

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voriconazol Sandoz 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Voriconazol Sandoz 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Voriconazol Sandoz 50 mg
Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol.
Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 64,26 mg de lactosa monohidrato.

Voriconazol Sandoz 200 mg
Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol.
Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 257,050 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Voriconazol Sandoz 50 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, marcados con “50” en una cara y lisos en la otra.
Longitud: $7,1 \pm 0,3$ mm
Espesor: $3,50 \text{ mm} \pm 0,30$ mm

Voriconazol Sandoz 200 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, biconvexos, con forma de cápsula, marcados con “200” en una cara y liso en la otra.
Longitud: $15,9 \pm 0,3$ mm
Espesor: $6,20 \text{ mm} \pm 0,30$ mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Voriconazol es un medicamento antifúngico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de 2 años de edad o mayores, para:

- tratamiento de aspergilosis invasiva,
- tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos,
- tratamiento de infecciones invasivas graves por Candida (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol,
- tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.

Voriconazol se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas que impliquen una posible amenaza para la vida.

Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver sección 4.4).

Voriconazol también se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de 50 mg, 200 mg y polvo para solución para perfusión de 200 mg.

Tratamiento

Adultos

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de voriconazol intravenoso u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el día 1 cercanas al estado estacionario. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%; ver sección 5.2), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

En la tabla siguiente se proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

	Vía Intravenosa	Vía Oral	
		Pacientes con peso igual o superior a 40 kg	Pacientes con peso inferior a 40 kg*
Dosis de carga (primeras 24 horas)	6 mg/kg cada 12 horas	400 mg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas
Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas)	4 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

* También se refiere a pacientes con una edad de 15 años o superior.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible en función de la respuesta clínica y micológica del paciente. En caso de tratamientos prolongados con voriconazol que superen los 180 días (6 meses) es necesario realizar una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 5.1).

Ajuste de dosis (adultos)

Si la respuesta del paciente al tratamiento es insuficiente, la dosis de mantenimiento puede aumentarse a 300 mg dos veces al día por vía oral. En los pacientes con un peso inferior a 40 kg, la dosis oral puede aumentarse a 150 mg dos veces al día.

Si el paciente no puede tolerar el tratamiento con una dosis más alta, se reducirá la dosis oral en tramos de 50 mg hasta alcanzar la dosis de 200 mg dos veces al día (o 100 mg dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg) como dosis de mantenimiento.

En caso de uso como profilaxis, consulte la información que figura más adelante.

Niños (de 2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo (de 12 a 14 años y < 50 kg)
Voriconazol debe dosificarse como en los niños ya que en dichos adolescentes jóvenes, el metabolismo de voriconazol puede ser mas similar al de niños que al de adultos.

El régimen de dosis recomendado es el siguiente:

	Vía intravenosa	Vía oral
Dosis de carga (primeras 24 horas)	9 mg/kg cada 12 horas	No se recomienda
Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)	8 mg/kg dos veces al día	9 mg/kg dos veces al día (una dosis máxima de 350 mg dos veces al día)

Nota: Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a < 12 años de edad y 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos de 12 a < 17 años de edad.

Se recomienda iniciar el tratamiento con el régimen intravenoso y solo debe considerarse el régimen oral tras una mejoría clínica significativa. Se debe tener en cuenta que una dosis intravenosa de 8 mg/kg de voriconazol proporcionará una exposición dos veces mayor que una dosis oral de 9 mg/kg.

Estas recomendaciones posológicas orales para niños están basadas en ensayos clínicos en los que se administró voriconazol en forma de polvo para suspensión oral. La bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y los comprimidos no se ha investigado en la población pediátrica. La absorción de los comprimidos podría ser diferente en la población pediátrica en comparación con los adultos debido a que el tiempo de tránsito gastrointestinal es más corto en la población pediátrica. Por tanto, en niños de 2 a <12 años de edad, se recomienda usar la suspensión oral.

Todos los adolescentes (12 a 14 años de edad con un peso corporal \geq 50 kg y de 15 a 17 años de edad con independencia del peso corporal)

Voriconazol debe dosificarse como en los adultos.

Ajuste de la dosis (niños [de 2 a < 12 años] y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo [de 12 a 14 años y < 50 kg])

Si la respuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, debería incrementarse la dosis en tramos de 1 mg/kg (o en tramos de 50 mg si inicialmente se utilizó la dosis oral máxima de 350 mg). Si los pacientes son incapaces de tolerar el tratamiento, reducir la dosis en tramos de 1 mg/kg (o en tramos de 50 mg si inicialmente se utilizó la dosis oral máxima de 350 mg).

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad con insuficiencia hepática o renal (ver secciones 4.8 y 5.2).

Profilaxis en adultos y niños

La profilaxis se debe iniciar el día del trasplante y puede durar hasta 100 días.

La profilaxis debe ser lo más corta posible en función del riesgo de presentar infección fúngica invasiva (IFI) determinada por neutropenia o inmunosupresión. Únicamente puede prolongarse hasta 180 días tras el trasplante en caso de inmunosupresión persistente o enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (ver sección 5.1).

Dosis

El régimen posológico recomendado para la profilaxis es el mismo que para el tratamiento en los respectivos grupos de edad.

Consulte las tablas de tratamiento anteriores.

Duración de la profilaxis

No se han estudiado adecuadamente en los ensayos clínicos la seguridad y la eficacia del uso de voriconazol durante periodos superiores a 180 días.

El uso de voriconazol en la profilaxis durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 5.1).

Las siguientes instrucciones son aplicables tanto al tratamiento como a la profilaxis.

Ajuste de la dosis

Durante el uso como profilaxis, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en caso de ausencia de eficacia o aparición de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. Si aparecen acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Ajustes de la dosis en caso de administración concomitante

Se puede administrar de forma concomitante fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa de 200 mg a 400 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg), ver secciones 4.4 y 4.5.

Siempre que sea posible se debe evitar la combinación de voriconazol con rifabutin. Sin embargo, si la combinación es estrictamente necesaria, la dosis de mantenimiento de voriconazol se podría aumentar de 200 a 350 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg), ver secciones 4.4 y 4.5.

Se puede administrar, de forma conjunta, efavirenz con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se reduce al 50%, es decir, a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol se interrumpa, se debe restablecer la dosis inicial de efavirenz (ver secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no influye en la farmacocinética de voriconazol administrado por vía oral. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis oral en pacientes con insuficiencia renal leve a grave (ver sección 5.2).

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas no elimina una cantidad suficiente de voriconazol como para justificar un ajuste de la dosis.

insuficiencia hepática

Se recomienda utilizar las pautas normales de dosis de carga, pero reducir a la mitad la dosis de mantenimiento en los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B) en tratamiento con voriconazol (ver sección 5.2).

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

Los datos sobre la seguridad de voriconazol en pacientes con pruebas de función hepática anormales. (aspartato transaminasa [AST], alanino transaminasa [ALT], fosfatasa alcalina [FA] o bilirrubina total > 5 veces el límite superior de la normalidad) son limitados.

Se ha asociado voriconazol con elevaciones de los valores de las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave si el beneficio es superior al riesgo potencial. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben ser controlados cuidadosamente por si hubiese toxicidad farmacológica (ver la sección 4.8).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de voriconazol en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película de voriconazol deben tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración concomitante con sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con voriconazol, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de *torsades de pointes* (ver sección 4.5).

La administración concomitante con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital, ya que es probable que estos medicamentos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa (ver sección 4.5).

La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de 400 mg una vez al día de efavirenz o superiores está contraindicada ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol en voluntarios sanos en este rango de dosis. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de Efavirenz (ver sección 4.5, para dosis inferiores ver sección 4.4).

