FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Voriconazol Teva 50 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de voriconazol
Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido recubierto con película contiene 62,5 mg de lactosa monohidrato.

Voriconazol Teva 200 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de voriconazol
Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Voriconazol Teva 50 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos, biconvexos (diámetro: 7,2 mm aprox.) con "V" grabado en una cara y "50" en la otra.

Voriconazol Teva 200 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos recubiertos con película de color blanco, oblongos (dimensiones: 17,2 mm x 7,2 mm aprox.) con "V" grabado en una cara y "200" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Voriconazol es un fármaco 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 Teva comprimidos recubiertos con película 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 Teva está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película de 50 mg y 200 mg. Además voriconazol está disponible en el mercado en otras formas farmacéutica, como polvo para solución para perfusión y polvo para suspensión oral.

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 equilibrio 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

*Esto también aplica 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 pasos 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 más similar al de niños que al de adultos.

El régimen de dosis recomendado es el siguiente:

	Vía Intravenosa	**VíaOral**
Dosis de carga (primeras 24 horas)	9 mg/kg cada 12 horas	No se recomienda
Dosis de mantenimiento (tras 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 inmunodeprimidos de 2 a < 12 años de edad y 26 pacientes adolescentes inmunodeprimidos 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 ≥ 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 repuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, debería incrementarse la dosis en pasos de 1 mg/kg (o en pasos 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 pasos de 1 mg/kg (o en pasos 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. 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 rifabutina. 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 cuatro 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).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Voriconazol Teva comprimidos recubiertos con película debe 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 de voriconazol está contraindicado con medicamentos que dependen en gran medida del CYP3A4 para el metabolismo, y para el cual elevadas concentraciones plasmáticas están asociadas con reacciones graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.5):

- Terfenadina, astemizol
- Cisaprida
- Pimozida, lurasidona
- Quinidina
- Ivabradina
- Alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina)
- Sirolimus
- Naloxegol
- Tolvaptán
- Finerenona
- Venetoclax: la administración conjunta está contraindicada al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis de venetoclax.

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

- La administración concomitante con rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada, por ejemplo, fenobarbital y hierba de San Juan (ver sección 4.5).

- Efavirenz: La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz 400 mg una vez al día o superiores está contraindicada (ver sección 4.5, para obtener información sobre la administración conjunta de voriconazol y dosis más bajas de efavirenz ver sección 4.4).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Cardiovascular
Se ha asociado prolongación del intervalo QTc con voriconazol. Raramente se han comunicado 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 cardiotóxica, cardiomiopatía, hipocaliemia y medicaciones 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 de la que se conoce 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 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica (ver sección 5.1).

Toxicidad hepática
En los ensayos clínicos se han notificado casos 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- Fototoxicidad

Además, se ha asociado el uso de voriconazol con fototoxicidad, incluidas reacciones tales como efélides, lentigo y queratosis actínica, y pseudoporfiria. Existe un aumento potencial de riesgo de reacciones cutáneas/toxicidad con el uso concomitante de agentes fotosensibilizantes (p. ej. metotrexato, etc.). Se recomienda que todos los pacientes, niños incluidos, eviten la exposición directa 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 (incluido el CCE cutáneo *in situ* o enfermedad de Bowen) en pacientes, algunos de los cuales habían notificado reacciones fototóxicas previas. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe solicitar una consulta multidisciplinar, considerar la interrupción del tratamiento con voriconazol y el uso de agentes antifúngicos alternativos y remitir al paciente a un dermatólogo. Si se continúa el tratamiento con voriconazol, aún así, se debe realizar una evaluación dermatológica de manera sistemática y regular, para permitir la detección y manejo temprano de las lesiones precancerosas. Se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol si se identifican lesiones cutáneas precancerosas o carcinoma de células escamosas (ver más abajo la sección Tratamiento a largo plazo).

- Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), que pueden ser potencialmente mortales o mortales con el uso de voriconazol. Si un paciente presenta una erupción cutánea, se debe controlar estrechamente e interrumpir el tratamiento con voriconazol si las lesiones progresan.

