

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voriconazol Xellia 200 mg polvo para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 200 mg de voriconazol.

Después de la reconstitución, cada mililitro contiene 10 mg de voriconazol. Después de la reconstitución, debe ser diluido antes de su administración.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

El voriconazol es un medicamento antifúngico triazólico de amplio espectro, indicado en adultos y niños de 2 años de edad o mayores en los siguientes casos:

- Tratamiento de la aspergilosis invasiva.
- Tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos.
- Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluidas las causadas por *C. krusei*) resistentes al fluconazol.
- Tratamiento de infecciones fúngicas graves causadas por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.

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

Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplante alogénico 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 como la hipopotasemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia (ver sección 4.4).

Se recomienda administrar Voriconazol Xellia a una velocidad de perfusión máxima de 3 mg/kg/hora durante 1 a 3 horas.

Otras marcas comercializan el voriconazol en forma de comprimido recubierto con película de 50 mg y 200 mg y polvo para suspensión oral de 40 mg/ml.

##### Tratamiento

### *Adultos*

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

En la siguiente tabla 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*
<b>Dosis de carga (primeras 24 horas)</b>	6 mg/kg cada 12 horas	400 mg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas
<b>Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas)</b>	4 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

\* 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 del hidroxipropilbetadex administrado por vía intravenosa en un tratamiento de larga duración son limitados (ver sección 5.2).

### Ajuste de la 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 aumentarse 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 el paciente es incapaz de tolerar el tratamiento con estas dosis elevadas, reducir la dosis oral en fracciones de 50 mg hasta la dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día (o 100 mg dos veces al día para pacientes con peso inferior a 40 kg) como dosis de mantenimiento.

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

### *Niños (de 2 a < 12 años) y adolescentes con bajo peso corporal (de 12 a 14 años y < 50 kg)*

El voriconazol debe dosificarse como en los niños, ya que en dichos adolescentes jóvenes el metabolismo de voriconazol es más similar a la de los niños que al de adultos.

La pauta posológica recomendada es la siguiente:

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

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

Se recomienda iniciar el tratamiento con el régimen intravenoso; sólo 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 aproximadamente 2 veces superior que una dosis oral de 9 mg/kg.

*Adolescentes (de 12 a 14 años con un peso corporal  $\geq 50$  kg; de 15 a 17 años con independencia del peso corporal)*

El voriconazol debe dosificarse como en los adultos.

*Ajuste de 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 al tratamiento, reduzca la dosis intravenosa en fracciones de 1 mg/kg.

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

#### Profilaxis en adultos y niños

La profilaxis se debe iniciar el día del trasplante y puede durar hasta 100 días. La profilaxis debe ser lo más breve posible en función del riesgo de presentar infección fúngica invasiva (IFI), determinada por neutropenia o inmunosupresión. Únicamente puede prolongarse hasta un máximo de 180 días tras el trasplante en caso de producirse inmunosupresión persistente o enfermedad del 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 ensayos clínicos la seguridad y la eficacia del uso de voriconazol durante un periodo superior a 180 días.

El uso profiláctico de voriconazol 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 para establecer la seguridad del hidroxipropilbetadex administrado por vía intravenosa en un tratamiento de larga duración son limitados (ver sección 5.2).

Las siguientes instrucciones se aplican tanto al tratamiento como a la profilaxis

### *Ajuste de dosis*

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

### *Ajustes de dosis en caso de administración concomitante*

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

### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario un 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 la acumulación del excipiente de la forma intravenosa, hidroxipropilbetadex. 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). No se recomienda el uso en pacientes que no estén sometidos a hemodiálisis.

El 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 intravenoso, hidroxipropilbetadex, es hemodializado con un aclaramiento de  $37,5 \pm 24$  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).

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

Existe información limitada sobre la seguridad de voriconazol en pacientes con pruebas de función hepática anormales (aspartato transaminasa [AST], alanina transaminasa [ALT], fosfatasa alcalina [FA] o bilirrubina total > 5 veces el límite superior de la normalidad).

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

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del voriconazol en niños menores de 2 años. 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 para establecer la seguridad del hidroxipropilbetadex (HPBCD) administrado por vía intravenosa a la población pediátrica son limitados.

### Forma de administración

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

## **4.3. Contraindicaciones**

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

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

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

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

La administración concomitante con dosis altas de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día) porque con dichas dosis ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos (ver sección 4.5; para dosis inferiores, ver sección 4.4).

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

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

La administración concomitante con Hierba de San Juan o hipérico (ver sección 4.5).

