

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Vfend<sup>®</sup>**  
Voriconazol  
Solución  
**200 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Vfend<sup>®</sup>

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Voriconazol

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

---

#### Solución Inyectable

Cada frasco ampula con liofilizado  
contiene:

<i>Voriconazol</i>	200 mg
Excipiente cs	

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

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

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

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

#### Propiedades Farmacocinéticas.

#### Características farmacocinéticas generales

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

Las variables farmacocinéticas de voriconazol es no lineal debido a la saturación de su vía metabólica. Se observa un aumento más que proporcional en la exposición al aumentar la dosis. Se calcula que, en promedio, cuando se aumenta la dosis oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día se obtiene un aumento de 2.5 veces en la exposición ( $ABC_{12}$ ). La dosis de mantenimiento oral de 200 mg (o 100 mg para los pacientes con menos de 40 kg) alcanza una exposición a voriconazol similar a 3 mg/kg IV. Una dosis de mantenimiento vía oral de 300 mg (o 150 mg para los pacientes con menos de 40 kg) alcanza una exposición similar a 4 mg/kg IV (vea la tabla abajo).

#### Parámetros Farmacocinéticos de Voriconazol en adultos que recibieron diferentes dosis

Media geométrica (CV%) <sup>a</sup>	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)
$C_{max}$ (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)

<sup>a</sup> Los parámetros fueron calculados con base en un análisis no compartimental de 5 estudios farmacocinéticos.

$ABC_{12}$  = área bajo la curva sobre un intervalo de dosificación de 12 horas,

$C_{max}$  = concentración máxima en el plasma,  $C_{min}$  = concentración mínima en el plasma.

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

#### Distribución

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

Todas las muestras de líquido cefalorraquídeo de ocho pacientes en un programa compasivo mostraron concentraciones detectables de voriconazol.

#### Metabolismo

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

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

Los estudios *in vivo* indicaron que la CYP2C19 desempeña un papel clave en el metabolismo del voriconazol. Esta enzima exhibe polimorfismo genético. Por ejemplo, es de esperar que 15-20% de las poblaciones asiáticas sean metabolizadoras lentos. Entre caucásicos y negros, la prevalencia de individuos con metabolismo deficiente se ubica en 3-5%. Los estudios realizados en sujetos sanos de raza blanca y japoneses demostraron que los metabolizadores lentos tienen en promedio una exposición 4 veces más alta al voriconazol ( $ABC_{12}$ ) que sus contrapartes homocigotos metabolizadoras rápidos. Los sujetos heterocigotos con metabolismo extenso rápidos tienen en promedio una exposición 2 veces más alta al voriconazol que sus contrapartes metabolizadores rápidos homocigotos.

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

## Excreción

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

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

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

## **Farmacocinética en grupos especiales de pacientes**

### Género

En un estudio de múltiples dosis orales, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{\tau}$  en mujeres jóvenes sanas fueron 83% y 113% más altas, respectivamente, que en hombres jóvenes sanos (18-45 años), después de la dosificación en tableta. En el mismo estudio no se observaron diferencias significativas en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{\tau}$  entre hombres ancianos sanos y mujeres ancianas sanas ( $\geq 65$  años). En un estudio similar, después de dar la suspensión oral, la media del ABC en mujeres jóvenes sanas fue 45% más alta que en hombres jóvenes sanos, en tanto que la media de la  $C_{m\acute{a}x}$  fue comparable entre los sexos. Las concentraciones de voriconazol en el estado estable ( $C_{m\acute{i}n}$ ) observadas en mujeres fueron 100% y 91% más altas que las observadas en varones que recibieron la tableta y la suspensión oral, respectivamente.

En el programa clínico no se hizo ajuste de la dosificación con base en el sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes de ambos sexos fueron similares. Por ello, no es necesario hacer ajustes de la dosificación con base en el género.

### Ancianos

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

En los estudios terapéuticos no se hizo ajuste de la dosificación 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 pacientes jóvenes y viejos fue similar y, por ello, no es necesario hacer ajustes de la dosificación en los ancianos.

### Población pediátrica

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

Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta indicó que la exposición total proyectada ( $ABC_{\tau}$ ) en niños después de la administración de una dosis de carga IV de 9 mg/kg IV era comparable a la de los adultos después de una dosis de carga de 6 mg/kg IV. Las exposiciones totales esperadas en niños después de dosis de mantenimiento IV de 4 y 8 mg/kg dos

veces al día fueron comparables a las de los adultos después de 3 y 4 mg/kg IV dos veces al día, respectivamente. La exposición total esperada en niños después de una dosis de mantenimiento vía oral de 9 mg/kg (máximo de 350 mg) dos veces al día fue comparable a la de los adultos después de 200 mg oral dos veces al día. Una dosis IV de 8 mg/kg proporcionará una exposición a voriconazol de aproximadamente el doble que una dosis oral de 9 mg/kg.

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

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

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

#### Deterioro de la función renal

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

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

#### Deterioro de la función hepática

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

En un estudio de múltiples dosis orales, el ABC<sub>r</sub> fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child-Pugh B) que recibieron dosis de mantenimientos de 100 mg dos veces al día y sujetos con función hepática normal que recibieron 200 mg dos veces al día. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh C). Si desea conocer la información sobre dosificación, ver sección Uso en pacientes con deterioro hepático Dosis y Vía de Administración.

### **Propiedades Farmacodinámicas.**

#### **Mecanismo de acción**

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

### Relación Farmacocinética/Farmacodinámica

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

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

### Microbiología

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

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

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

Se ha observado actividad *in vitro* contra aislados clínicos para *Acremonio* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*, la mayoría de las cepas de los cuales resulta inhibida por concentraciones de voriconazol en el intervalo de 0.05 a 2 mcg/mL.

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

### Valores de corte

Se deben obtener muestras para cultivo de hongos y otros estudios relevantes de laboratorio (serología, histopatología) antes de la terapia con el fin de aislar e identificar a los organismos causales. Se puede instaurar la terapia antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez estos resultados estén disponibles, la terapia antiinfecciosa debe ajustarse de conformidad.

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

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

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

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

**Valores de corte establecidos por EUCAST**

Especies <i>Cándida</i>	Punto de corte CIM (mg/L)	
	≤S (Susceptible)	>R (Resistente)
<i>Cándida albicans</i> <sup>1</sup>	0.125	0.125
<i>Cándida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0.125	0.125
<i>Cándida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0.125	0.125
<i>Cándida glabrata</i> <sup>2</sup>	Evidencia insuficiente	
<i>Cándida krusei</i> <sup>3</sup>	Evidencia insuficiente	
Otra <i>Cándida spp.</i> <sup>4</sup>	Evidencia insuficiente	

<sup>1</sup> Las cepas con valores CIM sobre el valor de corte Susceptible (S) son raras, o aun no reportadas. Las pruebas de identificación y susceptibilidad en dichos aislados deben repetirse y si el resultado se confirma el aislado debe ser enviado a un laboratorio de referencia.  
<sup>2</sup> En estudios clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones por *C. glabrata* fue 21% menor en comparación con *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, esta menor respuesta no estuvo correlacionada con CIMs elevados.  
<sup>3</sup> En estudios clínicos, la respuesta a voriconazol en infecciones por *C. krusei* fue similar a *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, debido a que sólo hubo 9 casos disponible para el análisis EUCAST, actualmente no existe evidencia suficiente para establecer los valores de corte clínicos para *C. krusei*.  
<sup>4</sup> EUCAST no ha determinado valores de corte para voriconazol que no se relacionen con alguna especie

**Valores de Corte del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI)**

**Criterios de valores de corte establecidos por CLSI**

Métodos de Prueba de Susceptibilidad

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

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

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

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

**Criterios de interpretación de la susceptibilidad al voriconazol**

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

**Nota 1:** Se muestran los valores de corte (µg/mL) para voriconazol contra especies de Candida. Si las CIM se miden usando una escala que arroja resultados que caen entre categorías, se implica la siguiente categoría más alta. Así, un aislado con una CIM de voriconazol de 1.5 µg /mL estaría en la categoría S-DD.

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

#### Control de calidad

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

**NOTA:** Los microorganismos de control de calidad son cepas específicas de organismos que tienen propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con mecanismos de resistencia y su expresión genética dentro del hongo; las cepas específicas empeladas para el control microbiológico no son clínicamente significativas.

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

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

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

ATCC es marca registrada del American Type Culture Collection.

#### Experiencia Clínica

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

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

El voriconazol tiene actividad fungicida *in vitro* contra *Aspergillus* spp. La eficacia e impacto en la sobrevida, del voriconazol comparado con la amfotericina B convencional, en el tratamiento primario de aspergilosis invasiva aguda, se demostraron en un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, con 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 de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas por un mínimo de siete días. Posteriormente la terapia podía cambiarse a la formulación oral a una dosis de 200 mg cada 12 horas. La duración promedio de la terapia con voriconazol IV fue de 10 días (rango de 2 a 85 días). Después de la terapia con voriconazol IV, la duración promedio de la terapia con voriconazol vía oral (PO) fue de 76 días (rango de 2-232 días).

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

Este estudio confirmó los hallazgos de un estudio anterior de diseño prospectivo en el cual hubo desenlace positivo en sujetos con factores de riesgo de mal pronóstico, como enfermedad de injerto contra huésped, y en especial infecciones cerebrales (normalmente asociadas con una mortalidad cercana al 100%).

