

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voriconazol Teva 200 mg polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 200 mg de voriconazol.

Tras la reconstitución, cada ml contiene 10 mg de voriconazol. Una vez reconstituido se requiere otra dilución antes de su administración.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 2500 mg de hidroxipropil betadex.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.
Polvo blanco a blanquecino liofilizado.

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Se recomienda administrar Voriconazol Teva 200 mg polvo para solución para perfusión a una velocidad de perfusión máxima de 3 mg/kg/hora durante 1 a 3 horas.

Voriconazol Teva está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película de 50 mg y 200 mg. Además, están disponibles en el mercado otras formas farmacéuticas de voriconazol, tales como 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

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

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible en función de la respuesta clínica y micológica del paciente. En caso de tratamientos prolongados con voriconazol que superen los 180 días (6 meses) es necesario realizar una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 5.1). Los datos clínicos para establecer la seguridad de la administración intravenosa de hidroxipropil betadex en un tratamiento prolongado son limitados (ver sección 5.2).

Ajuste de dosis (Adultos)

Si un paciente no puede tolerar el tratamiento intravenoso con 4 mg/kg dos veces al día, se reducirá la dosis a 3 mg/kg dos veces al día.

Si la respuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, la dosis de mantenimiento puede incrementarse a 300 mg dos veces al día para la administración oral. Para pacientes con un peso inferior a 40 kg, la dosis oral puede incrementarse a 150 mg dos veces al día.

Si los pacientes son incapaces de tolerar el tratamiento a estas dosis tan elevadas, reducir la dosis oral en pasos de 50 mg hasta la dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día (o 100 mg 2 veces al día para pacientes con peso inferior a 40 kg).

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

Niños (de 2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con bajo peso corporal (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	Vía Oral
Dosis de carga (primeras 24 horas)	9 mg/kg cada 12 horas	No recomendada.
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.

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

Voriconazol debe dosificarse como en los adultos.

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

Si la respuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, la dosis intravenosa debería incrementarse en pasos de 1 mg/kg. Si el paciente es incapaz de tolerar el tratamiento, reducir la dosis en pasos de 1 mg/kg.

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.

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 (6 meses).

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). Los datos clínicos sobre la seguridad de la administración intravenosa de hidroxipropil betadex en un tratamiento prolongado son limitados (ver sección 5.2).

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 rifabutin o fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, 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).

Grupos específicos de pacientes

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), se produce acumulación del excipiente de la forma intravenosa, hidroxipropil betadex. Se deberá administrar voriconazol por vía oral a estos pacientes, a menos que una valoración del riesgo-beneficio en estos pacientes justifique el uso de voriconazol por vía intravenosa. Los niveles de creatinina sérica deberán ser cuidadosamente monitorizados en estos pacientes y, si se incrementaran, se deberá considerar el cambio al tratamiento con voriconazol por vía oral (ver sección 5.2).

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

El excipiente de la forma intravenosa, hidroxipropil betadex, es hemodializado con un aclaramiento de 37,5 ± 24 ml/min.

Insuficiencia hepática

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

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

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

Se ha asociado voriconazol con elevaciones de los valores de las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave si el beneficio es superior al riesgo potencial. Los pacientes con insuficiencia hepática 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.

Los datos clínicos sobre la seguridad de la administración intravenosa de hidroxipropil betadex en la población pediátrica son limitados.

Forma de administración

Voriconazol Teva 200 mg polvo para solución para perfusión precisa ser reconstituido y diluido antes de la administración en perfusión intravenosa (ver la sección 6.6). No se debe administrar en forma de inyección intravenosa rápida.

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 normales de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg o superiores 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 contraindicada (ver sección 4.5, para obtener información sobre la administración conjunta con dosis más bajas de ritonavir ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

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

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento con la formulación intravenosa no debe ser superior a 6 meses (ver sección 5.3).

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 cardiotoxica, cardiomiopatía, hipopotasemia 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 QT del tratamiento con voriconazol a dosis únicas hasta 4 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).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión, predominantemente enrojecimiento y náuseas, se han notificado durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol. Dependiendo de la gravedad de los síntomas, se debe considerar detener el tratamiento (ver sección 4.8).

