodona ↑ 3,6 veces	Debe considerarse la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (p. ej., hidrocodona). Puede ser necesario el monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados con opiáceos.

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Metadona (32-100 mg QD) <i>[sustrato de CYP3A4]</i>	$C_{\max}$ de R-metadona (activo) ↑ 31% ABC_{τ} de R-metadona (activo) ↑ 47% $C_{\max}$ de S-metadona ↑ 65% ABC_{τ} de S-metadona ↑ 103%	Se recomienda el monitoreo frecuente de eventos adversos y toxicidad relacionada con metadona, incluyendo la prolongación de QT. Puede necesitarse la reducción de la dosis de metadona.
Medicamentos Antiinflamatorios no Esteroides (AINE) <i>[sustratos de CYP2C9]</i>		Se recomienda monitoreo frecuente de los eventos adversos y toxicidad relacionada con los AINE. Podría ser necesaria la reducción de la dosis de los AINE.
Ibuprofeno (400 mg en una única dosis)	$C_{\max}$ de S-Ibuprofeno ↑ 20% $ABC_{0-\infty}$ de S-Ibuprofeno ↑ 100%	
Diclofenaco (50 mg en una única dosis)	$C_{\max}$ de diclofenaco ↑ 114% $ABC_{0-\infty}$ de diclofenaco ↑ 78%	
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibidor de CYP2C19; sustrato de CYP2C19 y CYP3A4]</i>	$C_{\max}$ de omeprazol ↑ 116% ABC_{τ} de omeprazol ↑ 280% $C_{\max}$ de voriconazol ↑ 15% ABC_{τ} de voriconazol ↑ 41% También pueden inhibirse por voriconazol otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos de CYP2C19 y pueden dar lugar a aumentos en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.	No se recomienda ningún ajuste de la dosis de voriconazol. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están recibiendo dosis de omeprazol de 40 mg o mayores, se recomienda reducir a la mitad la dosis de omeprazol.
Anticonceptivos Orales* <i>[sustratos de CYP3A4; inhibidores de CYP2C19]</i>	$C_{\max}$ de etinilestradiol ↑ 36% ABC_{τ} de etinilestradiol ↑ 61% $C_{\max}$ de noretisterona ↑ 15% ABC_{τ} de noretisterona ↑ 53% $C_{\max}$ de voriconazol ↑ 14% ABC_{τ} de voriconazol ↑ 46%	Se recomienda el monitoreo de eventos adversos relacionados con anticonceptivos orales, además de los relacionados con voriconazol.
Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)		

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Opiáceos de Acción Corta <i>[sustratos de CYP3A4]</i> Alfentanilo (20 µg/kg en una única dosis con naloxona concomitante) Fentanilo (única dosis de 5 µg/kg)	ABC_{0-∞} de alfentanilo ↑ 6 veces, en un estudio independiente publicado ABC_{0-∞} de fentanilo ↑ 1,34 veces, en un estudio independiente publicado	Debe considerarse la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta similares en estructura al alfentanilo y metabolizados por CYP3A4 (p. ej., sufentanilo). Se recomienda el monitoreo prolongado y frecuente para establecer si se presenta depresión respiratoria y otros eventos adversos asociados con opiáceos.
Estatinas (p. ej., lovastatina) <i>[sustratos de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, voriconazol probablemente aumente las concentraciones plasmáticas de las estatinas que son metabolizadas por CYP3A4 y pueden conducir a rabdomiólisis.	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con estatinas metabolizadas por CYP3A4, se debe considerar la reducción de la dosis de la estatina.
Sulfonilureas (incluyendo, pero no limitado a: tolbutamida, glipizida, gliburida) <i>[sustratos de CYP2C9]</i>	Aunque no se ha estudiado, voriconazol probablemente aumente las concentraciones plasmáticas de sulfonilureas y cause hipoglucemia.	Se recomienda monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea. Debe considerarse la reducción de las sulfonilureas.
Alcaloides de la vinca (incluyendo, pero no limitado a: vincristina y vinblastina) <i>[sustratos de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, voriconazol probablemente aumente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca y produzca neurotoxicidad.	Debe considerarse la reducción de los alcaloides de la vinca.
Otros inhibidores de la proteasa del VIH (incluyendo, pero no limitado a: saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* <i>[sustratos e inhibidores de CYP3A4]</i>	No se ha estudiado clínicamente. Los estudios <i>in vitro</i> muestran que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH y el metabolismo del voriconazol puede también ser inhibido por los inhibidores de la proteasa del VIH.	Puede ser necesario el monitoreo cuidadoso de la ocurrencia de toxicidad medicamentosa y/o de la falta de eficacia, y podría requerirse ajuste de la dosis.