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

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

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

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

#### Infecciones refractarias graves por *Candida*

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

#### Otros patógenos micóticos

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



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

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

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

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

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

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

Desenlaces del estudio	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferencia de proporciones e intervalo de confianza (IC) de 95%	Valor-P
Tasa de éxito en el día 180*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
Tasa de éxito en el día 100	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
Completó, al menos, 100 días con el fármaco profiláctico	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
Supervivencia al día 180	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
Desarrolló IFI probable o comprobada al día 180	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
Desarrolló IFI probable o comprobada al día 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
Desarrolló IFI probable o comprobada mientras consumía el fármaco del estudio	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

\* Criterio de desenlace primario

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

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

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

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

### **Duración del tratamiento**

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

### Estudios clínicos en niños

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

### Estudios clínicos que examinaron el intervalo QT

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

## **6. CONTRAINDICACIONES**

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

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

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

La administración concomitante de voriconazol con rifabutina, rifampicina, carbamazepina o barbitúricos de acción prolongada (p. ej. Fenobarbital), está contraindicada debido a que es probable que estos fármacos disminuyan de manera significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

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

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

La administración concomitante de alcaloides del cornezuelo de centeno (ergotamina, dihidroergotamina) los cuales son sustratos del CYP3A4, está contraindicada debido a que las concentraciones plasmáticas aumentadas de estos productos medicinales pueden conducir a ergotismo (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

La administración concomitante de voriconazol con la hierba de San Juan está contraindicada (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

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

**Reacciones relacionadas a la administración intravenosa:** Se han observado reacciones relacionadas con la infusión, principalmente rubor y náuseas, durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol. Según la gravedad de los síntomas, se debería tener en cuenta la interrupción del tratamiento (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

**Eventos adversos cardíacos:** Algunos azoles, incluyendo el voriconazol, han sido asociados con la prolongación del intervalo QT. Durante el desarrollo clínico y la vigilancia post-comercialización se han presentado algunos casos de *torsades de pointes* en pacientes que toman voriconazol. Estos casos involucraron a pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo que pueden prestarse a confusión, como antecedentes de quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, hipokalemia y medicaciones concomitantes que pueden haber contribuido. Voriconazol deberá administrarse con precaución a pacientes con estas afecciones potencialmente proarrítmicas tales como:

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

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

Se ha realizado un estudio en voluntarios sanos examinando el efecto sobre el intervalo QT de dosis únicas de voriconazol de hasta 4 veces la dosis diaria usual. Ninguno de los sujetos en ninguno de los grupos tuvo prolongación del QTc  $\geq$  60 mseg desde el valor basal. Ningún sujeto experimentó un

intervalo que superase el umbral clínica y potencialmente relevante de 500 msec (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia – Propiedades Farmacodinámicas).

**Toxicidad hepática:** En estudios clínicos se han presentado casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluidos hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, aun con casos fatales). Se observaron casos de reacciones hepáticas tienen lugar sobre todo en pacientes que tienen padecimientos médicos graves subyacentes (principalmente enfermedades malignas de origen hematológico). Las reacciones hepáticas transitorias, incluidas hepatitis e ictericia, han sobrevenido en pacientes que no tienen otros factores de riesgo identificables. La disfunción hepática por lo general ha sido reversible al suspender la terapia.

**Monitoreo de la función hepática:**

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

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

**Eventos adversos visuales:** han habido informes post-comercialización de eventos adversos visuales prolongados, incluyendo neuritis óptica y papiledema. Estos eventos se produjeron principalmente en pacientes gravemente enfermos que habían estado en condiciones subyacentes y / o tomando concomitantemente medicamentos que pudieran haber causado o contribuido a éstos (Ver sección Dosis y Vía de Administración).

**Eventos adversos renales:** Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos sometidos a tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes que están siendo tratados con voriconazol también reciban al mismo tiempo medicaciones nefrotóxicas o que tengan padecimientos concurrentes que pueden dar lugar a deterioro de la función renal.

**Monitoreo de la función renal:** Se debe vigilar el desarrollo de anomalías de la función renal. Esto debe incluir evaluación de laboratorio, en especial de la creatinina sérica (Ver sección Dosis y Vía de Administración).

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

**Reacciones dermatológicas:** En raras ocasiones algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, entre ellas síndrome de Stevens-Johnson, durante el tratamiento con voriconazol. En el caso de que un paciente desarrolle una reacción cutánea exfoliativa será preciso suspender la administración de voriconazol.

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

Tratamiento a largo plazo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Metadona** (sustrato de CYP3A4): Las concentraciones plasmáticas elevadas de la metadona se han asociado con toxicidad incluida la prolongación del QT. Se recomienda la vigilancia frecuente de

eventos adversos y toxicidad relacionada con la metadona durante la administración concomitante. Se puede necesitar reducir la dosis de metadona (Ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

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

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

### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias**

El voriconazol puede causar cambios transitorios y reversibles de la visión, incluidos visión borrosa, alteración/reforzamiento de la percepción visual, o fotofobia. Los pacientes tienen que evitar las tareas potencialmente riesgosas, como conducir vehículos u operar maquinarias mientras experimentan estos síntomas. Los pacientes no deben conducir por la noche mientras toman voriconazol.

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Embarazo**

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

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

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

### **Mujeres con posibilidad de concebir**

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

### **Lactancia**

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

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

El perfil de seguridad del voriconazol en adultos se basa en una base de datos de seguridad integrada de más de 2000 sujetos (1,603 pacientes adultos en estudios terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, que contiene pacientes con enfermedad maligna hematológica, pacientes con infección por VIH con candidiasis esofágica e infecciones micóticas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

Además, la seguridad de voriconazol se investigó en 279 pacientes (incluyendo 270 adultos) que fueron tratados con voriconazol en estudios de profilaxis. El perfil de eventos adversos en estos

estudios de profilaxis fue similar al perfil de seguridad establecido a partir de 2000 individuos incluidos en ensayos clínicos de voriconazol

La siguiente tabla incluye todas las reacciones adversas de causalidad observada en 1873 adultos en estudios terapéuticos combinados (1603) y preventivos (270) . Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron trastornos visuales, prueba de función hepática anormal, pirexia, erupción cutánea, vómito, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, edema periférico y dolor abdominal. La gravedad de los eventos adversos en general fue leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o género.

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

Sistema orgánico según MedDRA	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	colitis pseudomembranosa, sinusitis
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	carcinoma de células escamosas <sup>†,g</sup>
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	coagulación intravascular diseminada, anemia aplásica, agranulocitosis <sup>a</sup> , pancitopenia, trombocitopenia <sup>b</sup> , leucopenia, anemia, linfadenopatía, eosinofilia
Trastornos del sistema inmune	reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia <sup>†</sup> , edema periférico
Trastornos psiquiátricos	depresión, alucinaciones, ansiedad, insomnio, agitación, confusión
Trastornos del sistema nervioso	encefalopatía hepática, edema cerebral, encefalopatía <sup>c</sup> , síncope, síndrome extrapiramidal <sup>d</sup> , temblor, hipertonia <sup>e</sup> , síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica, ataxia, parestesia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, somnolencia, mareos, cefalea
Trastornos de los ojos	atrofia óptica, trastorno del nervio óptico <sup>†</sup> , papiledema <sup>g</sup> , hemorragia retiniana, crisis oculógira, opacidad de la córnea, trastorno visual <sup>h</sup> , diplopía, escleritis, blefaritis
Trastornos del oído y el laberinto	hipoacusia, vértigo, tinnitus
Trastornos cardíacos	torsades de pointes, fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, electrocardiograma QT prolongado, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de la rama del fascículo, arritmia nodal, arritmia supraventricular, taquicardia, taquicardia supraventricular, bradicardia
Trastornos vasculares	tromboflebitis, hipotensión, flebitis, linfangitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	peritonitis, pancreatitis, inflamación de la lengua, diarrea, vómitos, duodenitis, queilitis, gastroenteritis, dispepsia, dolor abdominal, glositis, estreñimiento, gingivitis, náuseas
Trastornos hepatobiliares	insuficiencia hepática, ictericia, ictericia colestática, hepatitis <sup>†</sup> , hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis, prueba de la función hepática anormal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, pseudoporfiria, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, psoriasis, lupus eritematoso cutáneo <sup>†</sup> , erupción medicamentosa, alopecia, reacción de

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

Sistema orgánico según MedDRA	Reacciones adversas al medicamento
	fotosensibilidad, púrpura, exantema maculopapular, urticaria, erupción, eccema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	dolor de espalda, artritis
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis, hematuria
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	dolor torácico, edema facial <sup>l</sup> , reacción en el sitio de la infusión, enfermedad parecida a la influenza, astenia, escalofríos, pirexia
Investigaciones	aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento del colesterol en sangre

\*ADR identificado después de la comercialización

a Incluye neutropenia febril y neutropenia.

b Incluye púrpura trombocitopénica inmune.

c Incluye encefalopatía hipóxica isquémica y encefalopatía metabólica.

d Incluye acatisia y parkinson.

e Incluye rigidez del cuello y tetania.

f La neuritis óptica prolongada se informó después de la comercialización. Ver la Sección Precauciones Generales.

g Ver la Sección Precauciones Generales.

h Ver el párrafo "Deterioro visual" de la Sección Reacciones Secundarias y adversas.

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

j Incluye edema periorbital, edema labial y edema bucal.

Deterioro visual

En estudios clínicos el deterioro visual (entre ellos, visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, trastorno del ojo, visión con halo, nictalopia, oscilopsia, todopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, cuerpos flotantes y xantopsia) con voriconazol fue muy común..

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

Se han recibido reportes posteriores al mercadeo de eventos adversos visuales prolongados (Ver sección Precauciones Generales).

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

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

Se evaluó el efecto a largo plazo de voriconazol (mediana 169 días; rango 5-353 días) sobre la función visual en sujetos con paracoccidiodomicosis. Voriconazol no exhibió ningún efecto clínicamente relevante sobre la función visual según se evaluó a través de pruebas de agudeza visual, campos visuales, visión del color y sensibilidad ante el contraste. No se percibieron signos de toxicidad retiniana. 17/35 sujetos medicados con voriconazol experimentaron eventos adversos



visuales. Dichos eventos no ocasionaron la suspensión de la terapia, por lo general fueron leves, se presentaron durante la primera semana de la terapia y se resolvieron durante la terapia continua con voriconazol.

#### Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron frecuentes en los pacientes tratados con voriconazol en los estudios clínicos, pero estos pacientes tenían enfermedades subyacentes graves y estaban recibiendo múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron leves a moderadas. Los pacientes han sufrido reacciones cutáneas graves, incluidos síndrome de Stevens-Johnson (infrecuente), necrosis epidérmica tóxica (rara) y eritema multiforme (rara) durante el tratamiento con voriconazol.

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

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

#### Pruebas de función hepática

La incidencia global del incremento de transaminasas  $>3 \times \text{ULN}$  (no implica necesariamente un evento adverso) en el programa clínico del voriconazol fue de 18.0% (319/1768) en adultos y en 25.8% (73/283) en sujetos pediátricos tratados con voriconazol para uso terapéutico y preventivo combinados. Las anomalías de las pruebas de función hepática se pueden asociar con niveles plasmáticos o dosis más altas. La mayoría de las anomalías de las pruebas de función hepática se resolvieron durante el tratamiento sin ajuste de la dosis o luego del ajuste de la dosis, incluida la suspensión de la terapia.

El voriconazol ha sido asociado con casos de toxicidad hepática grave, en pacientes con otros padecimientos subyacentes graves. Esto incluye casos de ictericia, hepatitis y falla hepática que conduce a la muerte.

#### Uso pediátrico

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

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

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

#### Reacciones relacionadas con la infusión

Se han observado reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo fiebre, rubor, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, debilidad, prurito y exantema durante la infusión de la formulación intravenosa de voriconazol en sujetos sanos. Los síntomas aparecieron inmediatamente que se dio inicio a la infusión. (Ver sección Precauciones Generales).

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

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

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

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

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

### Tabla de interacción

Las interacciones entre voriconazol y otros productos medicinales aparecen en la tabla siguiente (una vez al día como “QD”, dos veces al día como “BID”, tres veces al día como “TID” y no determinado como “ND”). La dirección de la flecha de cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la proporción media geométrica que se encuentra dentro ( $\leftrightarrow$ ), debajo ( $\downarrow$ ) o arriba ( $\uparrow$ ) del rango del 80-125%. El asterisco (\*) indica una interacción de dos-vías.  $ABC_{\tau}$ ,  $ABC_t$  y  $ABC_{0-\infty}$  representan el área bajo la curva sobre un intervalo de dosificación, desde el momento cero al momento de una medición detectable y desde el momento cero al infinito, respectivamente.

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

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

Producto medicinal [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones con respecto a la coadministración
<p>Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) [inductor de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD coadministrado con voriconazol 200 mg BID</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, coadministrado con voriconazol 400 mg BID*</p>	<p><math>C_{max}</math> de Efavirenz ↑ 38% ABC<math>_{\tau}</math> de Efavirenz ↑ 44% <math>C_{max}</math> de Voriconazol ↓ 61% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 77%</p> <p>Comparado con efavirenz a 600 mg QD, <math>C_{max}</math> de Efavirenz ↔ ABC<math>_{\tau}</math> de Efavirenz ↑ 17%</p> <p>Comparado con voriconazol 200 mg BID, <math>C_{max}</math> de Voriconazol ↑ 23% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 7%</p>	<p>La administración de dosis estándar de voriconazol con efavirenz 400 mg QD o más está <b>Contraindicada</b> (Ver sección Contraindicaciones).</p> <p>Voriconazol puede ser coadministrado con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol es aumentada a 400 mg BID y la dosis de efavirenz es disminuida a 300 mg QD. Cuando el tratamiento con voriconazol es suspendido, la dosis inicial de efavirenz debe ser restaurada (Ver sección contraindicaciones).</p>
<p>Alcaloides del Ergot (ejemplo: ergotamina y dihidroergotamina) [sustratos de CYP3A4]</p>	<p>Aunque no ha sido estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma of alcaloides Ergot y resultar en ergotismo.</p>	<p><b>Contraindicado</b> (Ver sección contraindicaciones)</p>
<p>Rifabutina [potente inductor de CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (coadministrado con voriconazol a 400 mg BID)</p>	<p><math>C_{max}</math> de Voriconazol ↓ 69% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 78%</p> <p><math>C_{max}</math> de Rifabutina ↑ 195% ABC<math>_{\tau}</math> de Rifabutina ↑ 331% Comparado con voriconazol a 200 mg BID, <math>C_{max}</math> de Voriconazol ↑ 104% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↑ 87%</p>	<p><b>Contraindicado</b> (Ver sección contraindicaciones)</p>
<p>Rifampicina (600 mg QD) [potente inductor de CYP450]</p>	<p><math>C_{max}</math> de Voriconazol ↓ 93% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 96%</p>	<p><b>Contraindicado</b> (Ver sección contraindicaciones)</p>
<p>Ritonavir (inhibidor de proteasa) [potente inductor de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4]</p> <p>Dosis alta (400 mg BID)</p> <p>Dosis baja (100 mg BID)*</p>	<p><math>C_{max}</math> y ABC<math>_{\tau}</math> de Ritonavir ↔ <math>C_{max}</math> de Voriconazol ↓ 66% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 82%</p> <p><math>C_{max}</math> de Ritonavir ↓ 25% ABC<math>_{\tau}</math> de Ritonavir ↓ 13% <math>C_{max}</math> de Voriconazol ↓ 24% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 39%</p>	<p>La administración concomitante de voriconazol con altas dosis de ritonavir (400 mg y más BID) está <b>Contraindicada</b> (Ver sección contraindicaciones).</p> <p>La administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg BID) debe evitarse, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.</p>

Producto medicinal [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones con respecto a la coadministración
<i>Hypericum perforatum</i> (Hierba de San Juan) [inductor de CYP450; inductor de P-gp] 300 mg TID (coadministrado con voriconazol a 400 mg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, ABC <sub>0-∞</sub> de Voriconazol ↓ 59%	<b>Contraindicado</b> (Ver sección contraindicaciones)
Everolimus [sustrato de CYP3A4, sustrato de P-gP]	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar considerablemente las concentraciones en el plasma de everolimus.	La administración concomitante de voriconazol con everolimus no se recomienda porque se espera que voriconazol aumente considerablemente las concentraciones de everolimus (ver sección contraindicaciones).
Fluconazol (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 e inhibidor de CYP3A4]	C <sub>max</sub> de Voriconazol ↑ 57% ABC <sub>τ</sub> de Voriconazol ↑ 79% C <sub>max</sub> de Fluconazol ND ABC <sub>τ</sub> de Fluconazol ND	La menor dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol que eliminaría este efecto no ha sido establecida. Se recomienda el monitoreo de los eventos adversos asociados con voriconazol si voriconazol es usado en secuencia después de fluconazol.
Fenitoína [sustrato de CYP2C9 y potente inductor de CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (coadministrado con voriconazol a 400 mg BID)*	C <sub>max</sub> de Voriconazol ↓ 49% ABC <sub>τ</sub> de Voriconazol ↓ 69%  C <sub>max</sub> de Fenitoína ↑ 67% ABC <sub>τ</sub> de Fenitoína ↑ 81% Comparado con voriconazol a 200 mg BID, C <sub>max</sub> de Voriconazol ↑ 34% ABC <sub>τ</sub> de Voriconazol ↑ 39%	El uso concomitante de voriconazol con fenitoína debe ser evitado a menos que el beneficio exceda el riesgo. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los niveles de fenitoína en el plasma.  Fenitoína puede ser administrado concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol es aumentada a 5 mg/kg IV BID o de 200 mg a 400 mg vía oral BID, (100 mg a 200 mg vía oral BID en pacientes de menos de 40 kg) (ver sección Dosis y Vía de Administración).
Anticoagulantes  Warfarina (dosis única de 30 mg, coadministrada con 300 mg BID voriconazol) [sustrato de CYP2C9]  Otras cumarinas orales (ejemplo: fenprocoumon, acenocoumarol) [sustratos de CYP2C9 y CYP3A4]	El aumento máximo en el tiempo de protrombina fue aproximadamente del doble  Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar las concentraciones en el plasma de cumarinas lo cual puede causar un aumento en el tiempo de protrombina.	Se recomienda el monitoreo cercano del tiempo de protrombina u otras pruebas de anticoagulación adecuadas, y la dosis de los anticoagulantes debe ajustarse según corresponda.

Producto medicinal [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones con respecto a la coadministración
Benzodiacepinas (ejemplo: midazolam, triazolam, alprazolam) [sustratos de CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clínicamente, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de las benzodiacepinas que son metabolizadas por CYP3A4 y resultan en un efecto sedante prolongado.	Se debe considerar la reducción de la dosis de benzodiacepinas.
Inmunosupresores [sustratos de CYP3A4]  Sirolimus (2 mg, dosis única)  Ciclosporina (En receptores de trasplante renal estable que reciben terapia crónica con ciclosporina)  Tacrolimus (0.1 mg/kg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, la $C_{max}$ de Sirolimus ↑ 6.6-veces $ABC_{0-\infty}$ de Sirolimus ↑ 11-veces  $C_{max}$ de Ciclosporina ↑ 13% $ABC_{\tau}$ de Ciclosporina ↑ 70%  $C_{max}$ de Tacrolimus ↑ 117% $ABC_{\tau}$ de Tacrolimus ↑ 221%	La coadministración de voriconazol con sirolimus está <b>Contraindicada</b> (ver sección contraindicaciones).  Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están recibiendo ciclosporina, se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorear cuidadosamente el nivel de ciclosporina. Los mayores niveles de ciclosporina han sido asociados con nefrotoxicidad. <u>Cuando voriconazol es descontinuado, los niveles de ciclosporina deben ser monitoreados cuidadosamente y la dosis debe aumentarse según corresponda.</u>  Cuando se inicie voriconazol en pacientes que ya reciben tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorear el nivel de tacrolimus cuidadosamente. Los mayores niveles de tacrolimus han sido asociados con nefrotoxicidad. <u>Cuando voriconazol es descontinuado, los niveles de tacrolimus deben ser monitoreados cuidadosamente y la dosis debe aumentarse según corresponda.</u>
Opiáceos de acción prolongada [sustratos de CYP3A4]  Oxicodona (10 mg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, $C_{max}$ de Oxicodona ↑ 1.7-veces $ABC_{0-\infty}$ de Oxicodona ↑ 3.6-veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (ejemplo: hidrocodona). Puede ser necesario monitorear frecuentemente los eventos adversos asociados con el opiáceo.