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

- 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 del 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 (incluyendo 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 con voriconazol (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).

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel (CCE) (incluyendo 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 papiloedema (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.

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 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 justifique el uso de voriconazol (ver secciones 4.5 y 4.3).

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

Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4)

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

Excipientes

Ciclodextrina (Hidroxiopropil betadex)

El polvo para solución para perfusión contiene ciclodextrinas (2500 mg de ciclodextrinas en cada vial, lo que equivale a 125 mg / ml cuando se reconstituye en 20 ml) que pueden influir en las propiedades (como la toxicidad) del principio activo y otros medicamentos. Los aspectos de seguridad de las ciclodextrinas se han considerado durante el desarrollo y la evaluación de la seguridad del medicamento.

No hay suficiente información sobre los efectos de las ciclodextrinas en niños < 2 años. Por tanto, se evaluará caso por caso el riesgo/beneficio para el paciente.

En niños menores de 2 años, la función glomerular inferior puede proteger contra la toxicidad renal, pero puede conducir a niveles más altos de ciclodextrinas en sangre.

Dado que las ciclodextrinas se excretan por vía renal, en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave se puede producir una acumulación de ciclodextrinas (ver sección 4.2).

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 QT. 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 confianza del 90% de la tasa media geométrica, estando dentro (\leftrightarrow), por debajo (\downarrow) o por encima (\uparrow) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción bidireccional. AUC τ , AUC t y AUC $0-\infty$ representa el área bajo la curva sobre un intervalo de dosis, desde tiempo cero hasta el tiempo con medida detectable, y de tiempo cero hasta el infinito, respectivamente.

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Antiácidos		
Cimetidina (400 mg dos veces al día) [<i>inhibidores no específicos del CYP450 y aumenta el pH gástrico</i>]	Voriconazol C _{max} ↑ 18% Voriconazol AUC _τ ↑ 23%	No es necesario ajustar la dosis.
Omeprazol (40 mg una vez al día)* [<i>Inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y del CYP3A4</i>]	Omeprazol C _{max} ↑ 116% Omeprazol AUC _τ ↑ 280% Voriconazol C _{max} ↑ 15% Voriconazol AUC _τ ↑ 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) [<i>aumenta el pH gástrico</i>]	Voriconazol C _{max} and AUC _τ ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Antiarrítmicos		
Digoxina (0,25 mg una vez al día) [<i>Sustrato de P-gp</i>]	Digoxin C _{max} ↔ Digoxin AUC _τ ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Quinidina [<i>sustratos del CYP3A4</i>]	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		
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.

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Antibióticos macrólidos Azitromicina (500 mg una vez al día) Eritromicina (1 g dos veces al día) <i>[Inhibidor del CYP3A4]</i>	Voriconazol C _{max} y AUC _τ ↔ Voriconazol C _{max} y AUC _τ ↔ Se desconoce el efecto del voriconazol sobre la eritromicina o la azitromicina.	No es necesario ajustar la dosis.
Rifabutin <i>[inductor potente del CYP450]</i> 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)*	C _{max} voriconazol ↓ 69% AUC _τ voriconazol ↓ 78% Comparado con 200 mg BID de voriconazol, C _{max} voriconazol ↓ 4% AUC _τ voriconazol ↓ 32% C _{max} rifabutin ↑ 195% AUC _τ rifabutin ↑ 331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C _{max} voriconazol ↑ 104% AUC _τ voriconazol ↑ 87%	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y rifabutin, 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 mg 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 rifabutin (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutin concomitantemente con voriconazol.
Rifampicina (600 mg QD) <i>[inductor potente del CYP450]</i>	C _{max} voriconazol ↓ 93% AUC _τ voriconazol ↓ 96%	Contraindicado (ver sección 4.3)
Agentes anticancerígenos		
Glasdegib <i>[sustrato del CYP3A4]</i>	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 <i>[sustrato del CYP3A4]</i>	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.