Acontecimientos suprarrenales

Se han notificado casos reversibles de insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben azoles, incluyendo voriconazol. Se ha notificado insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben azoles con o sin la administración concomitante de corticosteroides. En pacientes que reciben azoles sin corticosteroides, la insuficiencia suprarrenal está relacionada con la inhibición directa de la esteroidogénesis por los azoles. En pacientes que toman corticosteroides, la inhibición del CYP3A4 asociado al metabolismo de voriconazol puede conducir a un exceso de corticosteroides e inhibición suprarrenal (ver sección 4.5). También se ha notificado síndrome de Cushing con y sin insuficiencia suprarrenal posterior en pacientes que reciben voriconazol de forma concomitante con corticosteroides.

Los pacientes en tratamiento a largo plazo con voriconazol y corticosteroides (incluidos los corticosteroides inhalados, por ejemplo, budesonida y los corticosteroides intranasales) se deben monitorizar estrechamente para detectar insuficiencia de la corteza suprarrenal tanto durante como cuando se suspende el tratamiento convoriconazol (ver sección 4.5). Se debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si presentan signos y síntomas del síndrome de Cushing o insuficiencia suprarrenal.

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).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se ha notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel (CCE) (incluido el CCE cutáneo *in situ* o enfermedad de Bowen) relacionados con el tratamiento con voriconazol a largo plazo (ver sección 4.8).

En pacientes trasplantados, se han notificado casos de periostitis no infecciosa con niveles elevados de fluoruro y fosfatasa alcalina. Si un paciente desarrolla dolor óseo y existen hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, la interrupción del tratamiento con voriconazol se debe considerar tras la consulta multidisciplinar (ver sección 4.8).

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 (por ejemplo, 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 también 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). Debe monitorizarse 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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).

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

Inhibidores de la tirosin quinasa (sustrato del CYP3A4)
Se espera que la administración concomitante de voriconazol con inhibidores de la tirosin quinasa metabolizados por el CYP3A4 incremente las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la tirosin quinasa y el riesgo de reacciones adversas. Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda una reducción de la dosis del inhibidor de la tirosin quinasa y una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.5).

Rifabutina (inductor potente del CYP450)
Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de la 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 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 oxicodona 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 Cmax y del AUCt 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).

Excipientes

Lactosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Voriconazol es metabolizado por, 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, en particular para las sustancias metabolizadas por el CYP3A4 dado que voriconazol es un inhibidor potente del CYP3A4 aunque el incremento en el AUC es dependiente del sustrato (ver Tabla a continuación).

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 e ivabradina), 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) ordenada por clases terapéuticas. La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

confianza del 90% de la tasa media geométrica, estando dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción bidireccional. AUCt, AUCt y AUC0-8 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.