La administración concomitante con dosis altas de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día), ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis (ver sección 4.5, para dosis más bajas ver sección 4.4).

La administración concomitante con alcaloides del cornezuelo (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede provocar ergotismo (ver sección 4.5).

La administración concomitante con sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa (ver sección 4.5).

El uso concomitante con la hierba de San Juan (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Se recomienda tener precaución al prescribir voriconazol a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos (ver también sección 4.8).

Cardiovascular

Se ha asociado prolongación del intervalo QTc con voriconazol. Raramente se han notificado casos de *torsades de pointes* en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de haber sido tratados con quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, hipokalemia y medicamentos concomitantes, que pueden haber contribuido a la aparición de estos casos. Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas tales como:

- prolongación del intervalo QTc adquirida o congénita,
- cardiomiopatía, en particular con insuficiencia cardíaca asociada,
- bradicardia sinusal,
- arritmias sintomáticas,
- medicación concomitante que se sabe que prolongue el intervalo QTc. Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deben monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver sección 4.2). Se ha llevado a cabo un ensayo en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QTc del tratamiento con voriconazol a dosis únicas hasta cuatro veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 msec, considerado como de potencial relevancia clínica (ver sección 5.1).

Toxicidad hepática

En los ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluso letalidad). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Ha habido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La insuficiencia hepática generalmente era reversible tras la suspensión del tratamiento (ver sección 4.8).

Monitorización de la función hepática

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes que estén recibiendo voriconazol por si se produjera toxicidad hepática. El control clínico deberá incluir la evaluación analítica de la función hepática (en concreto de AST y ALT) al inicio del tratamiento con voriconazol y, al menos, una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento. La duración del tratamiento deberá ser lo más breve posible; no obstante, si basándose en la evaluación del balance beneficio-riesgo, el tratamiento se prolongase (ver sección 4.2), la

frecuencia del control clínico puede reducirse a 1 vez al mes siempre que no se produzcan cambios en las pruebas de función hepática.

Si se produjera una elevación considerable en las pruebas de función hepática, deberá suspenderse el tratamiento con voriconazol, a menos que la valoración médica del balance beneficio-riesgo del tratamiento para el paciente justifique la prolongación de su uso.

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

Reacciones adversas dermatológicas graves

– Fototoxicidad

Además, se ha asociado el uso de voriconazol con fototoxicidad, incluidas reacciones tales como efélides, lentigo y queratosis actínica, y pseudoporfiria. Se recomienda que todos los pacientes, niños incluidos, eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento y que utilicen medidas tales como ropa protectora y pantallas solares con un elevado factor de protección solar (FPS).

– Carcinoma de células escamosas de la piel (CCE)

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel en pacientes, algunos de los cuales habían comunicado anteriormente reacciones fototóxicas. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe considerar la retirada del tratamiento con voriconazol tras una valoración multidisciplinar y se debe remitir al paciente a un dermatólogo. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos. Se debe realizar una evaluación dermatológica de manera sistemática y regular, siempre que se continúe el tratamiento con voriconazol a pesar de la aparición de lesiones relacionadas con la fototoxicidad, para permitir una detección y gestión temprana de las lesiones premalignas. Se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol en caso de identificarse lesiones cutáneas premalignas o carcinoma de células escamosas.

– Reacciones cutáneas exfoliativas

Durante el tratamiento con voriconazol, se han manifestado reacciones semejantes al síndrome de Stevens-Johnson. Si un paciente presenta una erupción cutánea, se debe controlar estrechamente e interrumpir el tratamiento con voriconazol si las lesiones progresan.

Tratamiento a largo plazo

La exposición prolongada (ya sea terapéutica o profiláctica) durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo y, por lo tanto, los médicos deben considerar la necesidad de limitar la exposición a voriconazol (ver las secciones 4.2 y 5.1). Se ha notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel (CCE) relacionados con el tratamiento con voriconazol a largo plazo.

En pacientes trasplantados se han notificado casos de periostitis no infecciosa con niveles elevados de fosfatasa alcalina y fluoruro. Si un paciente desarrolla dolor esquelético y existen hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, la suspensión del tratamiento con voriconazol debe considerarse tras la valoración multidisciplinar.

Reacciones adversas visuales

Se han notificado casos de reacciones adversas visuales prolongados, incluida visión borrosa, neuritis óptica y papiledema (ver sección 4.8).

Reacciones adversas renales

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con

voriconazol. Es probable que los pacientes tratados con voriconazol estén recibiendo al mismo tiempo otros medicamentos nefrotóxicos y tengan patologías concurrentes que puedan ocasionar insuficiencia renal (ver sección 4.8).

Monitorización de la función renal

Los pacientes deben ser monitorizados por si se produjese una insuficiencia renal, lo que debe incluir una evaluación analítica, especialmente de la creatinina sérica.

Monitorización de la función pancreática

Debe monitorizarse cuidadosamente la función pancreática durante el tratamiento con voriconazol en los pacientes, especialmente niños, con factores de riesgo de pancreatitis aguda (p.ej., quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas [HSCT]). En estos casos, puede considerarse la monitorización de la amilasa sérica o de la lipasa.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años (ver secciones 4.8 y 5.1). Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Se observó una mayor frecuencia del aumento de las enzimas hepáticas en la población pediátrica (ver sección 4.8). Se debe monitorizar la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

– Reacciones adversas dermatológicas graves (incluyendo CCE)

La frecuencia de las reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Se ha notificado una evolución hacia el CCE, por lo que la adopción de medidas rigurosas en relación con la fotoprotección está justificada en esta población de pacientes. En los niños que presenten lesiones de fotoenvejecimiento, como lentigos y efélides, se recomienda evitar el sol y realizar un seguimiento dermatológico, incluso tras la suspensión del tratamiento.

Profilaxis

En caso de aparición de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (hepatotoxicidad, reacciones cutáneas graves, como fototoxicidad y CCE, trastornos visuales graves o prolongados y periostitis), se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos.

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450)

Se recomienda monitorizar cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver sección 4.5).

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

Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de voriconazol se debe aumentar a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz se debe reducir a 300 mg cada 24 horas (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Rifabutina (inductor potente del CYP450)

Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver sección 4.5).

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

Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver secciones 4.3 y 4.5).

Everolimus (sustrato del CYP3A4, sustrato de la gp-P)

No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus, ya que se espera que voriconazol incremente significativamente los niveles de everolimus. Actualmente no hay datos suficientes para realizar recomendaciones de dosis en esta situación (ver sección 4.5).

Metadona (sustrato del CYP3A4)

Se recomienda una monitorización frecuente de las reacciones adversas y de la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del intervalo QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (ver sección 4.5).

Opiáceos de acción corta (sustratos del CYP3A4)

Se deber valorar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y de otros opiáceos de acción corta con estructura similar a alfentanilo y metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo sufentanilo) cuando se administren de forma concomitante con voriconazol (ver sección 4.5). Dado que la semivida de eliminación de alfentanilo se cuadruplica cuando éste se administra conjuntamente con voriconazol, y que en un estudio independiente publicado se evidenció un incremento de la AUC 0-∞ de fentanilo, puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos (incluido un período más largo de monitorización de la función respiratoria).

Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4)

Debería considerarse una reducción de la dosis de oxycodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo hidrocodona) cuando se administran concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos (ver sección 4.5).

Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)

La administración concomitante de voriconazol oral y fluconazol oral puede resultar en un incremento significativo de la C_{max} y del AUC_τ de voriconazol en sujetos sanos. No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol cuando se administra voriconazol secuencialmente tras la administración de fluconazol (ver sección 4.5).