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Inhibidores de la tirosina quinasa (incluidos, entre otros: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[Sustratos del CYP3A4]</i>	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 <i>[sustrato del CYP3A]</i>	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) <i>[Sustratos del CYP3A4]</i>	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		
Warfarina (dosis única de 30 mg, coadministrada con 300 mg de voriconazol dos veces al día) <i>[Sustrato del CYP2C9]</i> Otras cumarinas orales (incluidas, entre otras: fenprocumón, acenocumarol) <i>[Sustratos del CYP2C9 y del CYP3A4]</i>	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) <i>[potentes inductores del CYP450]</i>	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)

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
<p>Fenitoína [sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450]</p> <p>300 mg una vez al día</p> <p>300 mg una vez al día (administrado conjuntamente con voriconazol 400 mg dos veces al día)*</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 49 % Voriconazol AUC_τ ↓ 69 %</p> <p>Fenitoína C_{max} ↑ 67 % Fenitoína AUC_τ ↑ 81 %</p> <p>En comparación con voriconazol 200 mg dos veces al día, Voriconazol C_{max} ↑ 34 % Voriconazol AUC_τ ↑ 39 %</p>	<p>Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína, a menos que los beneficios superen los riesgos.</p> <p>Se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles plasmáticos de fenitoína.</p> <p>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).</p>
Antidiabéticos		
<p>Sulfonilureas (incluidas, entre otras: tolbutamida, glipizida, gliburida) [sustratos del CYP2C9]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de sulfonilureas y provoque hipoglucemia.</p>	<p>Se recomienda controlar cuidadosamente la glucosa en sangre. Se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilureas.</p>
Antifúngicos		
<p>Fluconazol (200 mg QD) [inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]</p>	<p>C_{max} voriconazol ↑ 57% AUC_τ voriconazol ↑ 79% C_{max} fluconazol ND AUC_τ fluconazol ND</p>	<p>No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.</p>
Antihistamínicos		
<p>Astemizol [Sustratos del CYP3A4]</p>	<p>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.</p>	<p>Contraindicado (véase la sección 4.3)</p>

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
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 C _{max} ↔ Indinavir AUC _τ ↔ Voriconazol C _{max} ↔ Voriconazol AUC _τ ↔	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 C _{max} y AUC _τ ↔ Voriconazol C _{max} ↓ 66 % Voriconazol AUC _τ ↓ 82 % Ritonavir C _{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC _τ ↓ 13 % Voriconazol C _{max} ↓ 24 % Voriconazol AUC _τ ↓ 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.
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.

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
<p>Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, (NNRTI)) [inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4]</p> <p>Efavirenz 400 mg una vez al día, coadministrado con voriconazol 200 mg dos veces al día*</p> <p>Efavirenz 300 mg una vez al día, coadministrado con voriconazol 400 mg dos veces al día*</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_τ ↑ 44 % Voriconazol C_{max} ↓ 61 % Voriconazol AUC_τ ↓ 77 %</p> <p>En comparación con efavirenz 600 mg una vez al día, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_τ ↑ 17 %</p> <p>En comparación con voriconazol 200 mg dos veces al día, Voriconazol C_{max} ↑ 23 % Voriconazol AUC_τ ↓ 7 %</p>	<p>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).</p> <p>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).</p>
<p>Otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) (incluidos, entre otros: delavirdina, nevirapina)* [sustratos del CYP3A4, inhibidores o inductores del CYP450]</p>	<p>No se ha estudiado clínicamente. Los estudios <i>in vitro</i> 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.</p>	<p>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.</p>
Antipsicóticos		
<p>Lurasidona [sustrato del CYP3A4]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de lurasidona.</p>	<p>Contraindicado (véase la sección 4.3)</p>

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
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]	Cmax voriconazol ↓ 39% AUC0-12 voriconazol ↓ 44% C12 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) Midazolam (7,5 mg oral dosis única) Otras benzodiazepinas (incluidas, entre otras: triazolam, alprazolam)	En un estudio independiente publicado, el AUC0-∞ del midazolam se multiplicó por 3,7. En un estudio independiente publicado, el midazolam Cmax ↑ 3,8 veces El midazolam AUC0-∞ ↑ 10,3 veces 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.	Se debe considerar la reducción de la dosis de benzodiazepinas.
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)
Potenciadores del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística		