Medicamento	**Interacción** **Cambios en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante**
Antiácidos		
Cimetidina (400 mg dos veces al día) *[inhibidores no específicos del CYP450 y aumenta el pH gástrico]*	Voriconazol C_{max} ↑ 18% Voriconazol AUCτ ↑ 23%	No es necesario ajustar la dosis.
Omeprazol (40 mg una vez al día)* *[Inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y del CYP3A4]*	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUCτ ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol AUCτ ↑ 41% Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 también pueden ser inhibidos por el voriconazol y pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.	No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol. Al iniciar el tratamiento con voriconazol en pacientes que ya reciben dosis de omeprazol de 40 mg o más, se recomienda reducir a la mitad la dosis de omeprazol.
Ranitidina (150 mg dos veces al día) *[aumenta el pH gástrico]*	Voriconazol C_{max} and AUCτ ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Antiarrítmicos		
Digoxina (0,25 mg una vez al día) *[Sustrato de P-gp]*	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUCτ ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Quinidina *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el aumento de las concentraciones plasmáticas de quinidina puede provocar una prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	**Contraindicado** (ver sección 4.3)
Antibacterianos		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Flucloxacilina [inductora del CYP450]	Se ha informado de una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con flucloxacilina, controle la posible pérdida de eficacia del voriconazol (por ejemplo, mediante la monitorización terapéutica del fármaco); puede ser necesario aumentar la dosis de voriconazol.
Antibióticos macrólidos Azitromicina (500 mg una vez al día) Eritromicina (1 g dos veces al día) *[Inhibidor del CYP3A4]*	Voriconazol Cmax y AUCτ ↔ Voriconazol Cmax y AUCτ ↔ Se desconoce el efecto del voriconazol sobre la eritromicina o la azitromicina.	No es necesario ajustar la dosis.
Rifabutina *[inductor potente del CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (administrado concomitantemente con 350 mg de voriconazol BID)* 300 mg QD (administrado concomitantemente con 400 mg de voriconazol BID)*	 Cmax voriconazol ↓ 69% AUCτ voriconazol ↓ 78% Comparado con 200 mg BID de voriconazol, Cmax voriconazol ↓ 4% AUCτ voriconazol ↓ 32% Cmax rifabutina ↑ 195% AUCτ rifabutina ↑ 331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, Cmax voriconazol ↑ 104% AUCτ voriconazol ↑ 87%	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 pacientes con un peso inferior 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.
Rifampicina (600 mg QD) *[inductor potente del CYP450]*	Cmax voriconazol ↓ 93% AUCτ voriconazol ↓ 96%	**Contraindicado** (ver sección 4.3)
Agentes anticancerígenos		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Glasdegib *[sustrato del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de glasdegib y aumente el riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Si no puede evitarse el uso concomitante, se recomienda la monitorización frecuente del ECG (véase la sección 4.4).
Tretinoína *[sustrato del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones de tretinoína y aumentar el riesgo de reacciones adversas (seudo tumor cerebral, hipercalcemia).	Se recomienda ajustar la dosis de tretinoína durante el tratamiento con voriconazol y tras su interrupción.
Inhibidores de la tirosina quinasa (incluidos, entre otros: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) *[Sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la tirosina quinasa metabolizados por el CYP3A4.	Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda reducir la dosis del inhibidor de la tirosina quinasa y realizar un estrecho seguimiento clínico (ver sección 4.4).
Venetoclax [*sustrato del CYP3A*]	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de venetoclax.	La administración concomitante de voriconazol al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis de venetoclax está **contraindicada** (ver sección 4.3). Se requiere una reducción de la dosis de venetoclax como se indica en la ficha técnica de venetoclax durante la dosis diaria fija; se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de signos de toxicidad.
Alcaloides de la vinca (incluidos, entre otros: vincristina y vinblastina) *[Sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de alcaloides de la vinca y provoque neurotoxicidad.	Se debe considerar la reducción de la dosis de alcaloides de vinca.
Anticoagulantes		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Warfarina (dosis única de 30 mg, coadministrada con 300 mg de voriconazol dos veces al día) *[Sustrato del CYP2C9]* Otras cumarinas orales (incluidas, entre otras: fenprocumón, acenocumarol) *[Sustratos del CYP2C9 y del CYP3A4]*	El aumento máximo del tiempo de protrombina fue aproximadamente el doble. Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de cumarinas, lo que puede provocar un aumento del tiempo de protrombina.	Se recomienda realizar un seguimiento estrecho del tiempo de protrombina u otras pruebas de anticoagulación adecuadas, y ajustar la dosis de anticoagulantes en consecuencia.
Anticonvulsivos		
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (incluidos, entre otros: fenobarbital, mefobarbital) *[potentes inductores del CYP450]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que la carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada reduzcan significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3)
Fenitoína [sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450] 300 mg una vez al día 300 mg una vez al día (administrado conjuntamente con voriconazol 400 mg dos veces al día)*	Voriconazol Cmax ↓ 49 % Voriconazol AUCτ ↓ 69 % Fenitoína Cmax ↑ 67 % Fenitoína AUCτ ↑ 81 % En comparación con voriconazol 200 mg dos veces al día, Voriconazol Cmax ↑ 34 % Voriconazol AUCτ ↑ 39 %	Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles plasmáticos de fenitoína. La fenitoína puede administrarse conjuntamente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg IV dos veces al día o 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) (véase la sección 4.2).
Antidiabéticos		