Los comprimidos de voriconazol contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Voriconazol es metabolizado, e inhibe, las enzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden incrementar o reducir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y voriconazol tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustancias que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

A menos que se indique otra cosa, los estudios de interacción han sido realizados en adultos varones sanos utilizando dosis múltiples hasta alcanzar el estado estacionario, con 200 mg de voriconazol por vía oral dos veces al día (BID). Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante que se sabe que prolonga el intervalo QTc. Cuando además existe la posibilidad de que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida), está contraindicada la administración concomitante (ver a continuación y la sección 4.3).

Tabla de interacciones

En la siguiente tabla se enumeran las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos (“QD” significa una vez al día, “BID” dos veces al día como, “TID” tres veces al día y “ND” no determinado). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la tasa media geométrica, estando dentro (\leftrightarrow), por debajo (\downarrow) o por encima (\uparrow) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción bidireccional. AUC τ , AUC t y AUC $0-\infty$ representa el área bajo la curva sobre un intervalo de dosis, desde tiempo cero hasta el tiempo con medida detectable, y de tiempo cero hasta el infinito, respectivamente.

Las interacciones se presentan en la tabla en el siguiente orden: contraindicaciones, aquellas que requieren ajuste de dosis y monitorización clínica y/o biológica cuidadosa, y finalmente aquellas que no representan interacciones farmacocinéticas significativas pero que pueden ser de interés clínico en este campo terapéutico.

Medicamento <i>[Mecanismo de Interacción]</i>	Interacción cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina y terfenadina <i>[sustratos del CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede producir prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (p.ej. fenobarbital, mefobarbital) <i>[inductores potentes del CYP450]</i>	Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada reduzcan de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) <i>[inductor del CYP450 ; inhibidor y sustrato del CYP3A4]</i>		

<p>Efavirenz (400 mg QD administrado concomitantemente con voriconazol 200 mg BID)</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>C_{max} efavirenz ↑38% AUC_τ efavirenz ↑44% C_{max} voriconazol ↓61% AUC_τ voriconazol ↓77%</p> <p>Comparado con efavirenz 600 mg QD, C_{max} efavirenz ↔ AUC_τ efavirenz ↑17%</p> <p>Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑23% AUC_τ voriconazol ↓7%</p>	<p>Uso de dosis estándar de voriconazol con dosis efavirenz dosis de 400 mg QD o superiores están contraindicadas (ver sección 4.3).</p> <p>Voriconazol puede ser administrado concomitantemente con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 400 mg BID y la dosis de efavirenz se reduce a 300 mg QD. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz (ver sección 4.2 y 4.4).</p>
<p>Alcaloides del cornezuelo (p.ej. ergotamina y dihidroergotamina) [sustratos del CYP3A4]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del cornezuelo y produzca ergotismo.</p>	<p>Contraindicado (ver sección 4.3)</p>
<p>Rifabutina [inductor potente del CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrado concomitantemente con 350 mg de voriconazol BID)*</p> <p>300 mg QD (administrado concomitantemente con 400 mg de voriconazol BID)*</p>	<p>C_{max} voriconazol ↓69% AUC_τ voriconazol ↓78% Comparado con 200 mg BID de voriconazol, C_{max} voriconazol ↓4% AUC_τ voriconazol ↓32%</p> <p>C_{max} rifabutina ↑195% AUC_τ rifabutina ↑331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑104% AUC_τ voriconazol ↑87%</p>	<p>Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y rifabutina, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se debe incrementar la dosis de mantenimiento de voriconazol a 5 mg/kg BID por vía intravenosa, o de 200 a 350 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en a 40 kg) (ver sección 4.2). Se recomienda monitorizar estrechamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina concomitantemente con voriconazol.</p>

Rifampicina (600 mg QD) <i>[inductor potente del CYP450]</i>	C _{max} voriconazol ↓93% AUC _τ voriconazol ↓96%	Contraindicado (ver sección 4.3)
Ritonavir (inhibidor de la proteasa) <i>[inductor potente del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4]</i> Dosis alta (400 mg BID) Dosis baja (100 mg BID)*	C _{max} y AUC _τ ritonavir ↔ C _{max} voriconazol ↓66% AUC _τ voriconazol ↓82% C _{max} ritonavir ↓25% AUC _τ ritonavir ↓13% C _{max} voriconazol ↓24% AUC _τ voriconazol ↓39%	La administración concomitante de voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y mayores BID) está contraindicada (ver sección 4.3). Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol con dosis bajas de ritonavir (100 mg BID), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique la utilización de voriconazol.
Hierba de San Juan <i>[inductor del CYP450; inductor de la glicoproteína p1]</i> 300 mg TID (administrado concomitantemente con una dosis única de 400 mg de voriconazol)	En un estudio independiente publicado, AUC _{0-∞} voriconazol ↓59%	Contraindicado (ver sección 4.3)
Everolimus <i>[sustrato del CYP3A4, sustrato de glicoproteína P]</i>	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus.	No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus debido a que se espera que voriconazol incremente significativamente las concentraciones de everolimus (ver sección 4.4).
Fluconazol (200 mg QD) <i>[inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]</i>	C _{max} voriconazol ↑57% AUC _τ voriconazol ↑79% C _{max} fluconazol ND AUC _τ fluconazol ND	No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.

<p>Fenitoína [sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>C_{max} voriconazol ↓49% AUC_τ voriconazol ↓69%</p> <p>C_{max} fenitoína ↑67% AUC_τ fenitoína ↑81%</p> <p>Comparado a voriconazol 200 mg BID, C_{max} voriconazol ↑34% AUC_τ voriconazol ↑39%</p>	<p>Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y fenitoína, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles plasmáticos de fenitoína. Fenitoína puede administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg IV BID, o de 200 mg a 400 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver sección 4.2).</p>
<p>Anticoagulantes Warfarina (dosis única de 30 mg, administrada concomitantemente con 300 mg BID de voriconazol) [sustrato del CYP2C9] Otras cumarinas orales (p.ej., fenprocumon, acenocumarol) [sustratos del CYP2C9 y CYP3A4]</p>	<p>El incremento máximo del tiempo de protrombina fue aproximadamente del orden de dos veces</p> <p>Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas pudiendo provocar un incremento del tiempo de protrombina.</p>	<p>Se recomienda monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación, y se debe ajustar la dosis del anticoagulante convenientemente.</p>
<p>Benzodiazepinas (p.ej. midazolam, triazolam, alprazolam) [sustratos del CYP3A4]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas que se metabolizan por el CYP3A4 causando un efecto sedante prolongado.</p>	<p>Se debe considerar la reducción de la dosis de las benzodiazepinas.</p>
<p>Inmunosupresores</p>		<p>La administración</p>

<p><i>[sustratos del CYP3A4]</i></p> <p>Sirolimus (dosis única de 2 mg)</p> <p>Ciclosporinas (en receptores de trasplante renal estables en tratamiento crónico con ciclosporina)</p> <p>Tacrolimus (0.1 mg/kg en dosis única)</p>	<p>En un estudio independiente publicado,</p> <p>C_{max} sirolimus ↑6,6 veces AUC_{0-∞} sirolimus ↑11 veces</p> <p>C_{max} ciclosporina ↑13% AUC_τ ciclosporina ↑70%</p> <p>C_{max} de tacrolimus ↑117% AUC_t de tacrolimus ↑221%</p>	<p>concomitante de voriconazol con sirolimus está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con ciclosporina se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina. Se han asociado niveles elevados de ciclosporina con nefrotoxicidad. <u>Cuando se suspende voriconazol se deben monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario.</u></p> <p>Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. <u>Cuando se suspende voriconazol, se deben monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus e incrementar la dosis tanto como sea necesario</u></p>
<p>Opiáceos de acción prolongada</p> <p><i>[sustratos del CYP3A4]</i></p> <p>Oxicodona (dosis única de 10 mg)</p>	<p>En un estudio independiente,</p> <p>C_{max} oxicodona ↑1,7 veces AUC_{0-∞} oxicodona ↑3,6 veces</p>	<p>Se debe considerar una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. hidrocodona). Puede ser necesario monitorizar frecuentemente las reacciones adversas asociadas a los opiáceos.</p>
<p>Metadona (32-100 mg QD)</p>	<p>C_{max} R-metadona (activa)</p>	<p>Se recomienda monitorizar</p>