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTIs, por sus siglas en inglés) (incluyendo, pero no limitado a: delavirdina, nevirapina)* <i>[sustratos de CYP3A4, inhibidores o inductores de CYP450]</i>	No se ha estudiado clínicamente. Los estudios <i>in vitro</i> muestran que el metabolismo de voriconazol puede inhibirse por los NNRTIs y voriconazol puede inhibir el metabolismo de los NNRTIs. Los hallazgos del efecto de efavirenz sobre voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede inducirse por un NNRTI.	Podría ser necesario el monitoreo cuidadoso de la ocurrencia de toxicidad medicamentosa y/o la falta de eficacia, y el ajuste de la dosis.
Tretinoína <i>[sustrato de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones de tretinoína y aumentar el riesgo de reacciones adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia).	Se recomienda ajustar la dosis de tretinoína durante el tratamiento con voriconazol y después de su interrupción.
Cimetidina (400 mg BID) <i>[inhibidor no específico de CYP450 y aumenta el pH gástrico]</i>	$C_{\max}$ de voriconazol $\uparrow$ 18% ABC_{τ} de voriconazol $\uparrow$ 23%	No se requiere ajuste de la dosis.
Digoxina (0,25 mg QD) <i>[sustrato de gp-P]</i>	$C_{\max}$ de digoxina $\leftrightarrow$ ABC_{τ} de digoxina $\leftrightarrow$	No se requiere ajuste de la dosis.
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibidor y sustrato de CYP3A4]</i>	$C_{\max}$ de indinavir $\leftrightarrow$ ABC_{τ} de indinavir $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ de voriconazol $\leftrightarrow$ ABC_{τ} de voriconazol $\leftrightarrow$	No se requiere ajuste de la dosis.
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) <i>[inhibidor de CYP3A4]</i> Azitromicina (500 mg QD)	$C_{\max}$ y ABC_{τ} de voriconazol $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ y ABC_{τ} de voriconazol $\leftrightarrow$ Se desconoce el efecto de voriconazol sobre eritromicina o azitromicina.	No se requiere ajuste de la dosis.

Medicamento [Mecanismo de Interacción]	Interacción Cambios medios geométricos (%)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Ácido micofenólico (1 g en una única dosis) <i>[sustrato de transferasa de UDP-glucuronilo]</i>	$C_{\max}$ de ácido micofenólico $\leftrightarrow$ ABC_t de ácido micofenólico $\leftrightarrow$	No se requiere ajuste de la dosis.
Corticosteroides Prednisolona (60 mg en única dosis) <i>[sustrato de CYP3A4]</i>	$C_{\max}$ de prednisolona $\uparrow$ 11% $ABC_{0-\infty}$ de prednisolona $\uparrow$ 34%	No se requiere ajuste de la dosis. Los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con voriconazol y corticosteroides (incluidos los corticosteroides inhalados, por ejemplo, budesonida) deben monitorearse cuidadosamente para detectar disfunción de la corteza suprarrenal tanto durante el tratamiento como cuando se suspende voriconazol (ver sección 4.4).
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumenta el pH gástrico]</i>	$C_{\max}$ y ABC_t de voriconazol $\leftrightarrow$	No se requiere ajuste de la dosis.

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, a menos que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar siempre contracepción eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

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

Fertilidad

En un estudio con animales, se demostró que no existe deterioro de la fertilidad en ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinarias

Voriconazol puede causar cambios transitorios y reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, 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 sustentado en una base de datos de más de 2000 sujetos (1603 pacientes adultos en estudios terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, con pacientes con malignidades hematológicas, pacientes infectados con VIH con candidiasis esofágica e infecciones micóticas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

Además, se investigó la seguridad de voriconazol en 279 pacientes (incluidos 270 adultos) que fueron tratados con voriconazol en estudios de profilaxis. El perfil de eventos adversos en estos estudios de profilaxis fue similar al perfil de seguridad establecido a partir de 2000 pacientes en los estudios clínicos con voriconazol.

La tabla siguiente incluye las reacciones adversas por cualquier causa en una población de 1873 adultos en estudios terapéuticos (1603) y estudios de profilaxis (270) combinados. Los eventos adversos más comúnmente reportados fueron: deterioro visual, prueba de función hepática anormal, pirexia, erupción cutánea, 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 en Adultos 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 <i>in situ</i> o enfermedad de Bowen)*.9
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de falla medular, agranulocitosis ^a , pancitopenia, trombocitopenia ^b , leucopenia, anemia, linfadenopatía, eosinofilia

Tabla de Reacciones Adversas en Adultos de los Estudios Terapéuticos y de Profilaxis

Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia*, edema periférico
Trastornos psiquiátricos	Depresión, alucinaciones, ansiedad, insomnio, agitación, estados confusionales
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hepática, edema cerebral, encefalopatía ^c , síncope, síndrome extrapiramidal ^d , temblores, hipertonia ^e , síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica, ataxia, parestesia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, somnolencia, mareo, cefalea
Trastornos de los ojos	Atrofia óptica, trastornos del nervio óptico ^f , papiledema ^g , hemorragia retiniana, crisis oculógira, opacidad de la córnea, deterioro visual ^h , diplopía, escleritis, blefaritis
Trastornos del oído y el laberinto	Hipoacusia, vértigo, tinnitus
Trastornos cardíacos	<i>Torsades de pointes</i> , fibrilación ventricular, extrasístolas ventriculares, taquicardia ventricular, QT prolongado en el electrocardiograma, bloqueo auriculoventricular (AV) completo, bloqueo de rama fascicular, ritmo nodal, arritmia supraventricular, taquicardia, taquicardia supraventricular, bradicardia
Trastornos vasculares	Tromboflebitis, hipotensión, flebitis, linfangitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Peritonitis, pancreatitis, edema de lengua, diarrea, vómito, duodenitis, queilitis, gastroenteritis, dispepsia, dolor abdominal,

Tabla de Reacciones Adversas en Adultos de los Estudios Terapéuticos y de Profilaxis

	glositis, estreñimiento, gingivitis, náusea
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, ictericia, ictericia colestásica, hepatitis ⁱ , hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis, prueba de función hepática anormal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica ^g , síndrome de Stevens-Johnson ^g , reacción por medicamentos 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, eczema, 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 de pecho, edema facial ^l , reacción en el lugar de la infusión, enfermedad similar a la influenza, astenia, escalofríos, pirexia
Pruebas auxiliares	Creatinina en sangre aumentada, urea en sangre aumentada, colesterol en sangre aumentado

*ADR identificada en el periodo poscomercialización.

a. Incluye neutropenia febril y neutropenia.

b. Incluye púrpura trombocitopénica inmune.

c. Incluye encefalopatía hipóxica isquémica y encefalopatía metabólica.

d. Incluye acatisia y parkinsonismo.

e. Incluye rigidez de nuca y tetania.

f. Se ha informado neuritis óptica prolongada posterior a la comercialización. Ver sección 4.4.

g. Ver sección 4.4.

h. Ver párrafo "Alteraciones visuales" en la sección 4.8.

i. Incluye lesión hepática inducida por el medicamento, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad.

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

Alteraciones Visuales

En estudios clínicos, las alteraciones visuales (entre ellas visión borrosa, fotofobia,

cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, trastorno ocular, visión con halos, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, miodesopsias y xantopsia) con voriconazol, fueron muy comunes.

Estas alteraciones visuales fueron transitorias y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en un lapso de 60 minutos. Hubo evidencia de atenuación con dosis repetidas de voriconazol. Las alteraciones visuales fueron generalmente leves, raramente resultaron en discontinuación y no se asociaron con secuelas a largo plazo. Las alteraciones visuales podrían estar asociadas con niveles plasmáticos y/o dosis altas.

Hay reportes poscomercialización de 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 reducción de la amplitud de onda del electroretinograma (ERG). Los cambios en el ERG no progresaron durante los 29 días de la administración y fueron completamente reversibles al suspender voriconazol.

Los efectos visuales del 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 discontinuar el medicamento, 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 estudios clínicos, pero esos pacientes tenían enfermedades subyacentes serias y recibían múltiples medicamentos concomitantes. La mayoría de las erupciones tuvieron una severidad leve a moderada. Los pacientes desarrollaron reacciones adversas cutáneas severas (SCARs), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (poco común), necrólisis epidérmica tóxica (rara), reacción por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) la cual ha sido reportada en la etapa de poscomercialización (desconocida) y eritema multiforme (rara), durante el tratamiento con voriconazol (ver sección 4.4).

Si los pacientes desarrollan una erupción, deben ser monitoreados de cerca y discontinuar voriconazol si las lesiones progresan. Los pacientes que reciben tratamiento con voriconazol a largo plazo han desarrollado reacciones de fotosensibilidad en la piel (ver sección 4.4).

Asimismo, se informaron reacciones adversas dermatológicas con voriconazol potencialmente relacionadas con fototoxicidad (pseudoporfiria, queilitis y lupus eritematoso cutáneo). Se recomienda a todos los pacientes no exponerse al sol y utilizar fotoprotección. En caso de fototoxicidad, se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol y realizar una

evaluación dermatológica (ver sección 4.4).