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
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 [<i>sustratos del CYP3A4</i>])	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 [<i>Sustratos del CYP3A4</i>]	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 [<i>inductora del CYP450; inductora de la P-gp</i>] 300 mg tres veces al día (administrada conjuntamente con voriconazol 400 mg en dosis única)	En un estudio independiente publicado, el AUC _{0-∞} del voriconazol ↓ 59 %.	Contraindicado (véase la sección 4.3)
Inmunosupresores		

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
<p><i>[sustratos del CYP3A4]</i></p> <p>Ciclosporina (en receptores de trasplante renal estable que reciben tratamiento crónico con ciclosporina)</p> <p>Everolimus <i>[también sustrato de la P-gP]</i></p> <p>Sirolimus (dosis única de 2 mg)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg en dosis única)</p>	<p>C_{max} ciclosporina ↑ 13% AUC_τ ciclosporina ↑ 70%</p> <p>Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus.</p> <p>En un estudio independiente publicado, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 veces Sirolimus AUC_{0-∞} ↑ 11 veces</p> <p>C_{max} de tacrolimus ↑ 117% AUC_t de tacrolimus ↑ 221%</p>	<p>Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con ciclosporina se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina. Se han asociado niveles elevados de ciclosporina con nefrotoxicidad. <u>Cuando se suspende voriconazol se deben monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario.</u></p> <p>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).</p> <p>La administración concomitante de voriconazol con sirolimus está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. <u>Cuando se suspende voriconazol, se deben monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus e incrementar la dosis tanto como sea necesario.</u></p>

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Ácido micofenólico (1 g en dosis única) <i>[sustrato de la UDP-glucuronosiltransferasa]</i>	Ácido micofenólico C _{max} ↔ Ácido micofenólico AUC _t ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Agentes hipolipemiantes/inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Estatinas (por ejemplo, lovastatina) <i>[sustratos del CYP3A4]</i>	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 <i>[Sustratos del CYP3A4]</i>	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)		
<i>[Sustratos del CYP2C9]</i> Ibuprofeno (dosis única de 400 mg) Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	S-Ibuprofeno C _{max} ↑ 20 % S-Ibuprofeno AUC _{0-∞} ↑ 100 % Diclofenaco C _{max} ↑ 114 % Diclofenaco AUC _{0-∞} ↑ 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 <i>[sustratos del CYP3A4]</i> Oxicodona (dosis única de 10 mg)	En un estudio independiente, C _{max} oxicodona ↑ 1,7 veces AUC _{0-∞} 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.

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Metadona (32-100 mg QD) <i>[sustrato del CYP3A4]</i>	C _{max} R-metadona (activa) ↑ 31% AUC _τ R-metadona (activa) ↑ 47% C _{max} S-metadona ↑ 65% AUC _τ 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.
<p>Opiáceos de acción corta <i>[Sustratos del CYP3A4]</i></p> <p>Alfentanilo (20 µg/kg en dosis única, con naloxona concomitante)</p> <p>Fentanilo (5 µg/kg en dosis única)</p>	<p>En un estudio independiente publicado, Área bajo la curva (AUC) del alfentanilo 0-∞ ↑ 6 veces</p> <p>En un estudio independiente publicado, Área bajo la curva (AUC) del fentanilo 0-∞ ↑ 1,34 veces</p>	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 <i>[sustrato del CYP3A4]</i>	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		
<p>Anticonceptivos orales* <i>[sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19]</i></p> <p>Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)</p>	<p>C_{max} etinilestradiol ↑ 36% AUC_τ etinilestradiol ↑ 61% C_{max} noretisterona ↑ 15% AUC_τ noretisterona ↑ 53% C_{max} voriconazol ↑ 14% AUC_τ voriconazol ↑ 46%</p>	Se recomienda monitorizar las reacciones adversas relacionadas con los anticonceptivos orales, además de los de voriconazol.
Esteroides		

Medicamento	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Corticosteroides Prednisolona (dosis única de 60 mg) <i>[sustrato CYP3A4]</i>	C_{max} prednisolona ↑ 11% $AUC_{0-\infty}$ 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 <i>[sustrato del CYP3A]</i>	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 voriconazol en mujeres embarazadas.