<p>[sustrato del CYP3A4]</p>	<p>↑31% AUC_τ R-metadona (activa) ↑ 47% Cmax S-metadona ↑ 65% AUC_τ S-metadona ↑ 103%</p>	<p>frecuentemente las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con metadona, incluida la prolongación del intervalo QTc. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.</p>
<p>Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs) [sustratos del CYP2C9] Ibuprofeno (dosis única de 400 mg) Diclofenaco (dosis única de 50 mg)</p>	<p>Cmax S-Ibuprofeno ↑20% AUC_{0-∞} S-Ibuprofeno ↑ 100% Cmax diclofenaco ↑114% AUC_{0-∞} diclofenaco ↑ 78%</p>	<p>Se recomienda monitorizar las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con los AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis de los AINEs</p>
<p>Omeprazol (40 mg QD)* [Inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4]</p>	<p>Cmax omeprazol ↑ 116% AUC_τomeprazol ↑280% Cmax voriconazol ↑15% AUC_τvoriconazol ↑41% Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 también podrían ser inhibidos por voriconazol y producir concentraciones plasmáticas incrementadas de estos medicamentos.</p>	<p>No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con dosis de 40 mg o mayores de omeprazol, se recomienda reducir la dosis de omeprazol a la mitad.</p>
<p>Anticonceptivos orales* [sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19] Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)</p>	<p>Cmax etinilestradiol ↑36% AUC_τetinilestradiol ↑61% Cmax noretisterona ↑15% AUC_τnoretisterona ↑ 53% Cmax voriconazol ↑14% AUC_τvoriconazol ↑46%</p>	<p>Se recomienda monitorizar las reacciones adversas relacionadas con los anticonceptivos orales, además de los de voriconazol.</p>
<p>Opiáceos de acción corta [sustratos del CYP3A4] Alfentanilo (dosis única de 20 µg/kg, con naloxona de forma concomitante) Fentanilo (dosis única de 5 µg/kg)</p>	<p>En un estudio independiente publicado, AUC_{0-∞} alfentanilo ↑6 veces En un estudio independiente publicado, AUC_{0-∞} fentanilo ↑1,34 veces</p>	<p>Se debe considerar una reducción de la dosis de alfentanilo, de fentanilo y de otros opiáceos de acción corta de estructura similar al alfentanilo y que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. sufentanil). Se recomienda monitorizar frecuentemente en busca de síntomas de depresión respiratoria y de</p>

		otras reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Estatinas (p.ej. lovastatina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las estatinas que son metabolizadas por el CYP3A4, pudiendo producir rabdomiólisis.	Se debe considerar reducir la dosis de las estatinas.
Sulfonilureas (p.ej. tolbutamida, glipizida, gliburida) [sustratos del CYP2C9]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas y causar hipoglucemia.	Se recomienda monitorizar estrechamente la glucemia. Se debe considerar reducir la dosis de las sulfonilureas.
Alcaloides de la Vinca (p.ej., vincristina y vinblastina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.	Se debe considerar reducir la dosis de los alcaloides de la vinca.
Otros Inhibidores de la Proteasa del VIH (p.ej., saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* [sustratos e inhibidores del CYP3A4]	No se ha estudiado clínicamente. En estudios <i>in vitro</i> se ha observado que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH, y el metabolismo de voriconazol puede también inhibirse por los inhibidores de la proteasa del VIH.	Monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Otros Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINNs) (p.ej., delavirdina, nevirapina)* [sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450]	No se ha estudiado clínicamente. En estudios <i>in vitro</i> se ha observado que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por ITINN y que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los ITINNs. Los hallazgos del efecto de efavirenz sobre voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por un ITINN.	Monitorizar cuidadosamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.
Cimetidina (400 mg BID) [inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico]	C _{max} voriconazol ↑18% AUC _τ voriconazol ↑23%	No se precisa ajuste de dosis.

Digoxina (0,25 mg QD) <i>[sustrato de gp-P]</i>	C _{max} digoxina ↔ AUC _τ digoxina ↔	No se precisa ajuste de dosis
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibidor y sustrato del CYP3A4]</i>	C _{max} indinavir ↔ AUC _τ indinavir ↔ C _{max} voriconazol ↔ AUC _τ voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) <i>[inhibidor del CYP3A4]</i> Azitromicina (500 mg QD)	C _{max} y AUC _τ voriconazol ↔ C _{max} y AUC _τ voriconazol ↔ Se desconoce el efecto de voriconazol sobre eritromicina o azitromicina	No se precisa ajuste de dosis
Ácido micofenólico (dosis única de 1 g) <i>[sustrato de UDP-glucuronil transferasa]</i>	C _{max} ácido micofenólico ↔ AUC _τ ácido micofenólico ↔	No se precisa ajuste de dosis
Prednisolona (dosis única de 60 mg) <i>[sustrato CYP3A4]</i>	C _{max} prednisolona ↑11% AUC _{0-∞} prednisolona ↑34%	No se precisa ajuste de dosis
Ranitidina (150 mg BID) <i>[incrementa el pH gástrico]</i>	C _{max} y AUC _τ voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de información adecuada sobre la utilización de voriconazol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para humanos.

Voriconazol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen claramente a los riesgos potenciales para el feto.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar siempre métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Lactancia

No se ha estudiado la excreción de voriconazol en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia al inicio del tratamiento con voriconazol.

Fertilidad

En un estudio con animales, no se ha demostrado alteraciones en la fertilidad en ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de voriconazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Puede producir cambios transitorios y reversibles en la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual

alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinaria mientras presenten estos síntomas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (de ellos, 1.603 pacientes adultos en ensayos clínicos terapéuticos) y otros 270 adultos en ensayos clínicos de profilaxis. Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron alteración visual, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico, prueba anormal de función hepática, dificultad respiratoria y dolor abdominal.

Generalmente la gravedad de estas reacciones adversas fue de leve a moderada. No se observaron diferencias significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo.