Producto medicinal [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones con respecto a la coadministración
Metadona (32-100 mg QD) [sustrato de CYP3A4]	$C_{max}$ de R-metadona (activa) ↑ 31% ABC $_{\tau}$ de R-metadona (activa) ↑ 47% $C_{max}$ de S-metadona ↑ 65% ABC $_{\tau}$ de S-metadona ↑ 103%	Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y la toxicidad relacionados con metadona, incluyendo prolongación del QT. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.
Fármacos Antiinflamatorios No esteroideos (AINEs) [sustratos de CYP2C9]  Ibuprofeno (400 mg, única dosis)  Diclofenaco (50 mg, única dosis)	$C_{max}$ de S-Ibuprofeno ↑ 20% ABC $_{0-\infty}$ de S-Ibuprofeno ↑ 100%  $C_{max}$ de Diclofenaco ↑ 114% ABC $_{0-\infty}$ de Diclofenaco ↑ 78%	Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y toxicidad relacionados con AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis de los AINEs.
Omeprazol (40 mg QD) [inhibidor de CYP2C19; sustrato de CYP2C19 y CYP3A4]	$C_{max}$ de Omeprazol ↑ 116% ABC $_{\tau}$ de Omeprazol ↑ 280% $C_{max}$ de Voriconazol ↑ 15% ABC $_{\tau}$ de Voriconazol ↑ 41%  Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos de CYP2C19 también pueden ser inhibidos por voriconazol y esto puede causar un aumento en las concentraciones del plasma de estos productos medicinales.	No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.  Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya reciben Omeprazol a dosis de 40 mg o más, se recomienda reducir la dosis de omeprazol a la mitad.
Anticonceptivos orales [sustrato de CYP3A4; inhibidor de CYP2C19] Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	$C_{max}$ de Etinilestradiol ↑ 36% ABC $_{\tau}$ de Etinilestradiol ↑ 61% $C_{max}$ de Noretisterona ↑ 15% ABC $_{\tau}$ de Noretisterona ↑ 53% $C_{max}$ de Voriconazol ↑ 14% ABC $_{\tau}$ de Voriconazol ↑ 46%	Se recomienda el monitoreo de los eventos adversos relacionados con anticonceptivos orales, además de los asociados a voriconazol.
Opiáceos de Acción Breve [sustratos de CYP3A4]  Alfentanilo (20 µg/kg única dosis, con naloxona concomitante)  Fentanilo (5 µg/kg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, ABC $_{\infty}$ de Alfentanilo ↑ 6-veces  En un estudio independiente publicado, ABC $_{\infty}$ de Fentanilo ↑ 1.34-veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros Opiáceos de Acción Breve similares en estructura a alfentanilo y metabolizados por CYP3A4 (ejemplo: sufentanilo). Se recomienda el monitoreo frecuente y prolongado de la depresión respiratoria y otros eventos adversos asociados con los opiáceos.
Estatinas (ejemplo: lovastatina) [sustratos de CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clínicamente, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de las estatinas que son metabolizadas por CYP3A4 y podría producir rabdomiólisis.	Se debe considerar reducir la dosis de estatinas.

<b>Producto medicinal</b> <b>[Mecanismo de interacción]</b>	<b>Interacción</b> <b>Cambios en la media geométrica (%)</b>	<b>Recomendaciones con respecto a la coadministración</b>
Sulfonilureas (ejemplo: tolbutamida, glipizida, gliburida) <i>[sustratos de CYP2C9]</i>	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma of sulfonilureas y a causar hipoglucemia.	Se recomienda en monitoreo cuidadoso de glucosa en sangre. Se debe considerar reducir la dosis de la sulfonilureas.
Alcaloides de la Vinca (ejemplo: vincristina y vinblastina) <i>[sustratos CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.	Se debe considerar reducir la dosis de alcaloides de la vinca.
Otros Inhibidores de Proteasa VIH (ejemplo: saquinavir, amprenavir y nelfinavir) <i>[sustratos e inhibidores de CYP3A4]</i>	No estudiado clínicamente. Estudios <i>in vitro</i> muestran que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa VIH y el metabolismo de voriconazol también puede ser inhibido por inhibidores de proteasa VIH.	Puede ser necesario el monitoreo cuidadoso de cualquier ocurrencia de toxicidad de la droga y/o ausencia de eficacia, y ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTIs) (ejemplo: delavirdina, nevirapina) <i>[sustratos de CYP3A4, inhibidores o inductores de CYP450]</i>	No estudiado clínicamente. Estudios <i>in vitro</i> muestran que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por INNTIs y voriconazol puede inhibir el metabolismo de INNTIs. Los hallazgos del efecto de efavirenz en voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por NNRTI.	Puede ser necesario monitorear cuidadosamente cualquier ocurrencia de toxicidad de la droga y/o falta de eficacia, y ajuste del fármaco.
Cimetidina (400 mg BID) <i>[inhibidor no-específico de CYP450 y aumenta el pH gástrico]</i>	$C_{max}$ de Voriconazol ↑ 18% $ABC_{\tau}$ de Voriconazol ↑ 23%	Sin ajuste de la dosis
Digoxina (0.25 mg QD) <i>[sustrato de P-gp]</i>	$C_{max}$ de Digoxina ↔ $ABC_{\tau}$ de Digoxina ↔	Sin ajuste de la dosis
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibidor y sustrato de CYP3A4]</i>	$C_{max}$ de Indinavir ↔ $ABC_{\tau}$ de Indinavir ↔ $C_{max}$ de Voriconazol ↔ $ABC_{\tau}$ de Voriconazol ↔	Sin ajuste de la dosis
Antibióticos macrólidos  Eritromicina (1 g BID) <i>[inhibidor de CYP3A4]</i>  Azitromicina (500 mg QD)	$C_{max}$ y $ABC_{\tau}$ de Voriconazol ↔  $C_{max}$ y $ABC_{\tau}$ de Voriconazol ↔ Se desconoce el efecto de voriconazol sobre eritromicina o azitromicina.	Sin ajuste de la dosis
Ácido micofenólico (1 g, única dosis) <i>[sustrato de la transferasa UDP-glucuronilo]</i>	$C_{max}$ de Ácido micofenólico ↔ $ABC_t$ de Ácido micofenólico ↔	Sin ajuste de la dosis
Prednisolona (60 mg, única dosis) <i>[sustrato de CYP3A4]</i>	$C_{max}$ de Prednisolona ↑ 11% $ABC_{0-\infty}$ de Prednisolona ↑ 34%	Sin ajuste de la dosis
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumenta el pH gástrico]</i>	$C_{max}$ y $ABC_{\tau}$ de Voriconazol ↔	Sin ajuste de la dosis

## **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:**

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

## **12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD:**

Los estudios de toxicidad con administración reiterada con voriconazol indicaron que el hígado constituye el órgano blanco. Se presentó hepatotoxicidad a exposiciones en plasma similares a las obtenidas a dosis terapéuticas en humanos, situación común con otros agentes antimicóticos. En ratas, ratones y perros, voriconazol también indujo cambios suprarrenales mínimos. Los estudios convencionales de farmacología sobre seguridad, genotoxicidad o potencial carcinogénico no revelaron un riesgo especial para los humanos.

En los estudios de reproducción, se demostró que voriconazol es teratogénico en ratas y embriotóxico en ratones a exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas a exposiciones inferiores a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas, voriconazol prolongó la duración de la gestación y el parto y produjo distocia con la consecuente mortalidad materna y el descenso de la supervivencia perinatal de las crías. Es probable que los efectos sobre el parto estén mediados por mecanismos específicos de las especies, los cuales impliquen la reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros agentes antimicóticos de la clase de los azoles. La administración de voriconazol no indujo daño a la fertilidad en machos o hembras en las ratas a exposiciones similares a las obtenidas en humanos a dosis terapéuticas.

Los datos preclínicos sobre el vehículo intravenoso, SBECD, indicaron que los principales efectos fueron vacuolación del epitelio del tracto urinario y activación de los macrófagos en el hígado y los pulmones en los estudios de toxicidad con administración reiterada.

### **Fertilidad**

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

## **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

El voriconazol requiere reconstitución y dilución antes de su administración como una infusión intravenosa.

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

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

### **Productos sanguíneos y electrolitos concentrados**

Voriconazol no deberá administrarse por infusión concomitantemente con algún producto sanguíneo o infusión corta de electrolitos concentrados, incluso si las dos infusiones se administran por líneas intravenosas (o cánulas) separadas. Los trastornos de electrolitos como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deberán corregirse antes del comienzo de la terapia con voriconazol (Ver la Sección Precauciones generales, Eventos adversos cardíacos).

### **Soluciones intravenosas que contengan electrolitos (no concentrados)**

La infusión de voriconazol puede administrarse al mismo tiempo que otras soluciones intravenosas que contengan electrolitos (no concentrados), aunque deberá administrarse a través de una línea separada.