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

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

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de voriconazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Puede producir cambios transitorios y reversibles 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.

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 (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, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico, prueba anormal de función hepática, dificultad respiratoria y dolor abdominal.

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

Listado tabulado de reacciones adversas

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

Las categorías de frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de 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 $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Sinusitis	Colitis pseudomembrano		

			sa		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Carcinoma de células escamosas (incluido el CCE cutáneo <i>in situ</i> o enfermedad de Bowen)*,**			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Agranulocitosis ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia	Insuficiencia de médula ósea, linfadenopatía, eosinofilia	Coagulación intravascular 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, hipertensión 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			Hipoacusia, vértigo, acúfenos		

laberinto					
Trastornos cardiacos		Arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	Fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, taquicardia supraventricular	Torsades de pointes, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama, ritmo nodal	
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, urticaria, 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		Dolor de	Artritis,		

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		espalda	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		
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 púrpura 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 electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante los 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.

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

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) durante el tratamiento con voriconazol, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) (poco frecuente), necrólisis tóxica epidérmica (TEN) (raro) 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 si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad como efélides, lentigo y queratosis actínica, especialmente durante tratamientos prolongados (ver sección 4.4).

Ha habido notificaciones de carcinoma de células escamosas en la piel (incluyendo CCE cutáneo in situ, o enfermedad de Bowen) 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 transaminasas $> 3 \times$ 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 con 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, hepatitis y fallo hepático letales (ver sección 4.4).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Durante la perfusión de la presentación intravenosa de voriconazol en individuos sanos, han tenido lugar reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, desmayo, náuseas, prurito y erupción. Los síntomas aparecían inmediatamente tras el inicio de la perfusión (ver sección 4.4).

Profilaxis

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

Población pediátrica

Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 288 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad (169) y de 12 a <18 años de edad (119) que recibieron voriconazol para uso profiláctico (183) y uso terapéutico

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema 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 pacientes pediátricos, que recibieron una dosis de voriconazol por vía intravenosa hasta cinco veces mayor que la recomendada. Se notificó una única reacción adversa de fotofobia, de 10 minutos de duración.

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min. El excipiente intravenoso, hidroxipropil betadex, es hemodializado con un aclaramiento de $37,5 \pm 24$ ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar voriconazol y hidroxipropil betadex 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 esteroides se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de voriconazol. Voriconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que para los sistemas enzimáticos del citocromo P-450 de varios mamíferos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En 10 ensayos terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima en cada sujeto en los ensayos fue de 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 de profilaxis no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima de voriconazol y la eficacia.

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

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

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

Puntos de corte

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

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

Sin embargo, la actividad *in vitro* de voriconazol frente a especies de *Candida* no es uniforme.

Específicamente, para *C. glabrata*, las CMI 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.

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%)
2semanas después de EOT	125(50%)	62(51%)
6semanas después de EOT	104(42%)	55(45%)
12semanas 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 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
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 %
Avance del IFI, día 180	2 (1.6 %)	3 (2.1 %)	-0.5% (-3.7 %, 2.7 %) **
Resultado satisfactorio el día 180*	70 (56.0 %)	53 (37.1 %)	20.1% (8.5 %, 31.7 %)***

* Variable principal del estudio

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

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

La profilaxis secundaria de IFI - eficacia en receptores de TCMH con IFI probada o probable previa

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

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

Duración del tratamiento

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

Población pediátrica

Cincuenta y tres pacientes pediátricos de 2 a <18 años de edad fueron tratados con voriconazol en dos ensayos clínicos prospectivos, abiertos, no comparativos, multicéntricos. En uno de los estudios se incluyó a 31 pacientes con aspergilosis invasiva (AI) posible, probada o probable., 14 de los cuales tenían AI probada o probable y fueron incluidos en los análisis de la eficacia por intención de tratar. El segundo