Listado tabulado de reacciones adversas

Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la tabla siguiente, se enumeran todas las reacciones adversas con una relación causal con el tratamiento, y sus categorías de frecuencia en 1.873 adultos incluidos en estudios terapéuticos (1.603) y de profilaxis (270), enumeradas según el sistema de clasificación de órganos.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada intervalo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas notificadas en los sujetos tratados con voriconazol:

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Sinusitis
Poco frecuentes	Colitis pseudomembranosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
No conocidas	Carcinoma de células escamosas*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Agranulocitosis ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia

Poco frecuentes	Insuficiencia de médula ósea, linfadenopatía, eosinofilia
Raras	Coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Hipersensibilidad
Poco frecuentes	Reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo
Raras	Hipertiroidismo,
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Edema periférico
Frecuentes	Hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, alucinaciones, ansiedad, insomnia, agitación, estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Convulsión, temblores, parestesia, hipertonia ³ , somnolencia, síncope, mareos
Poco frecuentes	Edema cerebral, encefalopatía ⁴ , trastorno extrapiramidal ⁵ , neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia
Raras	Encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barre, nistagmo
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Alteración de la visión ⁶
Frecuentes	Hemorragia de la retina
Poco frecuentes	Crisis oculogira, trastorno del nervio óptico ⁷ , papiloedema ⁸ , escleritis, blefaritis, diplopía
Raras	Atrofia óptica, opacidad de cornea
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Hipoacusia, vertigo, tinnitus
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia
Poco frecuentes	Fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, intervalo QT del electrocardiograma prolongado
Raras	<i>Torsades de pointes</i> , bloqueo AV completo, bloqueo de rama, arritmia nodal
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, flebitis
Poco frecuentes	Tromboflebitis, linfangitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Dificultad respiratoria ⁹
Frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, queilitis, gingivitis
Poco frecuentes	Pancreatitis, duodenitis, glositis, lengua hinchada, gastroenteritis, peritonitis

Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Prueba anormal de función hepática
Frecuentes	Ictericia, ictericia colestática, hepatitis ¹⁰
Poco frecuentes	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción/exantema
Frecuentes	Dermatitis, exfoliativa, alopecia, erupción, maculopapular, prurito, eritema
Poco frecuentes	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, psoriasis, urticaria, dermatitis alérgica, fototoxicidad, erupción macular, erupción papular, púrpura, eccema
Raras	Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, angioedema, psoriasis, queratosis actínica*, pseudoporfiria, erupción medicamentosa fija
No conocidas	Lupus eritematoso cutáneo*, efélides*, lentigo*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor de espalda
Poco frecuentes	Artritis
No conocidas	Periostitis*
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal agudo, hematuria
Poco frecuentes	necrosis tubular, renal, proteinuria, nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy Frecuentes	Pirexia
Frecuentes	Dolor torácico, edema facial ¹¹ , astenia, escalofríos
Poco frecuentes	Enfermedad tipo gripal, reacción en el lugar de perfusión
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Niveles aumentados de creatinina en sangre
Poco frecuentes	Niveles aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre

*Reacción adversa identificada después de comercialización

¹ Incluye neutropenia febril y neutropenia.

² Incluye púrpura trombocitopénica inmune.

³ Incluye rigidez de nuca y tetania.

⁴ Incluye encefalopatía hipoxico-isquémica y la encefalopatía metabólica.

⁵ Incluye acatisia y parkinsonismo.

⁶ Ver el párrafo «Alteraciones visuales» de la sección 4.8.

⁷ Se ha notificado neuritis óptica prolongada tras la comercialización. Ver sección 4.4.

⁸ Ver sección 4.4.

⁹ Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

¹⁰ Incluye lesión hepática inducida por medicamentos, hepatitis tóxica, lesión traumática hepatocelular y hepatotoxicidad.

¹¹ Incluye edema periorbital, edema de labio y edema de la boca.

Descripción de algunas reacciones adversas

Alteraciones visuales

En los ensayos clínicos fueron muy frecuentes las alteraciones visuales (como visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, ceguera para los colores, cianopsia, trastorno del ojo, halo visual, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual disminuida, claridad visual, defecto del campo visual, células flotantes en el vítreo y xantopsia) con voriconazol. Estas alteraciones visuales fueron transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hubo evidencias de atenuación con la administración repetida de voriconazol. Las alteraciones visuales fueron generalmente leves, raramente obligaron al abandono del tratamiento y no se asociaron con secuelas a largo plazo. Las alteraciones visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que sea a nivel de la retina. En un ensayo con voluntarios sanos en el que se estudiaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante los 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.

Se han notificado acontecimientos adversos visuales prolongados después de la comercialización (ver Sección 4.4).

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado ocasionalmente reacciones cutáneas graves durante el tratamiento con voriconazol, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (poco frecuentes), necrólisis tóxica epidérmica (rara) y eritema multiforme (rara).

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser monitorizado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con voriconazol si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, como efélides, lentigo y queratosis actínica, especialmente durante tratamientos prolongados (ver sección 4.4).

Ha habido notificaciones de carcinoma de células escamosas en la piel en pacientes tratados con voriconazol durante largos períodos de tiempo; no se ha establecido el mecanismo (ver sección 4.4).

Pruebas de función hepática

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global del aumento de las transaminasas $> 3 \times \text{LSN}$ (que no constituían necesariamente un acontecimiento adverso) fue del 18,0% (319/1.768) en los adultos y del 25,8% (73/283) en los sujetos pediátricos que recibieron voriconazol para los usos terapéutico y profiláctico agrupados. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. En la mayoría de los casos se resolvieron durante el tratamiento con o sin ajuste de dosis, siendo necesaria, en algunos casos, la suspensión del tratamiento.

En pacientes con otros trastornos subyacentes graves se ha asociado voriconazol a casos de toxicidad hepática grave, incluyendo ictericia, hepatitis y casos ocasionales de hepatitis y fallo hepático letales (ver sección 4.4).

Profilaxis

En un ensayo abierto, comparativo, multicéntrico, que comparó voriconazol e itraconazol como profilaxis primaria en adultos y adolescentes receptores de TCMH alogénicos sin IFI probada o probable previa, se notificó la suspensión permanente del tratamiento con voriconazol debido a acontecimientos adversos en el 39,3% de los sujetos, frente al 39,6% de los sujetos en el brazo de tratamiento con itraconazol. Los acontecimientos adversos hepáticos emergentes durante el tratamiento, provocaron la suspensión permanente de la medicación del estudio en 50 sujetos (21,4%) tratados con voriconazol y en 18 sujetos (7,1%) tratados con itraconazol.

Población pediátrica

Se ha investigado 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 (183) y uso terapéutico (105) en ensayos clínicos. La seguridad de voriconazol también se evaluó en otros 158 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad en programas de uso compasivo. En general, el perfil de seguridad de voriconazol en la población pediátrica fue similar al de los adultos. No obstante, se observó una mayor tendencia de aumentos en la frecuencia de las enzimas hepáticas, notificadas en ensayos clínicos en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos (14,2% de transaminasas elevadas en los pacientes pediátricos frente al 5,3% en los adultos). Los datos de la experiencia post-comercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas (especialmente eritema) en la población pediátrica en comparación con los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron voriconazol bajo uso compasivo, se notificaron las siguientes reacciones adversas (para las que no se excluye una posible relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), niveles aumentados de bilirrubina en sangre (1), elevación de enzimas hepáticas (1), rash (1) y papiledema (1).

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron una dosis de voriconazol por vía intravenosa hasta cinco veces mayor que la recomendada. Se notificó una única reacción adversa de fotofobia, de 10 minutos de duración.

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar voriconazol del organismo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos, ATC: J02A C03

Mecanismo de acción

Voriconazol es un agente antifúngico triazólico. El mecanismo de acción principal del voriconazol es la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediado por el citocromo P-450 fúngico, que constituye un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroides se correlaciona 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 del citocromo P-450 fúngico que para los sistemas enzimáticos del citocromo P-450 de varios mamíferos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En 10 ensayos terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima en cada sujeto en los ensayos fue de 2.425 ng/ml (rango intercuartil 1.193 a 4.380 ng/ml) y 3.742 ng/ml (rango intercuartil 2.027 a 6.302 ng/ml), respectivamente. En los ensayos terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima y la eficacia de voriconazol y dicha relación no se ha estudiado en los ensayos de profilaxis.

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de los ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y las alteraciones tanto de las pruebas de función hepática como de la visión. No se han estudiado los ajustes de dosis en los ensayos de profilaxis.

Eficacia clínica y seguridad

Voriconazol muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, de actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los medicamentos antifúngicos existentes.