Pruebas de Función Hepática

La incidencia global de los aumentos de transaminasas $> 3 \times \text{LSN}$ (sin comprender necesariamente un evento adverso) en el programa clínico de voriconazol fue del 18,0% (319/1768) en adultos y del 25,8% (73/283) en sujetos pediátricos que recibieron voriconazol para uso terapéutico y profiláctico combinado. Las anomalías 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 ya sea durante el tratamiento sin ajustes de la dosis o después de ajustarla, incluyendo la discontinuación del tratamiento.

Voriconazol ha sido asociado con casos de toxicidad hepática seria, en pacientes con otras condiciones subyacentes graves. Estas incluyen casos de ictericia 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 con fines profilácticos (183) y terapéuticos (105). El perfil de eventos adversos en estos 288 pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. Se observó una frecuencia superior de elevaciones de las enzimas hepáticas informadas como eventos adversos en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos (un 14,2% de las transaminasas aumentaron en pacientes pediátricos comparado con un 5,3% en los adultos). Se investigó la seguridad de voriconazol en otros pacientes pediátricos de 2 a < 12 años observados en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de eventos adversos en estos pacientes pediátricos fue similar al que se observó en los adultos.

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

Ha habido reportes poscomercialización de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Durante la infusión de la formulación intravenosa del voriconazol en voluntarios sanos, han ocurrido reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo enrojecimiento facial, 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 Sobredosificación

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 sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a remover el voriconazol y el SBECD del organismo.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Modo de acción

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En 10 estudios terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas promedio y máxima en los pacientes durante los estudios fue 2425 ng/mL (intervalo intercuartil 1193 a 4380 ng/mL) y 3742 ng/mL (intervalo intercuartil 2027 a 6302 ng/mL), respectivamente. En los estudios terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre la concentración plasmática media, máxima y mínima de voriconazol y la eficacia.

El análisis farmacocinético y farmacodinámico de los datos del ensayo clínico identificó asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y las anomalías en las pruebas de la función hepática y alteraciones visuales.

Microbiología

El voriconazol *in vitro* despliega actividad antifúngica de amplio espectro con potencia antifúngica contra especies *Candida* (incluida *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y actividad fungicida contra todas las especies de *Aspergillus* sometidas a prueba. Además, voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* contra patógenos fúngicos emergentes, incluidos *Scedosporium* o *Fusarium* que presentan susceptibilidad limitada a los antimicóticos existentes.

Se ha demostrado eficacia clínica (con respuesta parcial o completa, ver 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 fúngicas 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. marneffe*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon* spp., incluyendo *T. beigeli*.

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 mcg/mL.

Se ha demostrado actividad *in vitro* contra los siguientes patógenos, pero se desconoce su significado clínico: *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 causales. 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 se debe ajustar como corresponda.

Las especies que con mayor frecuencia producen infecciones en los humanos incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*, todas ellas tienen concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) menores 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 aislados resistentes a fluconazol son proporcionalmente mayores a las de los aislados susceptibles a fluconazol. Por lo tanto, deben realizarse todos los intentos para identificar *Candida* a nivel de especie. Si la prueba de susceptibilidad está disponible, los resultados para CIM se pueden interpretar utilizando los criterios para los puntos de corte.

Puntos de Corte del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST)

Especies *Candida*: Las normas de interpretación para voriconazol contra las especies *Candida* aplican únicamente para las pruebas realizadas utilizando el método de referencia de dilución en microcaldo de EUCAST para concentraciones inhibitorias mínimas CIM leídas a las 24 horas.

Criterios para Puntos de Corte establecidos por EUCAST

Especies <i>Candida</i> y <i>Aspergillus</i>	Puntos de Corte para Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) (mg/L)	
	≤ S (susceptible)	> R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Evidencia insuficiente (EI)	EI
<i>Candida krusei</i>	EI	EI
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ²	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	EI	EI
Puntos de corte no relacionados con la especie <i>Candida</i> ³	EI	EI

Criterios para Puntos de Corte establecidos por EUCAST

<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	EI ⁵	EI ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	EI ⁵	EI ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	EI ⁵	EI ⁵
Puntos de corte no relacionados con la especie ⁶	EI	EI

1. Las cepas con valores CIM mayores al punto de corte para Susceptible/Intermedio (S/I) son raras o aún no se han reportado. Las pruebas de identificación y susceptibilidad antimicótica sobre cualquiera de dichos aislados deben repetirse y si se confirma el resultado el aislado se envía a un laboratorio de referencia.

Hasta que haya evidencia con respecto a la respuesta clínica para aislados confirmados con CIM por encima del punto de corte de resistencia actual, se debe informar que son resistentes. Se logró una respuesta clínica del 76% en las infecciones causadas por las especies que se enumeran a continuación cuando las CIM fueron inferiores o iguales a los 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 epidemiológico (ECOFF) para estas especies son en general más altos que para *C. albicans*.