estudio incluyó a 22 pacientes con candidiasis invasiva, como candidemia (CIC) y candidiasis esofágica (CE) que precisó tratamiento primario o de rescate, 17 de los cuales fueron incluidos en los análisis de la eficacia por intención de tratar. En los pacientes con AI las tasas generales de respuesta global a las 6 semanas fueron del 64,3% (9/14), la tasa de respuesta global fue del 40% (2/5) en los pacientes de 2 a <12 años de edad y del 77,8% (7/9) en los pacientes de 12 a <18 años de edad. En los pacientes con CIC la tasa de respuesta global en el momento del EOT fue del 85,7% (6/7) y en los pacientes con CE la tasa de respuesta global en el momento del EOT fue del 70% (7/10). La tasa general de respuesta (CIC y CE combinadas) fue del 88,9% (8/9) en los pacientes de 2 a < 12 años de edad y del 62,5% (5/8) en los pacientes de 12 a <18 años de edad.

Ensayo clínico acerca del efecto sobre el intervalo QTc

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

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

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

La seguridad a largo plazo de hidroxipropil betadex en humanos es limitada a 21 días (250mg/kg/día).

Absorción

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

Distribución

Se calcula que el volumen de distribución de voriconazol en el equilibrio estacionario es de 4,6 l/kg, lo que indica una extensa distribución en los tejidos. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%.

Muestras de líquido cefalorraquídeo de 8 pacientes incluidos en un programa de uso compasivo mostraron concentraciones detectables de voriconazol en todos ellos.

Biotransformación

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

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

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

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

Eliminación

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

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

Sexo

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

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

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

Las exposiciones de voriconazol en la mayoría de los pacientes adolescentes fueron comparables a la de los adultos en tratamiento con los mismos regímenes posológicos. Sin embargo, se observó una menor exposición en algunos adolescentes jóvenes con bajo peso corporal en comparación con los adultos. Es probable que estos sujetos pudieran metabolizar voriconazol de forma más parecida a como lo hacen los niños que a la de los adultos. En base al análisis farmacocinético poblacional, los 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. Para las recomendaciones de posología y monitorización, ver secciones 4.2 y 4.4.

En pacientes con función renal normal, el perfil farmacocinético de hidroxipropil betadex, un excipiente de Voriconazol 200 mg polvo para solución para perfusión, tiene una vida media corta de 1 a 2 horas, y demuestra que no hay acumulación tras dosis diarias sucesivas. En sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave, la mayoría de una dosis de 8 g de hidroxipropil betadex (> 85%) se elimina en la orina. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, los valores de la vida media incrementaron respecto a los valores normales en aproximadamente de dos, cuatro y seis veces, respectivamente. En estos pacientes, las perfusiones sucesivas pueden dar lugar a una acumulación de hidroxipropil betadex hasta que se alcanza el estado de equilibrio. Hidroxipropil betadex se elimina mediante hemodiálisis, con un aclaramiento de $37,5 \pm 24$ ml/min.

Insuficiencia hepática

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

En un estudio con dosis múltiples administradas por vía oral, el AUC_t 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 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

Hidroxipropil betadex
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

6.2. Incompatibilidades

No debe perfundirse voriconazol por la misma vía o cánula simultáneamente con otros medicamentos de administración intravenosa. La bolsa debe revisarse para asegurar que la perfusión se haya completado. Cuando la perfusión de voriconazol se haya completado, la vía o cánula puede usarse para la administración de otros medicamentos intravenosos.

Hemoderivados y perfusión a corto plazo de soluciones concentradas de electrolitos:

Antes del inicio del tratamiento con voriconazol se deberán corregir las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver secciones 4.2 y 4.4). No debe administrarse voriconazol simultáneamente con ningún hemoderivado ni con una perfusión a corto plazo de soluciones concentradas de electrolitos, incluso aunque las dos perfusiones se realicen por vías/cánulas separadas.

Nutrición parenteral total:

La Nutrición Parenteral Total (NPT) no necesita interrumpirse cuando se prescribe con voriconazol, pero debe perfundirse en una vía o cánula separada. Si la NPT se perfunde a través de un catéter multilumen, necesita administrarse utilizando un puerto diferente al utilizado para voriconazol. Voriconazol no debe ser diluido en soluciones de perfusión de bicarbonato de sodio al 4,2%.