### **Nutrición parenteral total (NPT)**

La infusión de voriconazol puede administrarse al mismo tiempo que la nutrición parenteral total, aunque deberá administrarse a través de una línea separada. En caso de que se administre a través de un catéter de múltiples lúmenes, la NPT tendrá que administrarse utilizando un puerto diferente del que se use para voriconazol.

### **Uso en adultos**

El tratamiento debe ser iniciado con el régimen de dosis de carga intravenosa de voriconazol especificado para alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas el Día 1. El tratamiento intravenoso debe continuarse por cuando menos 7 días antes de cambiar al tratamiento oral (vea la sección Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas). Una vez que el paciente ha mejorado clínicamente y puede tolerar la medicación administrada por la boca, se puede utilizar la tableta oral o la suspensión oral de voriconazol. Con base en la alta biodisponibilidad oral (96%), el cambio entre la administración intravenosa y oral es apropiado cuando está indicado clínicamente (Ver sección propiedades farmacocinética y farmacodinamia).

La tabla que aparece a continuación proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

	Por vía Intravenosa
<b><u>Régimen de carga para todas las indicaciones (primeras 24 horas)</u></b>	6 mg/kg cada 12 horas
<b><u>Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)</u></b>	
Profilaxis de infecciones micóticas invasoras Prevención de rebrote de infecciones	3-4 mg/kg cada 12 h
<i>Candidiasis invasiva grave /aspergilosis invasiva/infecciones por <i>Scedosporium</i> y <i>Fusarium</i>/otras infecciones graves por hongos filamentosos<sup>a</sup>.</i>	4 mg/kg cada 12 horas
Candidemia en pacientes no neutropénicos	3-4 mg/kg cada 12 horas <sup>b</sup>
Candidiasis esofágica	Sin recomendaciones

a En el estudio clínico fundamental de aspergilosis invasiva, la duración mediana de la terapia con voriconazol por vía I.V. fue de 10 días (rango 2-85 días). La duración mediana de la terapia con voriconazol por vía oral fue de 76 días (rango 2-232 días) (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

b En ensayos clínicos, los pacientes con candidemia recibieron 3 mg/kg cada 12 horas como la terapia primaria, mientras que los pacientes con otras infecciones profundas de tejido por *Candida* recibieron 4 mg/kg como terapia de rescate. La determinación de la dosis apropiada debería basarse en la gravedad y naturaleza de la infección.

### **Ajustes de la dosis**

#### ***Administración intravenosa:***

En el caso de que la respuesta del paciente a 3 mg/kg cada 12 horas resulte inadecuada, la dosis de mantenimiento intravenosa podrá incrementarse a 4 mg/kg cada 12 horas.

Si los pacientes no logran tolerar 4 mg/kg cada 12 horas, habrá que reducir la dosis de mantenimiento intravenosa a un mínimo de 3 mg/kg cada 12 horas.

Fenitoína podrán administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas (Ver Secciones Precauciones generales e Interacciones Medicamentosas y de otro género).

La duración de la terapia dependerá de la respuesta clínica y micológica de los pacientes.

#### **Uso en ancianos**

No es necesario ajustar la dosis en el caso de los pacientes ancianos.

#### **Uso en pacientes con insuficiencia renal**

*Polvo para solución para infusión:*

En el caso de los pacientes con disfunción renal moderada a severa (depuración de creatinina < 50 ml/min), se presenta acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutiléter β-ciclodextrina sódica (SBECD). A dichos pacientes se les deberá administrar voriconazol, a menos que la valoración del riesgo y el beneficio para el paciente justifique el uso de voriconazol intravenoso. Será preciso monitorear estrechamente los niveles de creatinina en suero en los mencionados pacientes y, en caso de observarse incrementos, habrá que considerar el cambio a la terapia con voriconazol oral.

Voriconazol es hemodializado con una depuración de 121 ml/min. Una sesión de hemodiálisis de cuatro horas no elimina la cantidad suficiente de voriconazol para justificar un ajuste de la dosis.

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

#### **Uso en pacientes con insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con lesión hepática aguda, manifestada mediante pruebas de función hepática elevada (ALT, AST). Se recomienda el monitoreo continuo de las pruebas de función hepática por si se presentan elevaciones adicionales.

Se recomienda que se utilicen los regímenes posológicos de carga habituales pero que se administre la mitad de la dosis de mantenimiento en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B) que reciban voriconazol.

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

Voriconazol se ha asociado con elevaciones de las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, entre ellos ictericia, y solamente podrá utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa si el beneficio resulta más importante que el potencial riesgo. Será preciso monitorear estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática severa por si se presenta toxicidad medicamentosa.

#### **Uso en pediatría**

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

El régimen de dosis recomendado es el siguiente:

	<b>Intravenoso</b>
<b>Régimen de dosis de carga (primeras 24 horas)</b>	9 mg/kg cada 12 horas
<b>Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)</b>	8 mg/kg dos veces al día

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

Se recomienda iniciar el tratamiento con el régimen intravenoso, y el régimen oral debe considerarse únicamente después de que haya una mejora clínica considerable. Es importante observar que una

dosis intravenosa de 8 mg/kg resultará en una exposición a voriconazol aproximadamente 2-veces mayor que una dosis oral de 9 mg/kg.

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

*Uso en todos los demás adolescentes (12 a 14 años y  $\geq$ 50 kg; 15 a 16 años independientemente del peso corporal)*

Voriconazol debe ser administrado como en adultos

#### *Ajuste de la dosis*

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

#### **Profilaxis en niños y adultos**

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

#### Posología

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

#### Duración de la profilaxis

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

#### **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

En los estudios clínicos se presentaron tres casos de sobredosis accidental. Todos tuvieron lugar en pacientes pediátricos que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se reportó un solo evento adverso de fotofobia con duración de 10 minutos.

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

Voriconazol es hemodializado con una depuración de 121 ml/min. Por vía intravenosa, SBECD, es hemodializado con una depuración de 55 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis podría ayudar a la eliminación de voriconazol y SBECD del cuerpo.

#### **15. PRESENTACIONES**

Caja con frasco ampula con 200 mg de voriconazol.

#### **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más 30°C en un lugar seco.

Hecha la mezcla el producto se conserva durante 24 horas en refrigeración entre 2-8°C, no se congele.

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.  
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.  
No se administre si el cierre ha sido violado.  
No se administre durante el embarazo y la lactancia.  
Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Numero SSA:** 450M2002 SSA IV.  
®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 133300423B0061  
**Fecha de aprobación:** 12 de Octubre de 2017

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Victor Cesar Moreno Ortiz
Fecha de elaboración:	12 de mayo del 2016
Médico que revisó y aprobó:	Rafael Ricardo Valdez Vázquez (Cambios en redacción y semántica)
Fecha de Aprobación:	30 Mayo 2016
Referencia:	CDS 22 (18Abr16)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en el rubro de reacciones secundarias y adversas

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Vfend<sup>®</sup>**  
Voriconazol  
Solución  
**200 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Vfend<sup>®</sup>

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Voriconazol

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

---

#### Solución Inyectable

Cada frasco ampula con liofilizado  
contiene:

<i>Voriconazol</i>	200 mg
Excipiente cs	

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

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

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

### 5. CONTRAINDICACIONES

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

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

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

La administración concomitante de voriconazol con rifabutina, rifampicina, carbamazepina o barbitúricos de acción prolongada (p. ej. Fenobarbital), está contraindicada debido a que es probable que estos fármacos disminuyan de manera significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

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

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

La administración concomitante de alcaloides del cornezuelo de centeno (ergotamina, dihidroergotamina) los cuales son sustratos del CYP3A4, está contraindicada debido a que las concentraciones plasmáticas aumentadas de estos productos medicinales pueden conducir a ergotismo (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

La administración concomitante de voriconazol con la hierba de San Juan está contraindicada (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

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

**Reacciones relacionadas a la administración intravenosa:** Se han observado reacciones relacionadas con la infusión, principalmente rubor y náuseas, durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol. Según la gravedad de los síntomas, se debería tener en cuenta la interrupción del tratamiento (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

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

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

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

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

**Toxicidad hepática:** En estudios clínicos se han presentado casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluidos hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, aun con casos fatales). Se observaron casos de reacciones hepáticas tienen lugar sobre todo en pacientes que tienen padecimientos médicos graves subyacentes (principalmente enfermedades malignas de origen hematológico). Las reacciones hepáticas transitorias, incluidas hepatitis e ictericia, han sobrevenido en pacientes que no tienen otros factores de riesgo identificables. La disfunción hepática por lo general ha sido reversible al suspender la terapia.

#### **Monitoreo de la función hepática:**

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

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

**Eventos adversos visuales:** han habido informes post-comercialización de eventos adversos visuales prolongados, incluyendo neuritis óptica y papiledema. Estos eventos se produjeron principalmente en pacientes gravemente enfermos que habían estado en condiciones subyacentes y / o tomando concomitantemente medicamentos que pudieran haber causado o contribuido a éstos (Ver sección Dosis y Vía de Administración).

**Eventos adversos renales:** Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos sometidos a tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes que están siendo tratados con voriconazol también reciban al mismo tiempo medicaciones nefrotóxicas o que tengan padecimientos concurrentes que pueden dar lugar a deterioro de la función renal.

**Monitoreo de la función renal:** Se debe vigilar el desarrollo de anomalías de la función renal. Esto debe incluir evaluación de laboratorio, en especial de la creatinina sérica (Ver sección Dosis y Vía de Administración).

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

**Reacciones dermatológicas:** En raras ocasiones algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, entre ellas síndrome de Stevens-Johnson, durante el tratamiento con voriconazol. En el caso de que un paciente desarrolle una reacción cutánea exfoliativa será preciso suspender la administración de voriconazol.