3. Los puntos de corte no relacionados con la especie se han determinado principalmente sobre la base de datos PK/PD y son independientes de las distribuciones CIM de especies específicas de *Candida*. Son para uso exclusivo de organismos que no tienen puntos de corte específicos.

4. El área de incertidumbre técnica (ATU) es 2. Informar como R con el siguiente comentario: "En algunas situaciones clínicas (formas de infecciones no invasivas) se puede utilizar voriconazol siempre que se garantice una exposición suficiente".

5. Los ECOFF para estas especies son en general una dilución doble mayor para *A. fumigatus*.

6. No se han determinado puntos de corte no relacionados con especies.

Puntos de corte del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI)

Criterios para puntos de corte establecidos por CLSI

Métodos para pruebas de susceptibilidad

Especies *Aspergillus* y otros hongos miceliales: No se han establecido criterios interpretativos para las especies *Aspergillus* y otros hongos miceliales.

Especies *Candida*: Las normas interpretativas para voriconazol contra las especies *Candida* aplican únicamente a las pruebas realizadas utilizando el método M27 de referencia para dilución en microcaldo del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) para CIM a las 48 horas o el método M44 de referencia para difusión en disco para lectura del diámetro de zona a las 24 horas.

Técnicas de dilución en caldo: Se usan métodos cuantitativos para determinar las CIM antimicóticas. Estas CIM arrojan 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 del polvo de voriconazol. Los valores de CIM se deben interpretar conforme con los criterios proporcionados en la tabla que se presenta a continuación.

Técnicas de difusión: Los métodos cualitativos que requieren de la medición de diámetros de zona también arrojan estimativos reproducibles de la susceptibilidad de las especies de *Candida* a un agente antimicótico. Uno de dichos 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. En la siguiente tabla también se dan los criterios para la interpretación de la difusión en disco.

Criterios para la 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 cifras que caen entre categorías, aplica la próxima categoría superior. Así p.e., un aislado que tiene una CIM de voriconazol de 1,5 µg /mL quedaría en la categoría S-DD.

La categoría susceptible implica que los aislados son inhibidos por las concentraciones usualmente alcanzables del agente antimicótico examinado cuando se usa la dosis recomendada para el lugar de la infección. La categoría susceptible dependiendo de la dosis implica que una infección causada por el aislado podrá ser tratada adecuadamente en lugares del cuerpo en los cuales los medicamentos se concentran fisiológicamente o cuando se usan dosis elevadas del medicamento. La categoría resistente implica que los aislados no son 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 confiable en estudios de tratamiento.

Control de calidad

Los procedimientos estandarizados de pruebas de susceptibilidad exigen el uso de organismos de control de calidad para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de prueba. El polvo estándar de voriconazol y los discos de 1 µg deben proporcionar el intervalo de valores anotado en la tabla que se presenta a continuación.

NOTA: Los microorganismos de control de calidad son cepas específicas con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con los mecanismos de resistencia y su expresión genética dentro de los hongos; las cepas específicas que se usan para el control microbiológico carecen de significado clínico.

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 control de calidad			
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	0,016 - 0,12	0,03 - 0,25	28 - 37
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0,06 - 0,5	0,12 - 1,0	16 - 25
<i>Candida albicans</i>	*	*	31 - 42

ATCC 90028			
------------	--	--	--

* No se han establecido los intervalos de control de calidad para esta combinación cepa/agente antimicótico debido a su extensa variabilidad entre laboratorios en los estudios iniciales de control de calidad.

ATCC es marca registrada de la American Type Culture Collection.

Experiencia Clínica

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

Infecciones por *Aspergillus* – eficacia en aspergilosis en pacientes con pobre pronóstico

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

Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas, signos anormalidades radiográficas/broncoscópicas atribuibles, presentes al inicio) en 53% de los pacientes tratados con voriconazol, en comparación con 31% de los pacientes tratados con el comparador. La tasa de supervivencia a 84 días para voriconazol fue superior, con significación estadística, a la del comparador y se demostró un beneficio clínicamente y estadísticamente significativo a favor del voriconazol tanto para el tiempo hasta la muerte, como para el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento por toxicidad.

El estudio confirmó los hallazgos de un estudio temprano, diseñado prospectivamente, donde hubo un resultado positivo en sujetos con factores de riesgo para mal pronóstico, incluyendo reacción injerto contra el huésped y, en particular, infecciones cerebrales (normalmente asociadas con 100% de mortalidad).