Sulfonilureas (incluidas, entre otras: tolbutamida, glipizida, gliburida) *[sustratos del CYP2C9]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de sulfonilureas y provoque hipoglucemia.	Se recomienda controlar cuidadosamente la glucosa en sangre. Se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilureas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Antifúngicos		
Fluconazol (200 mg QD) *[inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]*	Cmax voriconazol ↑ 57% AUCτ voriconazol ↑ 79% Cmax fluconazol ND AUCτ 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.
Antihistamínicos		
Astemizol *[Sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede provocar una prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3)
Terfenadina *[Sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el aumento de las concentraciones plasmáticas de terfenadina puede provocar una prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3)
Agentes anti-VIH		
Indinavir (800 mg tres veces al día) *[Inhibidor y sustrato del CYP3A4]*	Indinavir Cmax ↔ Indinavir AUCτ ↔ Voriconazol Cmax ↔ Voriconazol AUCτ ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Ritonavir (inhibidor de la proteasa) *[potente inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4]* Dosis alta (400 mg dos veces al día) Dosis baja (100 mg dos veces al día)*	 Ritonavir Cmax y AUCτ ↔ Voriconazol Cmax ↓ 66 % Voriconazol AUCτ ↓ 82 % Ritonavir Cmax ↓ 25 % Ritonavir AUCτ ↓13 % Voriconazol Cmax ↓ 24 % Voriconazol AUCτ ↓ 39 %	La administración conjunta de voriconazol y dosis altas de ritonavir (400 mg y más dos veces al día) está **contraindicada** (véase la sección 4.3). Debe evitarse la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que una evaluación de los beneficios y riesgos para el paciente justifique el uso de voriconazol.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Otros inhibidores de la proteasa del VIH (incluidos, entre otros: saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* *[sustratos e inhibidores del CYP3A4]*	No se ha estudiado clínicamente. Los estudios in vitro muestran que el voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH y que el metabolismo del voriconazol también puede verse inhibido por los inhibidores de la proteasa del VIH.	Es necesario realizar un seguimiento cuidadoso para detectar cualquier caso de toxicidad del fármaco y/o falta de eficacia, y puede ser necesario ajustar la dosis.
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, (NNRTI)) [inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4]		
Efavirenz 400 mg una vez al día, coadministrado con voriconazol 200 mg dos veces al día*	Efavirenz Cmax ↑ 38 % Efavirenz AUCτ ↑ 44 % Voriconazol Cmax ↓ 61 % Voriconazol AUCτ ↓ 77 %	El uso de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg una vez al día o superiores está **contraindicado** (véase la sección 4.3).
Efavirenz 300 mg una vez al día, coadministrado con voriconazol 400 mg dos veces al día*	En comparación con efavirenz 600 mg una vez al día, Efavirenz Cmax ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17 % En comparación con voriconazol 200 mg dos veces al día, Voriconazol Cmax ↑ 23 % Voriconazol AUCτ ↓ 7 %	El voriconazol puede administrarse conjuntamente con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz se reduce a 300 mg una vez al día. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz (véanse las secciones 4.2 y 4.4).
Otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) (incluidos, entre otros: delavirdina, nevirapina)* *[sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450]*	No se ha estudiado clínicamente. Los estudios *in vitro* muestran que el metabolismo del voriconazol puede verse inhibido por los INNTR y que el voriconazol puede inhibir el metabolismo de los INNTR. Los resultados del efecto del efavirenz sobre el voriconazol sugieren que el metabolismo del voriconazol puede verse inducido por un INNTR.	Es necesario realizar un seguimiento cuidadoso para detectar cualquier caso de toxicidad del fármaco y/o falta de eficacia, y puede ser necesario ajustar la dosis.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Antipsicóticos		
Lurasidona *[sustrato del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de lurasidona.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3)
Pimozida *[Sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede provocar una prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3)
Antivirales		
Letermovir [Inductor del CYP2C9 y CYP2C19]	C_{max} voriconazol ↓ 39% AUC_{0-12} voriconazol ↓ 44% C_{12} voriconazol ↓ 51%	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con letermovir, se debe monitorizar si hay pérdida de eficacia de voriconazol.
Benzodiazepinas		
[Sustratos del CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg IV dosis única)	En un estudio independiente publicado, el AUC0−∞ del midazolam se multiplicó por 3,7.	Se debe considerar la reducción de la dosis de benzodiazepinas.
Midazolam (7,5 mg oral dosis única)	En un estudio independiente publicado, el midazolam Cmax ↑ 3,8 veces El midazolam AUC0−∞ ↑ 10,3 veces	
Otras benzodiazepinas (incluidas, entre otras: triazolam, alprazolam)	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de otras benzodiazepinas que se metabolizan por el CYP3A4 y provoque un efecto sedante prolongado.	
Agentes cardiovasculares		
Ivabradina *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el aumento de las concentraciones plasmáticas de ivabradina puede provocar una prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Potenciadores del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística		
Ivacaftor [Sustrato del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de ivacaftor con riesgo de un incremento de las reacciones adversas.	Se recomienda la reducción de la dosis de ivacaftor.
Derivados del cornezuelo		
Alcaloides del cornezuelo (incluidos, entre otros: ergotamina y dihidroergotamina *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de alcaloides del cornezuelo y provoque ergotismo.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3)
Agentes para la motilidad gastrointestinal		
Cisaprida *[Sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, el aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida puede provocar una prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3)
Hierbas medicinales		
Hierba de San Juan *[inductora del CYP450; inductora de la P-gp]* 300 mg tres veces al día (administrada conjuntamente con voriconazol 400 mg en dosis única)	En un estudio independiente publicado, el AUC0−∞ del voriconazol ↓ 59 %.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3)
Inmunosupresores		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