Se ha demostrado eficacia clínica, definida como respuesta completa o parcial, frente a *Aspergillus* spp., incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* y frente a un número limitado de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, y *C. guilliermondii*; *Scedosporium* spp., incluyendo *S. apiospermum*, *S. prolificans* y *Fusarium* spp.

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

Se ha observado actividad *in vitro* frente a aislados clínicos de *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., y *Histoplasma capsulatum*, siendo inhibidas la mayoría de las cepas por concentraciones de voriconazol entre 0,05 y 2 microgramos/ml.

Se ha demostrado actividad *in vitro* frente a los patógenos siguientes, si bien se desconoce el significado clínico: *Curvularia* spp. y *Sporothrix* spp.

Puntos de corte

Deben obtenerse muestras para cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio relevantes (serología, histopatología) antes de comenzar el tratamiento con el fin de aislar e identificar el microorganismo causal. Puede instaurarse el tratamiento antes de disponer del resultado de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio pero, una vez que se disponga de estos resultados, el tratamiento antiinfeccioso debe ajustarse de acuerdo con ellos.

Las especies que están implicadas más frecuentemente en infecciones humanas incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* and *C. krusei*, todas ellas especies que normalmente muestran concentraciones mínimas inhibitorias CMI's menores de 1 mg/L para voriconazol.

Sin embargo, la actividad *in vitro* de voriconazol frente a especies de *Candida* no es uniforme. Específicamente, para *C. glabrata*, las CMI's de voriconazol para aislados resistentes a fluconazol son proporcionalmente más altas que las correspondientes a las de aislados sensibles a fluconazol. Por tanto, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar la especie de *Candida*. Si se dispone del test de sensibilidad antifúngico, la CMI resultante debe interpretarse utilizando los criterios de los puntos de corte establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Sensibilidad a Antimicrobianos (EUCAST).

Puntos de corte EUCAST

Especies de Candida	Punto de corte CMI (mg/L)	
	≤S (Sensible)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i>	Evidencia insuficiente	
<i>Candida krusei</i>	Evidencia insuficiente	
Otras <i>Candida spp.</i> ²	Evidencia insuficiente	

¹Las cepas con valores de CMI superiores al punto de corte Sensibilidad (S) son raras, o no se han notificado todavía. Debe repetirse la identificación y las pruebas de sensibilidad antifúngica de cada aislado, y si se confirma el resultado debe remitirse el aislado a un laboratorio de referencia. Hasta que exista evidencia con respecto a la respuesta clínica en aislados confirmados con CMI por encima del punto crítico resistente actual, se debe informar que son resistentes.

² Los puntos de corte no relacionados con las especies se han determinado principalmente sobre la base de los datos PK/PD y son independientes de las distribuciones CMI de especies específicas. Son para uso exclusivo de organismos que no tienen puntos de corte específicos

Experiencia clínica

En este apartado se define el resultado satisfactorio como respuesta completa o parcial.

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

Voriconazol presenta actividad fungicida *in vitro* frente a *Aspergillus spp.* Se demostró la eficacia y beneficio en la supervivencia de voriconazol frente a anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda en un ensayo abierto, randomizado, multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. Voriconazol se administró por vía intravenosa con una dosis de carga de 6mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguido de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas durante 7 días como mínimo. A continuación, el tratamiento se

podría cambiar a una formulación oral a dosis de 200 mg cada 12 horas. La duración media de el tratamiento intravenoso de voriconazol fue de 10 días (rango 2 – 85 días). Tras el tratamiento intravenoso, la duración media de el tratamiento oral de voriconazol fue de 76 días (rango 2 – 232 días).

Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, y de las alteraciones radiográficas/broncoscópicas presentes al inicio del tratamiento) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol frente al 31% en pacientes tratados con el medicamento comparador. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior de forma estadísticamente significativa a la obtenida con el medicamento comparador y se demostró un beneficio estadística y clínicamente significativo a favor de voriconazol tanto en lo relativo al tiempo hasta el fallecimiento o hasta el abandono debido a la toxicidad.

Este ensayo confirmó hallazgos de un ensayo anterior prospectivo, que obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo para un mal pronóstico, incluyendo enfermedad de injerto contra huésped, y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad cercana al 100%).

Los ensayos incluyeron casos de aspergilosis cerebral, sinusal, pulmonar y diseminada en pacientes con trasplante de médula ósea y de órganos sólidos, neoplasias hematológicas, cáncer y SIDA.

Candidemia en pacientes no neutropénicos

La eficacia de voriconazol comparada con el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol en el tratamiento primario de candidemia fue demostrada en un ensayo abierto y comparativo. Trescientos setenta pacientes no neutropénicos (mayores de 12 años de edad) con candidemia documentada fueron incluidos en el ensayo, de los cuales 248 fueron tratados con voriconazol. Nueve sujetos en el grupo de voriconazol y 5 en el grupo de anfotericina B seguido de fluconazol tuvieron también diagnóstico micológico confirmado de infección en tejidos profundos. Fueron excluidos de este ensayo los pacientes con insuficiencia renal. La duración media del tratamiento fue de 15 días en ambos grupos de tratamiento. En el análisis primario, la respuesta favorable, tal cual fue evaluada por el Comité de Revisión de Datos (CRD) ciego a la medicación del ensayo, se definió como resolución/mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de la infección con erradicación de *Candida* de la sangre y tejidos profundos 12 semanas tras la finalización del tratamiento (EOT).

Los pacientes que no fueron evaluados 12 semanas después del EOT se contabilizaron como fallos. En este análisis se encontró una respuesta favorable en el 41% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento.

En un análisis secundario, que utilizó las evaluaciones del CRD para el último tiempo de medida evaluable (EOT, ó 2, 6, ó 12 semanas después del EOT) voriconazol y el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol mostraron una tasa de respuesta favorable del 65% y del 71% respectivamente.

La evaluación por parte del investigador del resultado favorable para cada uno de esos tiempos de evaluación se muestra en la siguiente tabla:

Tiempo de evaluación	Voriconazol (N=248)	Anfotericina B→fluconazol (N=122)
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 semanas después del EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 semanas después del EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 semanas después del EOT	104 (42%)	51 (42%)

Infecciones refractarias graves por *Candida*

El ensayo incluyó a 55 pacientes con infecciones sistémicas refractarias graves por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas) en las que el tratamiento antifúngico previo, en particular con fluconazol, fue ineficaz. Se observaron resultados favorables en 24 pacientes (15 respuestas completas y 9 respuestas parciales). En especies no *albicans* resistentes a fluconazol se observó un resultado favorable en 3/3 en el caso de infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y en 6/8 en el caso de infecciones por *C. glabrata* (5 respuestas completas, 1 respuesta parcial). Los datos de eficacia clínica estaban apoyados por datos limitados de sensibilidad.

Infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*

Se ha demostrado que voriconazol es eficaz frente a los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes:

Scedosporium spp.: Se observó una respuesta favorable a voriconazol en 16 (6 respuestas completas, 10 respuestas parciales) de 28 pacientes con infección por *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de 7 pacientes con infección por *S. prolificans*. Además, se observó una respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un microorganismo incluyendo *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: El tratamiento con voriconazol tuvo éxito en 7 (3 respuestas completas, 4 respuestas parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaron infecciones oculares, 1 sinusal y 3 diseminadas. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis padecían una infección por varios microorganismos; en 2 de ellos el resultado fue favorable.

La mayoría de los pacientes que recibían tratamiento con voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente habían sido intolerantes o refractarios a tratamientos antifúngicos previos.