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Hipersensibilidad

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

### 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 QT corregido con voriconazol. Raramente se han comunicado casos de *torsades de pointes* en pacientes tratados con voriconazol que presentaban factores de riesgo, como antecedentes de tratamiento con quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, hipocaliemia y medicaciones concomitantes que pueden haber contribuido a la aparición de dichos casos.

El voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas, como:

- Prolongación del intervalo QT corregido congénita o adquirida
- Cardiomiopatía, en particular con insuficiencia cardíaca asociada
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas
- Medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT corregido. Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deben monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas tales como la hipopotasemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia (ver sección 4.2). Se ha realizado un ensayo en voluntarios sanos, en el que examinó el efecto sobre el intervalo QT corregido 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 la sección 5.1).

### Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han observado reacciones relacionadas con la perfusión, predominantemente enrojecimiento y náuseas, durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol. En función de la gravedad de los síntomas, debe considerarse la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Toxicidad hepática: En los ensayos clínicos se han notificado casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (como hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante [causante incluso de muerte]). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Se han notificado reacciones hepáticas transitorias, como hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La insuficiencia hepática, por lo general, era reversible tras la suspensión del tratamiento (ver sección 4.8).

### Monitorización de la función hepática

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes tratados con voriconazol por si se produjera toxicidad hepática. El control clínico deberá incluir una evaluación analítica de la función hepática (en concreto, de AST y ALT) al inicio del tratamiento con voriconazol y una vez a la semana como mínimo durante el primer mes de tratamiento. El tratamiento debe 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 una vez al mes si no se producen 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 en niños y adultos.

### Reacciones adversas visuales

Se han notificado casos de reacciones adversas visuales de carácter prolongado, que incluyen visión borrosa, neuritis óptica y papiledema (ver sección 4.8).

### Reacciones adversas renales

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes graves en tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes tratados con voriconazol estén recibiendo al mismo tiempo otros medicamentos nefrotóxicos y presenten patologías concurrentes que puedan ocasionar insuficiencia renal (ver sección 4.8).

### Monitorización de la función renal

Es necesario monitorizar a los pacientes por si se produjese una insuficiencia renal, lo que debe incluir evaluaciones analíticas, especialmente de creatinina sérica.

### Monitorización de la función pancreática

Debe monitorizarse cuidadosamente la función pancreática durante el tratamiento con voriconazol en los pacientes, especialmente niños, que presenten factores de riesgo de pancreatitis aguda (por ejemplo, quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas [TCMH]) deben someterse a vigilancia estricta durante el tratamiento con voriconazol. En esta situación clínica, puede considerarse la monitorización de la lipasa sérica o de la amilasa.

### Reacciones adversas dermatológicas

Con el uso de voriconazol, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y *reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (RFESS)*, que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Si un paciente presenta una erupción cutánea, se debe controlar cuidadosamente y se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol si las lesiones progresan.

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

### Tratamiento a largo plazo

La exposición prolongada (terapéutica o profiláctica) superior a 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo y, por lo tanto, los médicos deben considerar la necesidad de limitar dicha exposición al voriconazol (ver secciones 4.2 y 5.1). Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos graves en relación con el tratamiento de larga duración con voriconazol:

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel en pacientes, algunos de los cuales habían notificado además reacciones fototóxicas previas. Si se producen reacciones fototóxicas, debe solicitar una consulta multidisciplinar al paciente, que debe ser remitido a un dermatólogo. En estos casos, cabrá considerar la interrupción del tratamiento con voriconazol y el uso de agentes antifúngicos alternativos. Debe realizarse una evaluación dermatológica de forma sistemática y periódica si se continúa el tratamiento con voriconazol a pesar de la aparición de lesiones relacionadas con fototoxicidad, para permitir la detección y el manejo temprano de las lesiones precancerosas. Se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol si se detectan lesiones cutáneas precancerosas o carcinoma de células escamosas.

Se han notificado casos de periostitis no infecciosa con niveles elevados de fluoruro y

fosfatasa alcalina en pacientes sometidos a trasplante. Si el paciente desarrolla dolor óseo y existen hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, se debe considerar la interrupción del tratamiento con voriconazol tras obtener asesoramiento multidisciplinar.

#### 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 acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (hepatotoxicidad, reacciones cutáneas graves como fototoxicidad y carcinoma de células escamosas, trastornos visuales graves o prolongados y periostitis), deben considerarse la interrupción del tratamiento con voriconazol y el uso de agentes antifúngicos alternativos.

#### Fenitoína (sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450)

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

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

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

#### Rifabutina (inductor potente del CYP450)

Se recomienda la monitorización estricta del hemograma completo y las reacciones adversas de la rifabutina (por ejemplo, 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 posible riesgo (ver sección 4.5).