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

#### Tratamiento a largo plazo

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

Carcinoma escamocelular de la piel (SCC por sus siglas en inglés): se han informado casos de carcinoma escamocelular de la piel y melanoma en pacientes con reacciones cutáneas de fotosensibilidad y factores de riesgo adicionales, durante las terapias a largo plazo. Si ocurrieran reacciones fototóxicas, se deberá buscar un consejo multidisciplinario y se deberá enviar al paciente

con un dermatólogo. Se deberá considerar la interrupción del tratamiento con voriconazol. Si se continúa la administración de voriconazol a pesar de la incidencia de lesiones relacionadas con fototoxicidad, se deberá realizar evaluaciones dermatológicas sistemáticas y regulares, para permitir la detección temprana y el manejo de lesiones premalignas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias**

El voriconazol puede causar cambios transitorios y reversibles de la visión, incluidos visión borrosa, alteración/reforzamiento de la percepción visual, o fotofobia. Los pacientes tienen que evitar las tareas potencialmente riesgosas, como conducir vehículos u operar maquinarias mientras experimentan estos síntomas. Los pacientes no deben conducir por la noche mientras toman voriconazol.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Embarazo**

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

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

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

### **Mujeres con posibilidad de concebir**

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

### **Lactancia**

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

## **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

El perfil de seguridad del voriconazol en adultos se basa en una base de datos de seguridad integrada de más de 2000 sujetos (1,603 pacientes adultos en estudios terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, que contiene pacientes con enfermedad maligna hematológica, pacientes con infección por VIH con candidiasis esofágica e infecciones micóticas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

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

La siguiente tabla incluye todas las reacciones adversas de causalidad observada en 1873 adultos en estudios terapéuticos combinados (1603) y preventivos (270) . Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron trastornos visuales, prueba de función hepática anormal, pirexia, erupción cutánea, vómito, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, edema periférico y dolor abdominal. La gravedad de los eventos adversos en general fue leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o género.

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

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

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

Sistema orgánico según MedDRA	Reacciones adversas al medicamento
del tejido conectivo	
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis, hematuria
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	dolor torácico, edema facial <sup>l</sup> , reacción en el sitio de la infusión, enfermedad parecida a la influenza, astenia, escalofríos, pirexia
Investigaciones	aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento del colesterol en sangre

\*ADR identificado después de la comercialización

a Incluye neutropenia febril y neutropenia.

b Incluye púrpura trombocitopénica inmune.

c Incluye encefalopatía hipóxica isquémica y encefalopatía metabólica.

d Incluye acatisia y parkinson.

e Incluye rigidez del cuello y tetania.

f La neuritis óptica prolongada se informó después de la comercialización. Ver la Sección Precauciones Generales.

g Ver la Sección Precauciones Generales.

h Ver el párrafo "Deterioro visual" de la Sección Reacciones Secundarias y adversas.

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

j Incluye edema periorbital, edema labial y edema bucal.

#### Deterioro visual

En estudios clínicos el deterioro visual (entre ellos, visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, trastorno del ojo, visión con halo, nictalopía, oscilopsia, todopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, cuerpos flotantes y xantopsia) con voriconazol fue muy común..

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

Se han recibido reportes posteriores al mercadeo de eventos adversos visuales prolongados (Ver sección Precauciones Generales).

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

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

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

### Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron frecuentes en los pacientes tratados con voriconazol en los estudios clínicos, pero estos pacientes tenían enfermedades subyacentes graves y estaban recibiendo múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron leves a moderadas. Los pacientes han sufrido reacciones cutáneas graves, incluidos síndrome de Stevens-Johnson (infrecuente), necrosis epidérmica tóxica (rara) y eritema multiforme (rara) durante el tratamiento con voriconazol.

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

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

### Pruebas de función hepática

La incidencia global del incremento de transaminasas  $>3 \times \text{ULN}$  (no implica necesariamente un evento adverso) en el programa clínico del voriconazol fue de 18.0% (319/1768) en adultos y en 25.8% (73/283) en sujetos pediátricos tratados con voriconazol para uso terapéutico y preventivo combinados. Las anomalías de las pruebas de función hepática se pueden asociar con niveles plasmáticos o dosis más altas. La mayoría de las anomalías de las pruebas de función hepática se resolvieron durante tratamiento sin ajuste de la dosis o luego del ajuste de la dosis, incluida la suspensión de la terapia.

El voriconazol ha sido asociado con casos de toxicidad hepática grave, en pacientes con otros padecimientos subyacentes graves. Esto incluye casos de ictericia, hepatitis y falla hepática que conduce a la muerte.

### Uso pediátrico

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

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

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

### Reacciones relacionadas con la infusión

Se han observado reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo fiebre, rubor, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, debilidad, prurito y exantema durante la infusión de la formulación intravenosa de voriconazol en sujetos sanos. Los síntomas aparecieron inmediatamente que se dio inicio a la infusión. (Ver sección Precauciones Generales).

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la administración de voriconazol después de su aprobación. Ya que tales reacciones son informadas voluntariamente por una

población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confianza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

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

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

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

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

### Tabla de interacción

Las interacciones entre voriconazol y otros productos medicinales aparecen en la tabla siguiente (una vez al día como “QD”, dos veces al día como “BID”, tres veces al día como “TID” y no determinado como “ND”). La dirección de la flecha de cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la proporción media geométrica que se encuentra dentro ( $\leftrightarrow$ ), debajo ( $\downarrow$ ) o arriba ( $\uparrow$ ) del rango del 80-125%. El asterisco (\*) indica una interacción de dos-vías.  $ABC_{\tau}$ ,  $ABC_t$  y  $ABC_{0-\infty}$  representan el área bajo la curva sobre un intervalo de dosificación, desde el momento cero al momento de una medición detectable y desde el momento cero al infinito, respectivamente.

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

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

Producto medicinal [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones con respecto a la coadministración
<p>Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) [inductor de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD coadministrado con voriconazol 200 mg BID</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, coadministrado con voriconazol 400 mg BID*</p>	<p><math>C_{max}</math> de Efavirenz ↑ 38% ABC<math>_{\tau}</math> de Efavirenz ↑ 44% <math>C_{max}</math> de Voriconazol ↓ 61% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 77%</p> <p>Comparado con efavirenz a 600 mg QD, <math>C_{max}</math> de Efavirenz ↔ ABC<math>_{\tau}</math> de Efavirenz ↑ 17%</p> <p>Comparado con voriconazol 200 mg BID, <math>C_{max}</math> de Voriconazol ↑ 23% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 7%</p>	<p>La administración de dosis estándar de voriconazol con efavirenz 400 mg QD o más está <b>Contraindicada</b> (Ver sección Contraindicaciones).</p> <p>Voriconazol puede ser coadministrado con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol es aumentada a 400 mg BID y la dosis de efavirenz es disminuida a 300 mg QD. Cuando el tratamiento con voriconazol es suspendido, la dosis inicial de efavirenz debe ser restaurada (Ver sección contraindicaciones).</p>
<p>Alcaloides del Ergot (ejemplo: ergotamina y dihidroergotamina) [sustratos de CYP3A4]</p>	<p>Aunque no ha sido estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma of alcaloides Ergot y resultar en ergotismo.</p>	<p><b>Contraindicado</b> (Ver sección contraindicaciones)</p>
<p>Rifabutina [potente inductor de CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (coadministrado con voriconazol a 400 mg BID)</p>	<p><math>C_{max}</math> de Voriconazol ↓ 69% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 78%</p> <p><math>C_{max}</math> de Rifabutina ↑ 195% ABC<math>_{\tau}</math> de Rifabutina ↑ 331% Comparado con voriconazol a 200 mg BID, <math>C_{max}</math> de Voriconazol ↑ 104% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↑ 87%</p>	<p><b>Contraindicado</b> (Ver sección contraindicaciones)</p>
<p>Rifampicina (600 mg QD) [potente inductor de CYP450]</p>	<p><math>C_{max}</math> de Voriconazol ↓ 93% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 96%</p>	<p><b>Contraindicado</b> (Ver sección contraindicaciones)</p>
<p>Ritonavir (inhibidor de proteasa) [potente inductor de CYP450; sustrato e inhibidor de CYP3A4]</p> <p>Dosis alta (400 mg BID)</p> <p>Dosis baja (100 mg BID)*</p>	<p><math>C_{max}</math> y ABC<math>_{\tau}</math> de Ritonavir ↔ <math>C_{max}</math> de Voriconazol ↓ 66% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 82%</p> <p><math>C_{max}</math> de Ritonavir ↓ 25% ABC<math>_{\tau}</math> de Ritonavir ↓ 13% <math>C_{max}</math> de Voriconazol ↓ 24% ABC<math>_{\tau}</math> de Voriconazol ↓ 39%</p>	<p>La administración concomitante de voriconazol con altas dosis de ritonavir (400 mg y más BID) está <b>Contraindicada</b> (Ver sección contraindicaciones).</p> <p>La administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg BID) debe evitarse, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.</p>