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

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

La eficacia del voriconazol en comparación con el régimen de anfotericina B seguida de fluconazol en el tratamiento primario de candidemia, se demostró en un estudio abierto comparativo. Trescientos setenta (370) pacientes no neutropénicos con candidemia documentada (cultivo de sangre positivo y signos clínicos de infección) fueron incluidos en el estudio y de ellos 248 fueron tratados con voriconazol. La población de pacientes estaba gravemente enferma, con aproximadamente el 50% de los sujetos en la unidad de cuidados intensivos y 40% ventilados mecánicamente al inicio. La mediana de duración del tratamiento fue de 15 días, en ambos grupos de tratamiento. Se observó una respuesta

exitosa (resolución/mejoría en todos los signos y síntomas clínicos de infección, cultivos de sangre negativos para *Candida*, sitios en tejidos profundos negativos para *Candida*) en el 41% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento, 12 semanas después del Final de la Terapia (FDT).

En dicho análisis, los pacientes que no tuvieron una evaluación a las 12 semanas después del FDT, se establecieron como un fracaso. De acuerdo con un análisis secundario, que comparó las tasas de respuesta en el último punto relevante de la evaluación del paciente (FDT, o 2, 6, o 12 semanas después del FDT), el voriconazol y el régimen de anfotericina B seguida por fluconazol tuvieron tasas de respuesta de 65% y 71%, respectivamente.

Infecciones refractarias graves por *Candida*

El estudio comprendió 55 pacientes con infecciones refractarias graves por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras invasivas), en quienes un tratamiento antimicótico previo, particularmente con fluconazol, había sido ineficaz. Se vio respuesta exitosa en 24 pacientes (15 respuestas completas, 9 parciales). En especies no *albicans* resistentes al fluconazol, se vio un resultado exitoso en 3/3 infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y 6/8 por *C. glabrata* (5 respuestas completas, 1 parcial). Los datos de eficacia clínica se vieron apoyados por datos de susceptibilidad limitada.

Otros patógenos micóticos raros y graves

El voriconazol demostró ser eficaz contra los siguientes patógenos micóticos raros:

Scedosporium spp. – Se observó una respuesta exitosa al tratamiento con voriconazol, en 16 de los 28 pacientes (55%) con infección por *S. apiospermum* y en 2 de 7 pacientes (29%) con infección por *S. prolificans*. Adicionalmente, se vio una respuesta exitosa en 1 de 3 pacientes con infecciones por organismos mixtos.

Fusarium spp. – Siete de 17 (41%) pacientes fueron tratados exitosamente con voriconazol. De estos 7 pacientes, 3 tenían infección en el ojo, 1 en los senos y 3 diseminada. Cuatro pacientes adicionales con fusariosis, tenían infección causada por varios organismos; dos de ellos tuvieron un resultado exitoso.

La mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento con voriconazol para las infecciones raras antes mencionadas, no toleraron, o fueron refractarios a, una terapia antimicótica previa.

Profilaxis Primaria de Infecciones Fúngicas Invasivas – Eficacia en receptores de trasplante de médula ósea (TMO) sin infección fúngica invasiva (IFI) previa confirmada o probable

En un estudio abierto, comparativo, multicéntrico con receptores de TMO alogénico adultos y adolescentes sin IFI previa, confirmada o probable, se comparó voriconazol con itraconazol como profilaxis primaria. El éxito se definió como la capacidad para continuar la profilaxis con el medicamento del estudio durante 100 días después de TMO (sin interrupción durante >14 días) y supervivencia sin IFI confirmada o probable durante 180 días después de TMO. El grupo de intención de tratar modificado (ITM) incluyó 465 receptores de TMO alogénico, con regímenes de acondicionamiento mieloablativo (58%) o de intensidad reducida (42%). La profilaxis con el medicamento del estudio se inició inmediatamente después del TMO: 224 recibieron voriconazol y 241 recibieron itraconazol.

La mediana de duración de la profilaxis con el medicamento del estudio fue 96 días para voriconazol y 68 días para itraconazol en el grupo de ITM.

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

Desenlace	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferencia de proporciones e 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 producto en estudio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Supervivencia en el día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Desarrollo probado o probable de IFI para el día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Desarrollo probado o probable de IFI para el día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Desarrollo probado o probable de IFI, durante el tratamiento con el fármaco del estudio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

* Punto final primario del estudio

** Diferencia de proporciones, IC del 95% y valores de p obtenidos después del ajuste de la asignación al azar

Profilaxis Secundaria de IFI – Eficacia en receptores de TMO con IFI previa confirmada o probable

Se investigó voriconazol como profilaxis secundaria en un estudio abierto, no comparativo, multicéntrico con receptores de TMO alogénico en adultos con IFI previa confirmada o probable. El criterio de valoración principal fue la tasa de ocurrencia de IFI confirmada o probable durante el primer año después de TMO. El grupo ITM incluyó 40 pacientes con IFI previa, incluidos 31 con aspergilosis, 5 con candidiasis y 4 con otras IFI. La mediana de duración de la profilaxis con el medicamento del estudio fue 95,5 días en el grupo de ITM.