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

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

#### Everolimus (sustrato del CYP3A4; sustrato de la gp-P)

No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus, ya que se espera que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus. En la actualidad, no hay suficientes datos que permitan hacer recomendaciones de dosis en esta situación (ver sección 4.5).

#### Metadona (sustrato del CYP3A4)

Se recomienda una monitorización frecuente de las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con la metadona, como la prolongación del intervalo QT corregido, ya que tras su administración simultánea con voriconazol los niveles de metadona aumentan. Puede ser necesaria una reducción de la



dosis de metadona (ver sección 4.5).

#### Opiáceos de acción corta (sustrato del CYP3A4)

Se debe valorar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta, de estructura similar al alfentanilo y metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, sufentanilo), cuando se administran con voriconazol (ver sección 4.5). Dado que la semivida de eliminación de alfentanilo se cuadruplica cuando éste se administra conjuntamente con voriconazol y, según un estudio independiente publicado, el uso simultáneo de voriconazol con fentanilo produjo un aumento de los valores medios del  $AUC_{0-\infty}$  del fentanilo, puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos (incluido un periodo más largo de monitorización respiratoria).

#### Opiáceos de acción prolongada (sustrato del CYP3A4)

Cabe considerar la reducción de la dosis de oxycodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, hidrocodona) cuando se administran de forma simultánea con voriconazol. Puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos (ver sección 4.5).

#### Fluconazol (inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)

La administración simultánea de voriconazol oral y fluconazol oral produjo un aumento significativo de la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  del voriconazol en sujetos sanos. No se han 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 éste se administra secuencialmente tras la administración de fluconazol (ver sección 4.5).

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El voriconazol es metabolizado por, e inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir respectivamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol; además, el voriconazol tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de las sustancias metabolizadas por estas isoenzimas CYP450.

A menos que se indique de otro modo, los estudios de interacción farmacológica se han realizado en sujetos varones adultos y sanos mediante dosis múltiples hasta llegar al 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.

El voriconazol debe administrarse con precaución a pacientes con medicación concomitante que prolongue el intervalo QT corregido. Si existe además la posibilidad de que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por isoenzimas CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida), la administración simultánea está contraindicada (ver a continuación y sección 4.3).

#### Tabla de interacciones

Las interacciones entre el voriconazol y otros medicamentos se enumeran en la tabla que figura a continuación («QD» significa una vez al día, «BID» dos veces al día, «TID» tres veces al día y «ND» indeterminado). La dirección de la flecha de cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90 % de la tasa media geométrica, que puede estar dentro ( $\leftrightarrow$ ), por debajo ( $\downarrow$ ) o por encima ( $\uparrow$ ) del rango 80 – 125 %. El asterisco (\*) indica una interacción bidireccional.  $AUC_{\tau}$ ,  $AUC_t$  y  $AUC_{0-\infty}$  representan el área bajo la curva sobre un intervalo de dosis, desde el tiempo cero hasta el tiempo con medida detectable y desde el tiempo cero hasta el infinito, respectivamente.

Las interacciones de la tabla están representadas en el siguiente orden: contraindicaciones, interacciones que requieren ajuste de dosis y estrecha supervisión clínica y/o supervisión biológica y, por último, las que no suponen una interacción farmacocinética significativa pero pueden ser de interés clínico en este

campo terapéutico.

<b>Medicamento</b> <i>[Mecanismo de interacción]</i>	<b>Interacción</b> <b>Cambios en la media geométrica (%)</b>	<b>Recomendaciones para la administración concomitante</b>
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina y terfenadina <i>[sustratos del CYP3A4]</i>	Aunque no se han realizado estudios, el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede prolongar el intervalo QT corregido y producir casos raros de <i>torsades de pointes</i> .	<b>Contraindicado</b> (ver sección 4.3)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (por ejemplo, fenobarbital, mefobarbital) <i>[inductores potentes del CYP450]</i>	Aunque no se han realizado estudios, la carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada pueden disminuir de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	<b>Contraindicado</b> (ver sección 4.3)
Efavirenz (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) <i>[inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4]</i>  Efavirenz 400 mg QD, administración concomitante con voriconazol 200 mg BID*  Efavirenz 300 mg QD, administración simultánea con voriconazol 400 mg BID*	Efavirenz $C_{max}$ ↑ 38 % Efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 44 % Voriconazol $C_{max}$ ↓ 61 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 77 %  Comparado con efavirenz 600 mg QD , Efavirenz $C_{max}$ ↔ Efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 17 %  Comparado con voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{max}$ ↑ 23 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 7 %	El uso de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg QD o superiores está <b>contraindicado</b> (ver sección 4.3).  El voriconazol puede administrarse de forma simultánea con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 400 mg BID y la dosis de efavirenz se reduce a 300 mg QD. Una vez que se interrumpa el tratamiento con voriconazol, debe restaurarse la dosis inicial de efavirenz (ver secciones 4.2 y 4.4).
Alcaloides ergotamínicos (por ejemplo, ergotamina y dihidroergotamina) <i>[sustratos del CYP3A4]</i>	Aunque no se han realizado estudios, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de alcaloides ergotamínicos y provocar ergotismo.	<b>Contraindicado</b> (ver sección 4.3)
Rifabutin <i>[inductor potente del CYP450]</i>  300 mg QD	Voriconazol $C_{max}$ ↓ 69 %	Debe evitarse el uso simultáneo de voriconazol y