Producto medicinal [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones con respecto a la coadministración
<i>Hypericum perforatum</i> (Hierba de San Juan) [inductor de CYP450; inductor de P-gp] 300 mg TID (coadministrado con voriconazol a 400 mg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, ABC <sub>0-∞</sub> de Voriconazol ↓ 59%	<b>Contraindicado</b> (Ver sección contraindicaciones)
Everolimus [sustrato de CYP3A4, sustrato de P-gP]	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar considerablemente las concentraciones en el plasma de everolimus.	La administración concomitante de voriconazol con everolimus no se recomienda porque se espera que voriconazol aumente considerablemente las concentraciones de everolimus (ver sección contraindicaciones).
Fluconazol (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 e inhibidor de CYP3A4]	C <sub>max</sub> de Voriconazol ↑ 57% ABC <sub>τ</sub> de Voriconazol ↑ 79% C <sub>max</sub> de Fluconazol ND ABC <sub>τ</sub> de Fluconazol ND	La menor dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol que eliminaría este efecto no ha sido establecida. Se recomienda el monitoreo de los eventos adversos asociados con voriconazol si voriconazol es usado en secuencia después de fluconazol.
Fenitoína [sustrato de CYP2C9 y potente inductor de CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (coadministrado con voriconazol a 400 mg BID)*	C <sub>max</sub> de Voriconazol ↓ 49% ABC <sub>τ</sub> de Voriconazol ↓ 69%  C <sub>max</sub> de Fenitoína ↑ 67% ABC <sub>τ</sub> de Fenitoína ↑ 81% Comparado con voriconazol a 200 mg BID, C <sub>max</sub> de Voriconazol ↑ 34% ABC <sub>τ</sub> de Voriconazol ↑ 39%	El uso concomitante de voriconazol con fenitoína debe ser evitado a menos que el beneficio exceda el riesgo. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los niveles de fenitoína en el plasma.  Fenitoína puede ser administrado concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol es aumentada a 5 mg/kg IV BID o de 200 mg a 400 mg vía oral BID, (100 mg a 200 mg vía oral BID en pacientes de menos de 40 kg) (ver sección Dosis y Vía de Administración).
Anticoagulantes  Warfarina (dosis única de 30 mg, coadministrada con 300 mg BID voriconazol) [sustrato de CYP2C9]  Otras cumarinas orales (ejemplo: fenprocoumon, acenocoumarol) [sustratos de CYP2C9 y CYP3A4]	El aumento máximo en el tiempo de protrombina fue aproximadamente del doble  Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar las concentraciones en el plasma de cumarinas lo cual puede causar un aumento en el tiempo de protrombina.	Se recomienda el monitoreo cercano del tiempo de protrombina u otras pruebas de anticoagulación adecuadas, y la dosis de los anticoagulantes debe ajustarse según corresponda.

Producto medicinal [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones con respecto a la coadministración
Benzodiacepinas (ejemplo: midazolam, triazolam, alprazolam) [sustratos de CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clínicamente, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de las benzodiacepinas que son metabolizadas por CYP3A4 y resultan en un efecto sedante prolongado.	Se debe considerar la reducción de la dosis de benzodiacepinas.
Inmunosupresores [sustratos de CYP3A4]  Sirolimus (2 mg, dosis única)  Ciclosporina (En receptores de trasplante renal estable que reciben terapia crónica con ciclosporina)  Tacrolimus (0.1 mg/kg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, la $C_{max}$ de Sirolimus ↑ 6.6-veces $ABC_{0-\infty}$ de Sirolimus ↑ 11-veces  $C_{max}$ de Ciclosporina ↑ 13% $ABC_{\tau}$ de Ciclosporina ↑ 70%  $C_{max}$ de Tacrolimus ↑ 117% $ABC_{\tau}$ de Tacrolimus ↑ 221%	La coadministración de voriconazol con sirolimus está <b>Contraindicada</b> (ver sección contraindicaciones).  Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están recibiendo ciclosporina, se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorear cuidadosamente el nivel de ciclosporina. Los mayores niveles de ciclosporina han sido asociados con nefrotoxicidad. <u>Cuando voriconazol es discontinuado, los niveles de ciclosporina deben ser monitoreados cuidadosamente y la dosis debe aumentarse según corresponda.</u>  Cuando se inicie voriconazol en pacientes que ya reciben tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorear el nivel de tacrolimus cuidadosamente. Los mayores niveles de tacrolimus han sido asociados con nefrotoxicidad. <u>Cuando voriconazol es discontinuado, los niveles de tacrolimus deben ser monitoreados cuidadosamente y la dosis debe aumentarse según corresponda.</u>
Opiáceos de acción prolongada [sustratos de CYP3A4]  Oxicodona (10 mg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, $C_{max}$ de Oxicodona ↑ 1.7-veces $ABC_{0-\infty}$ de Oxicodona ↑ 3.6-veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (ejemplo: hidrocodona). Puede ser necesario monitorear frecuentemente los eventos adversos asociados con el opiáceo.



Producto medicinal [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones con respecto a la coadministración
Metadona (32-100 mg QD) [sustrato de CYP3A4]	C <sub>max</sub> de R-metadona (activa) ↑ 31% ABC <sub>τ</sub> de R-metadona (activa) ↑ 47% C <sub>max</sub> de S-metadona ↑ 65% ABC <sub>τ</sub> de S-metadona ↑ 103%	Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y la toxicidad relacionados con metadona, incluyendo prolongación del QT. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.
Fármacos Antiinflamatorios No esteroideos (AINEs) [sustratos de CYP2C9]  Ibuprofeno (400 mg, única dosis)  Diclofenaco (50 mg, única dosis)	C <sub>max</sub> de S-Ibuprofeno ↑ 20% ABC <sub>0-∞</sub> de S-Ibuprofeno ↑ 100%  C <sub>max</sub> de Diclofenaco ↑ 114% ABC <sub>0-∞</sub> de Diclofenaco ↑ 78%	Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y toxicidad relacionados con AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis de los AINEs.
Omeprazol (40 mg QD) [inhibidor de CYP2C19; sustrato de CYP2C19 y CYP3A4]	C <sub>max</sub> de Omeprazol ↑ 116% ABC <sub>τ</sub> de Omeprazol ↑ 280% C <sub>max</sub> de Voriconazol ↑ 15% ABC <sub>τ</sub> de Voriconazol ↑ 41%  Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos de CYP2C19 también pueden ser inhibidos por voriconazol y esto puede causar un aumento en las concentraciones del plasma de estos productos medicinales.	No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.  Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya reciben Omeprazol a dosis de 40 mg o más, se recomienda reducir la dosis de omeprazol a la mitad.
Anticonceptivos orales [sustrato de CYP3A4; inhibidor de CYP2C19] Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	C <sub>max</sub> de Etinilestradiol ↑ 36% ABC <sub>τ</sub> de Etinilestradiol ↑ 61% C <sub>max</sub> de Noretisterona ↑ 15% ABC <sub>τ</sub> de Noretisterona ↑ 53% C <sub>max</sub> de Voriconazol ↑ 14% ABC <sub>τ</sub> de Voriconazol ↑ 46%	Se recomienda el monitoreo de los eventos adversos relacionados con anticonceptivos orales, además de los asociados a voriconazol.
Opiáceos de Acción Breve [sustratos de CYP3A4]  Alfentanilo (20 µg/kg única dosis, con naloxona concomitante)  Fentanilo (5 µg/kg, única dosis)	En un estudio independiente publicado, ABC <sub>∞</sub> de Alfentanilo ↑ 6-veces  En un estudio independiente publicado, ABC <sub>∞</sub> de Fentanilo ↑ 1.34-veces	Se debe considerar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros Opiáceos de Acción Breve similares en estructura a alfentanilo y metabolizados por CYP3A4 (ejemplo: sufentanilo). Se recomienda el monitoreo frecuente y prolongado de la depresión respiratoria y otros eventos adversos asociados con los opiáceos.
Estatinas (ejemplo: lovastatina) [sustratos de CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clínicamente, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de las estatinas que son metabolizadas por CYP3A4 y podría producir rabdomiólisis.	Se debe considerar reducir la dosis de estatinas.

Producto medicinal [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones con respecto a la coadministración
Sulfonilureas (ejemplo: tolbutamida, glipizida, gliburida) [sustratos de CYP2C9]	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma of sulfonilureas y a causar hipoglucemia.	Se recomienda en monitoreo cuidadoso de glucosa en sangre. Se debe considerar reducir la dosis de la sulfonilureas.
Alcaloides de la Vinca (ejemplo: vincristina y vinblastina) [sustratos CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, voriconazol tiende a aumentar las concentraciones en el plasma de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.	Se debe considerar reducir la dosis de alcaloides de la vinca.
Otros Inhibidores de Proteasa VIH (ejemplo: saquinavir, amprenavir y nelfinavir) [sustratos e inhibidores de CYP3A4]	No estudiado clínicamente. Estudios <i>in vitro</i> muestran que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa VIH y el metabolismo de voriconazol también puede ser inhibido por inhibidores de proteasa VIH.	Puede ser necesario el monitoreo cuidadoso de cualquier ocurrencia de toxicidad de la droga y/o ausencia de eficacia, y ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTIs) (ejemplo: delavirdina, nevirapina) [sustratos de CYP3A4, inhibidores o inductores de CYP450]	No estudiado clínicamente. Estudios <i>in vitro</i> muestran que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por INNTIs y voriconazol puede inhibir el metabolismo de INNTIs. Los hallazgos del efecto de efavirenz en voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por NNRTI.	Puede ser necesario monitorear cuidadosamente cualquier ocurrencia de toxicidad de la droga y/o falta de eficacia, y ajuste del fármaco.
Cimetidina (400 mg BID) [inhibidor no-específico de CYP450 y aumenta el pH gástrico]	$C_{max}$ de Voriconazol ↑ 18% $ABC_{\tau}$ de Voriconazol ↑ 23%	Sin ajuste de la dosis
Digoxina (0.25 mg QD) [sustrato de P-gp]	$C_{max}$ de Digoxina ↔ $ABC_{\tau}$ de Digoxina ↔	Sin ajuste de la dosis
Indinavir (800 mg TID) [inhibidor y sustrato de CYP3A4]	$C_{max}$ de Indinavir ↔ $ABC_{\tau}$ de Indinavir ↔ $C_{max}$ de Voriconazol ↔ $ABC_{\tau}$ de Voriconazol ↔	Sin ajuste de la dosis
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) [inhibidor de CYP3A4] Azitromicina (500 mg QD)	$C_{max}$ y $ABC_{\tau}$ de Voriconazol ↔ $C_{max}$ y $ABC_{\tau}$ de Voriconazol ↔ Se desconoce el efecto de voriconazol sobre eritromicina o azitromicina.	Sin ajuste de la dosis
Ácido micofenólico (1 g, única dosis) [sustrato de la transferasa UDP-glucuronilo]	$C_{max}$ de Ácido micofenólico ↔ $ABC_t$ de Ácido micofenólico ↔	Sin ajuste de la dosis
Prednisolona (60 mg, única dosis) [sustrato de CYP3A4]	$C_{max}$ de Prednisolona ↑ 11% $ABC_{0-\infty}$ de Prednisolona ↑ 34%	Sin ajuste de la dosis
Ranitidina (150 mg BID) [aumenta el pH gástrico]	$C_{max}$ y $ABC_{\tau}$ de Voriconazol ↔	Sin ajuste de la dosis

## **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD:**

Los estudios de toxicidad con administración reiterada con voriconazol indicaron que el hígado constituye el órgano blanco. Se presentó hepatotoxicidad a exposiciones en plasma similares a las obtenidas a dosis terapéuticas en humanos, situación común con otros agentes antimicóticos. En ratas, ratones y perros, voriconazol también indujo cambios suprarrenales mínimos. Los estudios convencionales de farmacología sobre seguridad, genotoxicidad o potencial carcinogénico no revelaron un riesgo especial para los humanos.