[sustratos del CYP3A4]		
Ciclosporina (en receptores de trasplante renal estable que reciben tratamiento crónico con ciclosporina)	Cmax ciclosporina ↑ 13% AUCτ ciclosporina ↑ 70%	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. Cuando se suspende voriconazol se deben monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario.
Everolimus *[también sustrato de la P-gP]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus.	
Sirolimus (dosis única de 2 mg)	En un estudio independiente publicado, Sirolimus Cmax ↑ 6,6 veces Sirolimus AUC0−∞ ↑ 11 veces	No se recomienda la administración concomitante de voriconazol y everolimus, ya que se espera que voriconazol incremente significativamente las concentraciones de everolimus (ver sección 4.4). La administración concomitante de voriconazol con sirolimus está **contraindicada** (ver sección 4.3).
Tacrolimus (0.1 mg/kg en dosis única)	Cmax de tacrolimus ↑ 117% AUCt de tacrolimus↑ 221%	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. Cuando se suspende voriconazol, se deben monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus e incrementar la dosis tanto como sea necesario.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Ácido micofenólico (1 g en dosis única) *[sustrato de la UDP-glucuronosiltransferasa]*	Ácido micofenólico Cmax ↔ Ácido micofenólico AUCt ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Agentes hipolipemiantes/inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Estatinas (por ejemplo, lovastatina) *[sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de las estatinas metabolizadas por el CYP3A4 y pueda provocar rabdomiólisis.	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con estatinas metabolizadas por CYP3A4, se debe considerar la reducción de la dosis de la estatina.
Antagonistas selectivos no esteroideos del receptor de mineralocorticoides (MR)		
Finerenona *[Sustratos del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de finerenona.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3)
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)		
[Sustratos del CYP2C9] Ibuprofeno (dosis única de 400 mg) Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	 S-Ibuprofeno Cmax ↑ 20 % S-Ibuprofeno AUC0−∞ ↑ 100 % Diclofenaco Cmax ↑ 114 % Diclofenaco AUC0−∞ ↑ 78 %	Se recomienda realizar un seguimiento frecuente de las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con los AINE. Puede ser necesario reducir la dosis de AINE.
Opioides		
Opiáceos de acción prolongada *[sustratos del CYP3A4]* Oxicodona (dosis única de 10 mg)	 En un estudio independiente, Cmax oxicodona ↑ 1,7 veces AUC0−∞ oxicodona↑ 3,6 veces	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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Metadona (32-100 mg QD) *[sustrato del CYP3A4]*	Cmax R-metadona (activa) ↑ 31% AUCτ R-metadona (activa)↑ 47% Cmax S-metadona ↑ 65% AUCτ S-metadona ↑ 103%	Se recomienda monitorizar frecuentemente las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con metadona, incluida la prolongación del intervalo QTc. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.
Opiáceos de acción corta *[Sustratos del CYP3A4]* Alfentanilo (20 µg/kg en dosis única, con naloxona concomitante) Fentanilo (5 µg/kg en dosis única)	 En un estudio independiente publicado, Área bajo la curva (AUC) del alfentanilo 0-∞ ↑ 6 veces En un estudio independiente publicado, Área bajo la curva (AUC) del fentanilo 0-∞ ↑ 1,34 veces	 Se debe considerar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta similares en estructura al alfentanilo y metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, sufentanilo). Se recomienda una monitorización prolongada y frecuente de la depresión respiratoria y otras reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Antagonistas de los receptores opioides		
Naloxegol *[sustrato del CYP3A4]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3).
Anticonceptivos orales		
Anticonceptivos orales* *[sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19]* Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Cmax etinilestradiol ↑ 36% AUCτ etinilestradiol ↑ 61% Cmax noretisterona ↑ 15% AUCτ noretisterona ↑ 53% Cmax voriconazol ↑ 14% AUCτ voriconazol ↑ 46%	Se recomienda monitorizar las reacciones adversas relacionadas con los anticonceptivos orales, además de los de voriconazol.
Esteroides		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Corticosteroides Prednisolona (dosis única de 60 mg) *[sustrato CYP3A4]*	Cmax prednisolona ↑ 11% AUC0−∞ prednisolona ↑ 34%	No se precisa ajuste de dosis. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con voriconazol y corticosteroides (incluidos los corticosteroides inhalados, por ejemplo, budesonida y los corticosteroides intranasales) se deben monitorizar estrechamente para detectar insuficiencia de la corteza suprarrenal tanto durante como cuando se suspende el tratamiento con voriconazol (ver sección 4.4).
Antagonistas del receptor de vasopresina		
Tolvaptán *[sustrato del CYP3A]*	Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán.	**Contraindicado** (véase la sección 4.3)