Medicamento [ <i>Mecanismo de interacción</i> ]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones para la administración concomitante
<p>300 mg QD (administración simultánea con voriconazol 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (administración simultánea con voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 78 %</p> <p>Comparado con voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C<sub>max</sub> ↓ 4 % Voriconazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 32 %</p> <p>Rifabutina C<sub>max</sub> ↑ 195 % Rifabutina AUC<sub>τ</sub> ↑ 331 % Comparado con voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C<sub>max</sub> ↑ 104 % Voriconazol AUC<sub>τ</sub> ↑ 87 %</p>	<p>rifabutina a menos que el beneficio sea superior al posible riesgo. La dosis de mantenimiento de voriconazol puede aumentarse a 5 mg/kg BID por vía intravenosa o de 200 mg a 350 mg BID por vía oral (de 100 mg a 200 mg por vía oral BID en pacientes con peso inferior a 40 kg) (ver sección 4.2). Se recomienda la monitorización estrecha del hemograma completo y las reacciones adversas a la rifabutina (por ejemplo, uveítis) cuando se administra rifabutina de forma simultánea con voriconazol.</p>
<p>Rifampicina (600 mg QD) [<i>inductor potente del CYP450</i>]</p>	<p>Voriconazol C<sub>max</sub> ↓ 93 % Voriconazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 96 %</p>	<p><b>Contraindicado</b> (ver sección 4.3)</p>
<p>Ritonavir (inhibidor de la proteasa) [<i>inductor potente del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4</i>]</p> <p>Dosis alta (400 mg BID)</p> <p>Dosis baja (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir C<sub>max</sub> y AUC<sub>τ</sub> ↔ Voriconazol C<sub>max</sub> ↓ 66 % Voriconazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 82 %</p> <p>Ritonavir C<sub>max</sub> ↓ 25 % Ritonavir AUC<sub>τ</sub> ↓ 13 % Voriconazol C<sub>max</sub> ↓ 24 % Voriconazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 39 %</p>	<p>La administración simultánea de voriconazol y dosis altas de ritonavir (400 mg y superiores BID) está <b>contraindicada</b> (ver sección 4.3).</p> <p>Debe evitarse la administración simultánea de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg BID), a menos que una evaluación del balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.</p>
<p>Hierba de San Juan [<i>inductor del CYP450; inductor de la gp-P</i>]</p> <p>300 mg TID (administración simultánea con una dosis única de voriconazol 400 mg)</p>	<p>En un estudio independiente publicado, voriconazol AUC<sub>0-∞</sub> ↓ 59 %</p>	<p><b>Contraindicado</b> (ver sección 4.3)</p>
<p>Everolimus [<i>sustrato del CYP3A4; sustrato de la gp-P</i>]</p>	<p>Aunque no se han realizado estudios, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de everolimus.</p>	<p>No se recomienda la administración simultánea de voriconazol con everolimus, ya que se espera que el voriconazol aumente de forma significativa las concentraciones de everolimus (ver sección 4.4).</p>