En los estudios de reproducción, se demostró que voriconazol es teratogénico en ratas y embriotóxico en ratones a exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas a exposiciones inferiores a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas, voriconazol prolongó la duración de la gestación y el parto y produjo distocia con la consecuente mortalidad materna y el descenso de la supervivencia perinatal de las crías. Es probable que los efectos sobre el parto estén mediados por mecanismos específicos de las especies, los cuales impliquen la reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros agentes antimicóticos de la clase de los azoles. La administración de voriconazol no indujo daño a la fertilidad en machos o hembras en las ratas a exposiciones similares a las obtenidas en humanos a dosis terapéuticas.

Los datos preclínicos sobre el vehículo intravenoso, SBECD, indicaron que los principales efectos fueron vacuolación del epitelio del tracto urinario y activación de los macrófagos en el hígado y los pulmones en los estudios de toxicidad con administración reiterada.

### **Fertilidad**

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

## **11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

El voriconazol requiere reconstitución y dilución antes de su administración como una infusión intravenosa.

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

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

### **Productos sanguíneos y electrolitos concentrados**

Voriconazol no deberá administrarse por infusión concomitantemente con algún producto sanguíneo o infusión corta de electrolitos concentrados, incluso si las dos infusiones se administran por líneas intravenosas (o cánulas) separadas. Los trastornos de electrolitos como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deberán corregirse antes del comienzo de la terapia con voriconazol (Ver la Sección Precauciones generales, Eventos adversos cardíacos).

### **Soluciones intravenosas que contengan electrolitos (no concentrados)**

La infusión de voriconazol puede administrarse al mismo tiempo que otras soluciones intravenosas que contengan electrolitos (no concentrados), aunque deberá administrarse a través de una línea separada.

### **Nutrición parenteral total (NPT)**

La infusión de voriconazol puede administrarse al mismo tiempo que la nutrición parenteral total, aunque deberá administrarse a través de una línea separada. En caso de que se administre a través de un catéter de múltiples lúmenes, la NPT tendrá que administrarse utilizando un puerto diferente del que se use para voriconazol.

### Uso en adultos

El tratamiento debe ser iniciado con el régimen de dosis de carga intravenosa de voriconazol especificado para alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas el Día 1. El tratamiento intravenoso debe continuarse por cuando menos 7 días antes de cambiar al tratamiento oral (vea la sección Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas). Una vez que el paciente ha mejorado clínicamente y puede tolerar la medicación administrada por la boca, se puede utilizar la tableta oral o la suspensión oral de voriconazol. Con base en la alta biodisponibilidad oral (96%), el cambio entre la administración intravenosa y oral es apropiado cuando está indicado clínicamente (Ver sección propiedades farmacocinética y farmacodinamia).

La tabla que aparece a continuación proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

	Por vía Intravenosa
<b>Régimen de carga para todas las indicaciones (primeras 24 horas)</b>	6 mg/kg cada 12 horas
<b>Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)</b>	
Profilaxis de infecciones micóticas invasoras Prevención de rebrote de infecciones	3-4 mg/kg cada 12 h
<i>Candidiasis invasiva grave /aspergilosis invasiva/infecciones por <i>Scedosporium</i> y <i>Fusarium</i>/otras infecciones graves por hongos filamentosos<sup>a</sup>.</i>	4 mg/kg cada 12 horas
Candidemia en pacientes no neutropénicos	3-4 mg/kg cada 12 horas <sup>b</sup>
Candidiasis esofágica	Sin recomendaciones

a En el estudio clínico fundamental de aspergilosis invasiva, la duración mediana de la terapia con voriconazol por vía I.V. fue de 10 días (rango 2-85 días). La duración mediana de la terapia con voriconazol por vía oral fue de 76 días (rango 2-232 días) (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

b En ensayos clínicos, los pacientes con candidemia recibieron 3 mg/kg cada 12 horas como la terapia primaria, mientras que los pacientes con otras infecciones profundas de tejido por *Candida* recibieron 4 mg/kg como terapia de rescate. La determinación de la dosis apropiada debería basarse en la gravedad y naturaleza de la infección.

### Ajustes de la dosis

#### Administración intravenosa:

En el caso de que la respuesta del paciente a 3 mg/kg cada 12 horas resulte inadecuada, la dosis de mantenimiento intravenosa podrá incrementarse a 4 mg/kg cada 12 horas.

Si los pacientes no logran tolerar 4 mg/kg cada 12 horas, habrá que reducir la dosis de mantenimiento intravenosa a un mínimo de 3 mg/kg cada 12 horas.

Fenitoína podrán administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas (Ver Secciones Precauciones generales e Interacciones Medicamentosas y de otro género).

La duración de la terapia dependerá de la respuesta clínica y micológica de los pacientes.

### Uso en ancianos

No es necesario ajustar la dosis en el caso de los pacientes ancianos.

### Uso en pacientes con insuficiencia renal

#### *Polvo para solución para infusión:*

En el caso de los pacientes con disfunción renal moderada a severa (depuración de creatinina < 50 ml/min), se presenta acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutiléter β-ciclodextrina sódica (SBECD). A dichos pacientes se les deberá administrar voriconazol, a menos que la valoración del riesgo y el beneficio para el paciente justifique el uso de voriconazol intravenoso. Será preciso monitorear estrechamente los niveles de creatinina en suero en los mencionados pacientes y, en caso de observarse incrementos, habrá que considerar el cambio a la terapia con voriconazol oral.

Voriconazol es hemodializado con una depuración de 121 ml/min. Una sesión de hemodiálisis de cuatro horas no elimina la cantidad suficiente de voriconazol para justificar un ajuste de la dosis.

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

### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con lesión hepática aguda, manifestada mediante pruebas de función hepática elevada (ALT, AST). Se recomienda el monitoreo continuo de las pruebas de función hepática por si se presentan elevaciones adicionales.

Se recomienda que se utilicen los regímenes posológicos de carga habituales pero que se administre la mitad de la dosis de mantenimiento en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B) que reciban voriconazol.

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

Voriconazol se ha asociado con elevaciones de las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, entre ellos ictericia, y solamente podrá utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa si el beneficio resulta más importante que el potencial riesgo. Será preciso monitorear estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática severa por si se presenta toxicidad medicamentosa.

### Uso en pediatría

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

El régimen de dosis recomendado es el siguiente:

	<b>Intravenoso</b>
<b>Régimen de dosis de carga (primeras 24 horas)</b>	9 mg/kg cada 12 horas
<b>Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)</b>	8 mg/kg dos veces al día

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

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

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años no ha sido establecida (Ver sección Propiedades farmacocinéticas y farmacodinamia). Por lo tanto, voriconazol no es recomendado para niños menores de 2 años de edad. El uso en pacientes pediátricos de 2 a <12

años con insuficiencia hepática o renal no ha sido estudiado (Ver Secciones reacciones secundarias y adversas, y Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas).

*Uso en todos los demás adolescentes (12 a 14 años y  $\geq 50$  kg; 15 a 16 años independientemente del peso corporal)*

Voriconazol debe ser administrado como en adultos

#### *Ajuste de la dosis*

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

#### **Profilaxis en niños y adultos**

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

#### Posología

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

#### Duración de la profilaxis

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

### **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

En los estudios clínicos se presentaron tres casos de sobredosis accidental. Todos tuvieron lugar en pacientes pediátricos que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se reportó un solo evento adverso de fotofobia con duración de 10 minutos.

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

Voriconazol es hemodializado con una depuración de 121 ml/min. Por vía intravenosa, SBECD, es hemodializado con una depuración de 55 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis podría ayudar a la eliminación de voriconazol y SBECD del cuerpo.

### **13. PRESENTACIONES**

Caja con frasco ampula con 200 mg de voriconazol.

### **14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

No se administre durante el embarazo y la lactancia.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

**15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México

**16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA:** 450M2002 SSA IV.  
® Marca Registrada

**Clave de IPP:** 133300423B0061  
**Fecha de aprobación:** 12 de Octubre de 2017

<b>Para control Interno de Pfizer</b>	
Elaboró:	Victor Cesar Moreno Ortiz
Fecha de elaboración:	12 de mayo del 2016
Médico que revisó y aprobó:	Rafael Ricardo Valdez Vázquez (Cambios en redacción y semántica)
Fecha de Aprobación:	30 Mayo 2016
Referencia:	CDS 22 (18Abr16)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en el rubro de reacciones secundarias y adversas