Profilaxis primaria de infecciones fúngicas invasivas: eficacia en receptores de TCMH sin IFI probada o probable previa

Voriconazol se comparó con itraconazol como profilaxis primaria en un estudio abierto, comparativo, multicéntrico, en adultos y adolescentes receptores de TCMH alogénico sin IFI probada o probable previa. El resultado satisfactorio se definió como la capacidad para mantener la profilaxis con el fármaco del estudio durante 100 días tras el TCMH (sin interrupción durante > 14 días) y la supervivencia sin IFI probada o probable durante 180 días tras el TCMH. El grupo por intención de tratar modificado (IDTm) estaba compuesto por 465 receptores de un TCMH alogénico, el 45% de los cuales padecía leucemia mieloide aguda (LMA). El 58% del total de pacientes estaba sometido a un régimen en condiciones mielosupresoras. La profilaxis con el fármaco del estudio se inició inmediatamente después del TCMH: 224 pacientes recibieron voriconazol y 241 recibieron itraconazol. La mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 96 días en el caso del voriconazol y de 68 días en el caso del itraconazol en el grupo de análisis por intención de tratar.

En la tabla siguiente se presentan las tasas de resultado satisfactorio y otras variables secundarias:

<u>Variabes del estudio</u>	<u>Voriconazol</u> <u>N=224</u>	<u>Itraconazol</u> <u>N=241</u>	<u>Diferencia en las</u> <u>proporciones e</u> <u>intervalo de confianza</u> <u>(IC) del 95%</u>	<u>Valor de</u> <u>P</u>
<u>Resultado satisfactorio el</u> <u>día 180*</u>	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**

Resultado satisfactorio el día 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completados al menos 100 días de profilaxis con el fármaco del estudio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Supervivencia hasta el día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desarrollo de IFI probada o probable hasta el día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desarrollo de IFI probada o probable hasta el día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desarrollo de IFI probada o probable mientras tomaban el fármaco del estudio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Variable principal del estudio

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

En la tabla siguiente se presentan el avance de la tasa de IFI el día 180 y la variable principal del estudio (resultado satisfactorio el día 180) para pacientes con LMA y regímenes en condiciones mielosupresoras, respectivamente:

LMA

<u>VARIABLES DEL ESTUDIO</u>	<u>VORICONAZOL (N=98)</u>	<u>ITRACONAZOL (N=109)</u>	<u>DIFERENCIA EN LAS PROPORCIONES e INTERVALO DE CONFIANZA (IC) DEL 95%</u>
Avance del IFI, día 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Resultado satisfactorio el día 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Variable principal del estudio

** Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5%.

*** Diferencia de proporciones, IC del 95% obtenidos tras el ajuste para la aleatorización

Tratamientos de acondicionamiento mielosupresor

<u>VARIABLES DEL ESTUDIO</u>	<u>VORICONAZOL (N=125)</u>	<u>ITRACONAZOL (N=143)</u>	<u>DIFERENCIA EN LAS PROPORCIONES e INTERVALO DE CONFIANZA (IC) DEL 95%</u>
IFI intercurrente, día 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Resultado satisfactorio el día 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Variable principal del estudio

** Se demuestra la no inferioridad usando un margen del 5%.

*** Diferencia de proporciones, IC del 95% y obtenidos tras el ajuste para la aleatorización

La profilaxis secundaria de IFI: eficacia en receptores de TCMH con IFI probada o probable previa Voriconazol se estudió en profilaxis secundaria en un estudio abierto, no comparativo, multicéntrico, en adultos receptores de un TCMH alogénico con IFI probada o probable previa. La variable principal del estudio fue la tasa de aparición de IFI probada o probable durante el primer año tras el TCMH. El grupo por intención de tratar estaba compuesto por 40 pacientes con IFI previa, incluyendo: 31 con aspergilosis, 5 con candidiasis y 4 con otro tipo de IFI. La mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 95,5 días en el grupo de análisis por intención de tratar.

Durante el primer año posterior al TCMH, el 7,5% de los pacientes (3/40) desarrollaron IFI probada o probable, incluyendo: una candidemia, una scedosporiosis (ambas recidivas de una IFI anterior) y una cigomicosis. La tasa de supervivencia el día 180 fue del 80,0% (32/40) y a un año, del 70,0% (28/40).

Duración del tratamiento

En los ensayos clínicos, 705 pacientes recibieron tratamiento con voriconazol durante más de 12 semanas y 164 pacientes lo recibieron durante más de 6 meses.

Población pediátrica

Cincuenta y tres pacientes pediátricos de 2 a <18 años de edad fueron tratados con voriconazol en dos ensayos clínicos prospectivos, abiertos, no comparativos, multicéntricos. En uno de los estudios se incluyó a 31 pacientes con aspergilosis invasiva (AI) posible, probada o probable, 14 de los cuales tenían AI probada o probable y fueron incluidos en los análisis de la eficacia por intención de tratar. El segundo estudio incluyó a 22 pacientes con candidiasis invasiva, como candidemia (CIC) y candidiasis esofágica (CE) que precisó tratamiento primario o de rescate, 17 de los cuales fueron incluidos en los análisis de la eficacia por intención de tratar. En los pacientes con AI las tasas generales de respuesta global a las 6 semanas fueron del 64,3% (9/14), la tasa de respuesta global fue del 40% (2/5) en los pacientes de 2 a <12 años de edad y del 77,8% (7/9) en los pacientes de 12 a <18 años de edad. En los pacientes con CIC la tasa de respuesta global en el momento del EOT fue del 85,7% (6/7) y en los pacientes con CE la tasa de respuesta global en el momento del EOT fue del 70% (7/10). La tasa general de respuesta (CIC y CE combinadas) fue del 88,9% (8/9) en los pacientes de 2 a <12 años de edad y del 62,5% (5/8) en los pacientes de 12 a <18 años de edad.

Ensayo clínico acerca del efecto sobre el intervalo QTc

Se realizó un ensayo a dosis única, cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, con el fin de evaluar el efecto sobre el intervalo QTc en voluntarios sanos, con tres dosis de voriconazol y una de ketoconazol administradas por vía oral. Después de la administración de 800, 1.200 y 1.600 mg de voriconazol, se obtuvieron unos incrementos máximos medios ajustados frente a placebo en el QTc desde el inicio de 5,1; 4,8 y 8,2 mseg, respectivamente, y de 7,0 mseg para una dosis de 800 mg de ketoconazol. De todos los grupos, ningún individuo presentó un incremento en el QTc ≥ 60 mseg desde el nivel basal. En ningún individuo se registró un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

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

La farmacocinética de voriconazol es no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Al aumentar la dosis se obtienen incrementos de la exposición superiores a los proporcionales. Se estima, como media, que el incremento de la dosis por vía oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día 23 se traduce en una exposición 2,5 veces mayor (AUC_{τ}). La dosis oral de mantenimiento de 200 mg (100 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 3 mg/kg. Una dosis de 300 mg (150 mg para los pacientes con un peso inferior a 40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 4 mg/kg. Cuando se administran las dosis de carga recomendadas, por vía intravenosa u oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas próximas al equilibrio estacionario en las primeras 24 horas de administración. Cuando no se administra la dosis de carga, se produce acumulación con dosis múltiples, dos veces al día, alcanzándose las concentraciones plasmáticas de voriconazol en el estado de equilibrio en el día 6 en la mayoría de los sujetos.

Absorción

Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en 1-2 horas tras la administración. La biodisponibilidad absoluta de voriconazol tras la administración oral se calcula que es del 96%. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas la C_{max} y el AUC_{τ} se reducen en un 34% y 24%, respectivamente. La absorción de voriconazol no se ve afectada por los cambios del pH gástrico.

Distribución

Se calcula que el volumen de distribución de voriconazol en el equilibrio estacionario es de 4,6 l/kg, lo que indica una extensa distribución en los tejidos. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%. Muestras de líquido cefalorraquídeo de 8 pacientes incluidos en un programa de uso compasivo mostraron concentraciones detectables de voriconazol en todos ellos.