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se dispone de información adecuada sobre la utilización de voriconzaol 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 Teva comprimidos recubiertos con película 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 comienzo del tratamiento con Voriconazol Teva comprimidos recubiertos con película.

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 Teva comprimidos recubiertos con película sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Puede producir cambios transitorios y reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinaria mientras presenten estos síntomas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 2.000 sujetos (de ellos, 1.603 pacientes adultos en ensayos clínicos terapéuticos) y 270 adultos adicionales 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 alteraciones de la visión, pirexia, erupción cutánea, vómitos, nauseas, diarrea, dolor de cabeza, 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 categorías de frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000); No conocidas (no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles)

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

Reacciones adversas notificadas en sujetos tratados con voriconazol:

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes ≥ 1/10**	**Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10**	**Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100**	**Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000**	**No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Infecciones e infestaciones		Sinusitis	Colitis pseudomembranosa		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		carcinoma de células escamosas (incluido el CCE cutáneo *in situ* o enfermedad de Bowen)*,**			
Trastornos de la sangre y del		Agranulocitosis[1], pancitopenia,	Insuficiencia de médula ósea,	Coagulación intravascular	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

sistema linfático		trombocitopenia [2], leucopenia, anemia	linfadenopatía, eosinofilia	diseminada	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafilactoide	
Trastornos endocrinos			Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo	Hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema periférico	Hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia			
Trastornos psiquiátricos		Depresión, alucinación, ansiedad, insomnio, agitación, estado confusional			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsión, síncope, temblor, hipertonía[3], parestesia, somnolencia, mareo	Edema en el cerebro, encefalopatía[4]. Trastorno extrapiramidal[5], neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	Encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Trastornos oculares	Alteración visual[6]	Hemorragia retiniana	Trastorno del nervio óptico[7], papiledema[8], crisis oculogira, diplopía, escleritis, blefaritis	Atrofia óptica, opacidad corneal	
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia, vértigo, acúfenos		
Trastornos cardiacos		Arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	Fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, taquicardia	Torsades de pointes, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama, ritmo nodal	

			supraventricular		
Trastornos vasculares		Hipotensión, flebitis	Tromboflebitis, linfangitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad respiratoria [9]	Síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, edema pulmonar			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas	Queilitis, dispepsia, estreñimiento, gingivitis	Peritonitis, pancreatitis, lengua hinchada, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Trastornos hepatobiliares	Prueba anormal de función hepática	Ictericia, ictericia colestática, hepatitis[10]	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Dermatitis exfoliativa, alopecia, erupción maculopapular, prurito, eritema, fototoxicidad**	Síndrome de Stevens-Johnson[8], purpura, uticaria, dermatitis alérgica, erupción papular, erupción macular, eczema	Necrolisis epidérmica tóxica[8], reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[8], angioedema, ,queratosis actínica*, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoriasis, erupción medicamentosa	Lupus eritematoso cutáneo, efélides*, lentigo*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	Artritis, periostitis*,**		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal aguda, hematuria	Necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Dolor torácico, edema de cara[11], astenia, escalofrío	Reacción en el lugar de perfusión, enfermedad de tipo gripal		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Exploraciones complementarias		Creatinina elevada en sangre	Urea elevada en sangre, colesterol elevado en sangre		