Las IFI confirmadas o probables se desarrollaron en 7,5% (3/40) de los pacientes durante el primer año después de TMO, incluida una candidemia, una escedosporiosis (ambas fueron recaídas de IFI previas) y una zigomicosis. La tasa de supervivencia el Día 180 fue de 80,0% (32/40) y al año fue 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

Cincuenta y tres pacientes pediátricos con edades de 2 a < 18 años recibieron voriconazol en dos estudios prospectivos, multicéntricos, abiertos, no comparativos. Un estudio incluyó 31 pacientes con aspergilosis invasiva (AI) posible, probada o probable, de los cuales 14 tenían AI probada o probable y se incluyeron en los análisis de eficacia ITM. El segundo estudio incluyó 22 pacientes con candidiasis invasiva, que incluía candidemia (ICC) y candidiasis esofágica (CE) que requerían ya sea tratamiento primario o de rescate, de los cuales 17 se incluyeron en los análisis de eficacia ITM. Del total de los 31 pacientes incluidos en los análisis de ITM, 14 tenían de 2 a < 12 años (5 pacientes con AI y 9 con ICC o CE) y 17 tenían de 12 a < 18 años (9 pacientes con AI y 8 con ICC y CE). Las tasas totales de respuesta global fueron del 64,3% (9/14) a las 6 semanas para pacientes con AI, del 85,7% (6/7) al FDT para los pacientes con ICC y del 70% (7/10) al FDT para los pacientes con CE. En los sujetos con AI, la tasa de éxito fue del 40% (2/5) para los pacientes de 2 a < 12 años y del 77,8% (7/9) para los 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 de base, después de 800, 1200 y 1600 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 base. Ningún sujeto tuvo un intervalo que excediera el umbral clínicamente relevante de 500 mseg.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Características Farmacocinéticas Generales

La farmacocinética del voriconazol ha sido caracterizada en voluntarios 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 neoplasias malignas 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 voluntarios 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 de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día resulta en un incremento de aproximadamente 2,5 veces en la exposición (ABC_T). La dosis oral de mantenimiento de 200 mg (o 100 mg para pacientes de menos de 40 kg) permite obtener una exposición al voriconazol similar a la obtenida para 3 mg/kg IV. Una dosis de mantenimiento oral de 300 mg (o 150 mg para pacientes de menos

de 40 kg) produce una exposición similar a 4 mg/kg IV (ver la siguiente tabla).

Parámetros Farmacocinéticos de Voriconazol en adultos que están recibiendo 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)

^aLos parámetros fueron estimados con base en un análisis no compartimental de 5 estudios farmacocinéticos. ABC₁₂ = área bajo la curva durante el intervalo de dosificación de 12 horas, C_{máx} = concentración plasmática máxima, C_{min} = 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 (por ejemplo, 6 mg/kg IV cada 12 horas el día 1, seguido por 3 mg/kg IV cada 12 horas; 400 mg oral cada 12 horas el día 1, seguido por 200 mg oral cada 12 horas). Sin la dosis de carga ocurre acumulación gradual 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%. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasa, la C_{máx} y el ABC_τ se reducen en 34% y 24%, respectivamente, cuando se administran bajo la forma de tableta.

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

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.

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 afroamericanos, la prevalencia de malos metabolizadores es de 3 - 5%. Estudios conducidos en sujetos caucásicos y japoneses sanos, han demostrado que los malos metabolizadores tienen, en promedio, una exposición (ABC_{τ}) 4 veces mayor al voriconazol, que sus contrapartes de metabolizadores extensos homocigotos. Los sujetos que son metabolizadores extensos heterocigotos tienen en promedio 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 $C_{\max}$ y el ABC_{τ} de mujeres jóvenes saludables fueron 83% y 113% más altas, respectivamente, que los de varones jóvenes saludables (18 - 45 años), después de la dosificación con tabletas. En el mismo estudio no se determinaron diferencias significativas en $C_{\max}$ y ABC_{τ} entre varones de edad avanzada saludables y mujeres de edad avanzada saludables (≥ 65 años). En un estudio similar, con la suspensión oral, la media del ABC para las mujeres jóvenes saludables fue 45% mayor que en varones jóvenes saludables, mientras que la media de $C_{\max}$ fue comparable entre los géneros. Las concentraciones valle en estado estacionario ($C_{\min}$) de voriconazol determinadas en las mujeres, fueron 100% y 91% más altas que las de los varones, cuando recibieron la tableta 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.