Biotransformación

Estudios *in vitro* han demostrado que voriconazol se metaboliza a través de las isoenzimas del citocromo P450 hepático CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

Los estudios *in vivo* indican que CYP2C19 participa significativamente en el metabolismo de voriconazol. Esta enzima muestra un polimorfismo genético. Por ejemplo, cabe esperar que el 15-20% de la población asiática sean metabolizadores lentos. En los pacientes de raza caucásica y negra, la prevalencia de metabolizadores lentos es del 3-5%. Los estudios realizados en sujetos sanos de raza caucásica y japoneses han demostrado que los metabolizadores lentos tienen, de media, una exposición a voriconazol (AUC_{τ}) cuatro veces superior que los metabolizadores rápidos homocigóticos. Los sujetos metabolizadores rápidos heterocigóticos tienen de media una exposición dos veces superior a voriconazol que los metabolizadores rápidos homocigóticos.

El metabolito principal de voriconazol es el N-óxido, que representa un 72% de los metabolitos radiomarcados circulantes en plasma. Este metabolito presenta una actividad antifúngica mínima que no contribuye a la eficacia global de voriconazol.

Eliminación

Voriconazol se elimina mediante metabolismo hepático, con menos del 2% de la dosis eliminada de forma inalterada en la orina.

Tras la administración de una dosis radiomarcada de voriconazol, aproximadamente el 80% de la radiactividad se recupera en orina tras la administración intravenosa de dosis múltiples y el 83% tras la administración oral de dosis múltiples. La mayor parte (>94%) de la radiactividad total se excreta en las primeras 96 horas tras la administración tanto oral como intravenosa.

La semivida de eliminación de voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas con 200 mg (por vía oral). Debido a que la farmacocinética es no lineal, la semivida de eliminación terminal no resulta útil para predecir la acumulación o eliminación de voriconazol.

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

Sexo

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C_{max} y el AUC_{τ} en las mujeres sanas jóvenes fueron un 83% y un 113% superiores, respectivamente, con respecto a los varones sanos jóvenes (18-45 años). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas del C_{max} y el AUC_{τ} entre los varones sanos de edad avanzada y las mujeres sanas de edad avanzada (≥ 65 años).

En el programa clínico no se realizó ajuste de dosis según el sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes varones y mujeres fueron similares. Por lo tanto, no es necesario ajuste de dosis según el sexo.

Pacientes de edad avanzada

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C_{max} y el AUC_{τ} de varones sanos de edad avanzada (≥ 65 años) fueron un 61% y 86% superiores, respectivamente, que la de los varones jóvenes sanos (18-45 años). No se observaron diferencias significativas en la C_{max} y el AUC_{τ} entre las mujeres de edad avanzada sanas (≥ 65 años) y las mujeres jóvenes sanas (18-45 años).

En los ensayos terapéuticos, no se realizó ajuste de dosis según la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada fue similar y, por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

Población pediátrica

La dosis recomendada en niños y en pacientes adolescentes se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad y de 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos de 12 a <17 años de edad. En 3 estudios pediátricos farmacocinéticos se evaluaron dosis múltiples intravenosas de 3, 4, 6, 7 y 8 mg/kg dos veces al día y dosis múltiples orales (utilizando el polvo para suspensión oral) de 4 mg/kg, 6 mg/kg y 200 mg dos veces al día. En un estudio farmacocinético en adolescentes se evaluaron dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día en el día 1, seguida de una dosis intravenosa de 4 mg/kg dos veces al día y 300 mg de comprimidos orales dos veces al día. Se observó una mayor variabilidad interindividual en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y de la adulta indicó que la exposición total esperada (AUC_{τ}) en niños tras la administración de una dosis de carga de 9 mg/kg por vía intravenosa era comparable a la obtenida en adultos tras la administración de una dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa. Las exposiciones totales esperadas en niños tras las dosis de mantenimiento intravenosas de 4 y 8 mg/kg dos veces al día fueron comparables a las observadas en adultos tras la administración de 3 y 4 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, respectivamente. La exposición total esperada en niños tras una dosis oral de mantenimiento de 9 mg/kg (máximo de 350 mg) dos veces al día fue comparable a la de adultos tras la administración de 200 mg por vía oral dos veces al día. Una dosis intravenosa de 8 mg/kg producirá una exposición dos veces mayor que la obtenida con una dosis oral de 9 mg/kg.

La mayor dosis intravenosa de mantenimiento en pacientes pediátricos comparado con la de adultos refleja la mayor capacidad de eliminación en pacientes pediátricos debido al mayor tamaño del hígado en relación a la masa corporal. La biodisponibilidad oral podría, sin embargo, estar limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

Las exposiciones de voriconazol en la mayoría de los pacientes adolescentes fueron comparables a la de los adultos en tratamiento con los mismos regímenes posológicos. Sin embargo, se observó una menor exposición en algunos adolescentes jóvenes con bajo peso corporal en comparación con los adultos. Es probable que estos sujetos pudieran metabolizar voriconazol de forma más parecida a como lo hacen los niños que a la de los adultos. En base al análisis farmacocinético poblacional, los 25 adolescentes de 12 a 14 años de edad con un peso de menos de 50 kg deberían recibir las dosis de niños (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En un estudio con una dosis única oral (200 mg) en sujetos con función renal normal y con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 41-60 ml/min) a grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min), la insuficiencia renal no influyó significativamente sobre la farmacocinética de voriconazol. La unión a proteínas plasmáticas de voriconazol fue similar en los sujetos con distinto grado de alteración renal. (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

Tras una dosis oral única (200 mg), el AUC fue un 233% mayor en sujetos con cirrosis hepática leve a moderada (Child Pugh A y B) que en los sujetos con función hepática normal. La unión a proteínas plasmáticas de voriconazol no se vio afectada por la insuficiencia hepática.

En un estudio con dosis múltiples administradas por vía oral, el AUC τ fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child Pugh B) a los que se administró una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y en los sujetos con función hepática normal a los que se administraron 200 mg dos veces al día. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con cirrosis hepática grave (Child Pugh C) (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios toxicológicos con dosis-repetidas de voriconazol indicaron que el hígado es el órgano diana de la toxicidad. La hepatotoxicidad ocurrió a exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, al igual que con otros medicamentos antifúngicos. En ratas, ratones y perros, voriconazol indujo también cambios adrenales mínimos. Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico, no han revelado un riesgo especial para los humanos.

En estudios de sobre la reproducción, voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos con exposiciones sistémicas equivalentes a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas expuestas a dosis más bajas que las terapéuticas en humanos, voriconazol prolongó la duración de la gestación y del parto y originó distocia, con la consecuente mortalidad materna y menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están probablemente mediados por mecanismos específicos en cada especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros medicamentos antifúngicos azólicos. La administración de voriconazol no induce alteraciones en la fertilidad de ratas macho y hembra en exposiciones similares a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz pregelatinizado

Croscarmelosa de sodio

Povidona

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

HPMC2910/Hipromelosa (E464)

Lactosa monohidrato

Dióxido de titanio (E171)

Triacetina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

PVC/PVDC/Al blíster

Tamaño (blíster): 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500 o 1.000 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de HDPE con cierre a prueba de niños.

Tamaño (frasco): 30, 50, 56 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Centro Empresarial Parque Norte

Edificio Roble

C/ Serrano Galvache, 56

28033 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Voriconazol Sandoz 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Nº Reg.:78.018

Voriconazol Sandoz 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Nº Reg.:78.021

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2013/ Febrero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre de 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es/>