La compatibilidad con otras concentraciones es desconocida.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación hasta su utilización, son responsabilidad del usuario, que debe mantenerlo a 2-8 °C (en nevera) durante un periodo máximo de 24 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 25 °C.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de 25 ml de vidrio transparente de Tipo I con tapón de goma de clorobutilo y cápsula transparente de aluminio con disco rosa de polipropileno.

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 las normativas locales.

El polvo se reconstituye con 19 ml de agua para preparaciones inyectables o con 19 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente que contiene 10 mg/ml de voriconazol. Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para asegurar la dispensación de la cantidad exacta (19,0 ml) de agua para preparaciones inyectables o de cloruro de sodio para perfusión (9mg/ml [0,9%]). Esta especialidad es para un único uso y cualquier resto de solución no utilizada debe ser desechada. Deberán utilizarse únicamente soluciones transparentes o casi transparentes y sin partículas.

Para la administración, se añade el volumen requerido del concentrado reconstituido a una solución de perfusión compatible (ver más adelante) para obtener una solución final de voriconazol que contenga entre 0,5 a 5 mg/ml.

Volúmenes requeridos de voriconazol concentrado 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volumen de voriconazol concentrado (10 mg/ml) requerido para:				
	Dosis de 3 mg/kg (número de viales)	Dosis de 4 mg/kg (número de viales)	Dosis de 6 mg/kg (número de viales)	Dosis de 8 mg/kg (número de viales)	Dosis de 9 mg/kg (número de viales)
10	-	4,0 ml(1)	-	8,0 ml(1)	9,0 ml(1)
15	-	6,0 ml(1)	-	12,0 ml(1)	13,5 ml(1)
20	-	8,0 ml(1)	-	16,0 ml(1)	18,0 ml(1)
25	-	10,0 ml(1)	-	20,0 ml(1)	22,5 ml(2)
30	9,0 ml(1)	12,0 ml(1)	18,0 ml(1)	24,0 ml(2)	27,0 ml(2)
35	10,5 ml(1)	14,0 ml(1)	21,0 ml(2)	28,0 ml(2)	31,5 ml(2)
40	12,0 ml(1)	16,0 ml(1)	24,0 ml(2)	32,0 ml(2)	36,0 ml(2)
45	13,5 ml(1)	18,0 ml(1)	27,0 ml(2)	36,0 ml(2)	40,5 ml(3)
50	15,0 ml(1)	20,0 ml(1)	30,0 ml(2)	40,0 ml(2)	45,0 ml(3)
55	16,5 ml(1)	22,0 ml(2)	33,0 ml(2)	44,0 ml(3)	49,5 ml(3)
60	18,0 ml(1)	24,0 ml(2)	36,0 ml(2)	48,0 ml(3)	54,0 ml(3)
65	19,5 ml(1)	26,0 ml(2)	39,0 ml(2)	52,0 ml(3)	58,5 ml(3)
70	21,0 ml(2)	28,0 ml(2)	42,0 ml(3)	-	-
75	22,5 ml(2)	30,0 ml(2)	45,0 ml(3)	-	-
80	24,0 ml(2)	32,0 ml(2)	48,0 ml(3)	-	-
85	25,5 ml(2)	34,0 ml(2)	51,0 ml(3)	-	-
90	27,0 ml(2)	36,0 ml(2)	54,0 ml(3)	-	-
95	28,5 ml(2)	38,0 ml(2)	57,0 ml(3)	-	-
100	30,0 ml(2)	40,0 ml(2)	60,0 ml(3)	-	-

La solución concentrada reconstituida puede diluirse con:

Solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)

Perfusión intravenosa de lactato de sodio compuesto

Suero con glucosa al 5% y solución de Ringer lactato para perfusión intravenosa

Suero con glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0,45% para perfusión intravenosa
Suero con glucosa al 5% para perfusión intravenosa
Suero con glucosa al 5% en 20 mEq de cloruro de potasio para perfusión intravenosa
Suero con cloruro de sodio al 0,45% para perfusión intravenosa
Suero con glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% para perfusión intravenosa

Se desconoce la compatibilidad de voriconazol con otros diluyentes distintos a los descritos anteriormente o en la sección 6.2.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,
Alcobendas, 28108 Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80047

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

Julio 2015

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/>).