Edad Avanzada

En un estudio de dosis múltiples orales, la $C_{\text{máx}}$ y el ABC_{τ} en varones de edad avanzada saludables (≥ 65 años) fueron 61% y 86% más altas, respectivamente, que en varones jóvenes saludables (18 - 45 años). No se observaron diferencias significativas en la $C_{\text{máx}}$ y el ABC_{τ} , entre las mujeres de edad avanzada saludables (≥ 65 años) y las mujeres jóvenes saludables (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, por lo tanto, no es necesario ajustar las dosis en personas de edad avanzada.

Pediátricos

Las dosis recomendadas en niños y adolescentes se basan en un análisis farmacocinético poblacional de datos combinados de 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos, con edades de 2 a < 12 años y 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos 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 (utilizando 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. En un estudio farmacocinético con adolescentes se evaluaron dosis de carga intravenosas de 6 mg/kg IV dos veces al día el día 1, seguida por una dosis de 4 mg/kg intravenosa dos veces al día y tabletas orales de 300 mg dos veces al día. Mayor variabilidad intersujeto fue observada en pacientes pediátricos comparados con adultos.

Una comparación de datos farmacocinéticos poblacionales pediátricos y en adultos indicó que la exposición total prevista (ABC_{τ}) en niños después de la administración de una dosis de carga de 9 mg/kg IV fue comparable con la de los adultos después de una dosis de carga de 6 mg/kg IV. La exposición total prevista en niños después de las dosis de mantenimiento IV de 4 y 8 mg/kg dos veces al día fueron comparables con la de los adultos después de 3 y 4 mg/kg IV dos veces al día, respectivamente. La exposición total prevista en niños después de una dosis de mantenimiento oral de 9 mg/kg (máximo 350 mg) dos veces al día fue comparable a la de los adultos después de una dosis de 200 mg dos veces al día. Una dosis intravenosa de 8 mg/kg proporcionará una exposición aproximada a voriconazol 2 veces mayor que una dosis oral de 9 mg/kg.

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

Sin embargo, la biodisponibilidad oral podría verse limitada en los pacientes pediátricos con malabsorción y peso corporal muy bajo para su edad. En este caso se recomienda la administración del voriconazol intravenoso.

La exposición a voriconazol en la mayoría de los pacientes adolescentes es comparable a las de los adultos que recibían los mismos regímenes de dosificación. Sin embargo, menor exposición a voriconazol fue observada en algunos adolescentes jóvenes de bajo peso corporal comparados con los adultos. Es probable que estos pacientes puedan metabolizar voriconazol en forma similar a los niños más que a los adultos. Con base en el análisis farmacocinético poblacional, los adolescentes de 12 a 14 años con peso menor de 50 kg

deben recibir dosis de niños (ver sección 4.2).

Insuficiencia Renal

En un estudio de dosis oral única (200 mg) en sujetos con función renal normal y sujetos con insuficiencia 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 las 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 las 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 τ 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, ver sección 4.2.

5.3 Información Preclínica de Seguridad

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 provocó ningún deterioro de la fertilidad masculina o femenina en ratas a exposiciones similares a las obtenidas en humanos a dosis terapéuticas.

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 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Incompatibilidades

Tabletas recubiertas: No aplica.

Polvo para infusión en solución:

Derivados de la sangre y electrolíticos concentrados

Voriconazol no debe ser administrado por infusión concomitante con cualquier producto derivado de sangre o cualquier infusión a corto plazo de electrolitos concentrados, aún si las dos infusiones están operando en líneas intravenosas separadas (o cánulas). Los trastornos electrolíticos como hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben ser corregidos antes de iniciar la terapia con voriconazol (ver secciones 4.2 y 4.4).

Soluciones intravenosas de electrolitos (no concentrados)

Voriconazol se puede infundir simultáneamente con otras soluciones de electrolitos (no concentrados), pero deben ser infundidos por líneas separadas.

Nutrición Parenteral Total (NPT)

Voriconazol puede ser infundido simultáneamente con nutrición parenteral total, pero por líneas separadas. Si se infunde a través de un catéter multilumen, la NPT debe ser administrada a través de un puerto diferente al utilizado para voriconazol.

No se debe diluir voriconazol 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 6.2 Instrucciones para su uso y manejo.

6.2 Instrucciones para su uso y manejo

Tabletas recubiertas: No aplica.

Polvo para infusión en solución:

El voriconazol se suministra en viales unidosos. El contenido del vial se reconstituye con 19 mL de Agua para Inyección, 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 lleva el diluyente 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 sea apropiado, una solución final de voriconazol que contiene 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)
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 liofilizado estéril, sin preservativos, de dosis única. Por lo tanto, desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamientos y las condiciones antes del uso, son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores de 24 horas con temperaturas 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%

Se desconoce la compatibilidad del voriconazol con diluyentes diferentes a los enumerados anteriormente, o en la sección 6.1.