*RA identificada después de comercialización.

**La categoría de frecuencia se basa en un estudio observacional que utiliza datos reales de fuentes de datos secundarias en Suecia.

[1] Incluye neutropenia febril y neutropenia.

[2] Incluye púrpira trombocitopénica inmune.

[3] Incluye rigidez de nuca y tetania.

[4] Incluye encefalopatía hipoxico-isquémica y 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 la 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 transitorias 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 electrorretinograma (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 reacciones adversas cutáneas graves (SCARS) durante el tratamiento con voriconazol, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) (poco frecuente), necrolisis tóxica epidérmica (TEN) (raro), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (rara) y eritema multiforme (raro) (ver sección 4.4).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 de las transaminasas > 3 x 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 combinado. 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, 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 infecciones fúngicas invasivas (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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 y tetrazólicos, 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 esteroles 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 2425 ng/ml (rango intercuartil 1193 a 4380 ng/ml) y 3742 ng/ml (rango intercuartil 2027 a 6302 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*, con 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 fármacos 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. marneffei, 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. e *Histoplasma capsulatum,* siendo inhibidas la mayoría de las cepas por concentraciones de voriconazol entre 0,05 y 2 µg/ml.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 (CMIs) 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 CMIs 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 Susceptibilidad a Antimicrobianos (EUCAST).

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad
Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para voriconazol y se enumeran en el siguiente enlace:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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, la terapia se podía cambiar a una formulación oral a dosis de 200 mg cada 12 horas. La duración media de la terapia intravenosa de voriconazol fue de 10 días (rango 2 – 85 días). Tras la terapia intravenosa, la duración media de la terapia 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 fármaco comparador. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior de forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 cinco 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 brazos 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 a las 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 brazos 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 de EOT	*125(50%)*	*62(51%)*
6 semanas después de EOT	*104(42%)*	*55(45%)*
12 semanas después de 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 dos de ellos el resultado fue favorable.

La mayoría de los pacientes que recibían el 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:

Variables del estudio	**Voriconazol N=224**	**Itraconazol N=241**	**Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%**	**Valor de P**
Resultado satisfactorio el día 180*	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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Variables del estudio	**Voriconazol (N=98)**	**Itraconazol (N=109)**	**Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%**
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

Variables del estudio	**Voriconazol (N=125)**	**Itraconazol (N=143)**	**Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%**
IFI intercurrente, día	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

180			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% 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.

Mecanismo de acción

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

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 se traduce en una exposición 2,5 veces mayor (AUCt). 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 del equilibrio estacionario 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 (Cmax) 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 Cmax y el AUCt 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 (AUCt) 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 Cmax y el AUCt 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 Cmax y el AUCt entre los varones pacientes de edad avanzada sanos y las mujeres pacientes de edad avanzada sanas (≥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 Cmax y el AUCt de varones pacientes de edad avanzada sanos (≥ 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 Cmax y el AUCt entre las mujeres ancianas 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, 6mg/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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y de la adulta indicó que la exposición total esperada (AUCt) 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 acomo lo hacen los niños que a la de los adultos. En base al análisis farmacocinético poblacional, los 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 AUCt 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 fármacos 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 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

mecanismos específicos en cada especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros fármacos 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 del comprimido:
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa de sodio
Povidona K25
Almidón pregelatinizado de maiz
Estearato de magnesio

Recubrimiento:
Hipromelosa 5 mPa·s
Glicerol 85%
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters PVC/Alu en envases de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 y 100.
Blisters PVC/Alu en envases de 2x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 98x1 y 100x1.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

50 mg: 79206
200 mg: 79207

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

Noviembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2026

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