<b>Medicamento</b> <i>[Mecanismo de interacción]</i>	<b>Interacción</b> <b>Cambios en la media geométrica (%)</b>	<b>Recomendaciones para la administración concomitante</b>
Fluconazol (200 mg QD) <i>[inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]</i>	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 57 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79 % Fluconazol $C_{max}$ ND Fluconazol $AUC_{\tau}$ ND	No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda la monitorización de reacciones adversas asociadas al voriconazol si este se utiliza secuencialmente tras el fluconazol.
Fenitoína <i>[sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450]</i>  300 mg QD  300 mg QD (administración simultánea con voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol $C_{max}$ ↓ 49 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 69 %  Fenitoína $C_{max}$ ↑ 67 % Fenitoína $AUC_{\tau}$ ↑ 81 % Comparado con voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{max}$ ↑ 34 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 39 %	Debe evitarse el uso simultáneo de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al posible riesgo. Se recomienda la supervisión estricta de los niveles plasmáticos de fenitoína.  La fenitoína se puede administrar de forma simultánea con el voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg IV BID o de 200 mg a 400 mg para vía oral BID (de 100 mg a 200 mg para vía oral BID en pacientes con peso inferior a 40 kg) (ver sección 4.2).
Anticoagulantes  Warfarina (dosis única de 30 mg, administración simultánea con voriconazol 300 mg BID) <i>[sustrato del CYP2C9]</i>  Otras cumarinas orales (por ejemplo, fenprocumón, acenocumarol) <i>[sustratos del CYP2C9 y CYP3A4]</i>	El aumento máximo del tiempo de protrombina fue aproximadamente del doble.  Aunque no se han realizado estudios, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de cumarinas, que pueden a su vez provocar un aumento del tiempo de protrombina.	Se recomienda la monitorización estricta del tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación; la dosis de anticoagulantes debe ajustarse en consecuencia.
Benzodiazepinas (por ejemplo, midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[sustratos del CYP3A4]</i>	Aunque no se han realizado estudios clínicos, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas metabolizadas por el CYP3A4 y provocar un efecto sedante	Debe considerarse una reducción de la dosis de benzodiazepinas.

Medicamento [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones para la administración concomitante
	prolongado.	
<p>Inmunosupresores [sustratos del CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (dosis única de 2 mg)</p> <p>Ciclosporina (en receptores de trasplante renal estables en tratamiento crónico con ciclosporina)</p> <p>Tacrolimus (dosis única de 0,1 mg/kg)</p>	<p>En un estudio independiente publicado, Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6 veces Sirolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11 veces</p> <p>Ciclosporina <math>C_{max}</math> ↑ 13 % Ciclosporina <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70 %</p> <p>Tacrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117 % Tacrolimus <math>AUC_t</math> ↑ 221 %</p>	<p>La administración simultánea de voriconazol y sirolimus está <b>contraindicada</b> (ver sección 4.3).</p> <p>Cuando se inicia un tratamiento de voriconazol en pacientes que ya usan ciclosporina, se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar estrictamente los niveles de esta. El aumento de los niveles de ciclosporina se ha asociado a nefrotoxicidad. <u>Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, los niveles de ciclosporina deben monitorizarse estrechamente y la dosis debe aumentarse tanto como sea necesario.</u></p> <p>Cuando se inicia un tratamiento de voriconazol en pacientes que ya usan tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a un tercio de la dosis original y monitorizar de forma estricta los niveles de tacrolimus. El aumento de los niveles de tacrolimus se ha asociado a nefrotoxicidad. <u>Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, los niveles de tacrolimus deben monitorizarse estrechamente y la dosis debe incrementarse tanto como sea necesario.</u></p>
<p>Opiáceos de acción prolongada [sustratos del CYP3A4]</p> <p>Oxicodona (dosis única de 10 mg)</p>	<p>En un estudio independiente publicado, Oxicodona <math>C_{max}</math> ↑ 1,7 veces Oxicodona <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6 veces</p>	<p>Cabe considerar la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, hidrocodona). Puede ser necesaria la monitorización frecuente de las reacciones</p>

<b>Medicamento</b> <i>[Mecanismo de interacción]</i>	<b>Interacción</b> <b>Cambios en la media geométrica (%)</b>	<b>Recomendaciones para la administración concomitante</b>
		adversas asociadas a los opiáceos.
Metadona (32 – 100 mg QD) <i>[sustrato del CYP3A4]</i>	R-metadona (activa) $C_{max}$ ↑ 31 % R-metadona (activa) $AUC_{\tau}$ ↑ 47 % S-metadona $C_{max}$ ↑ 65 % S-metadona $AUC_{\tau}$ ↑ 103 %	Se recomienda monitorizar frecuentemente las reacciones adversas y la toxicidad asociadas a la metadona, incluida la prolongación del intervalo QT corregido. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) <i>[sustratos del CYP2C9]</i>		
Ibuprofeno (dosis única de 400 mg)	S-ibuprofeno $C_{max}$ ↑ 20 % S-ibuprofeno $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 %	Se recomienda la monitorización frecuente de las reacciones adversas y la toxicidad asociadas a los AINE. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de AINE.
Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	Diclofenaco $C_{max}$ ↑ 114 % Diclofenaco $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y el CYP3A4]</i>	Omeprazol $C_{max}$ ↑ 116 % Omeprazol $AUC_{\tau}$ ↑ 280 % Voriconazol $C_{max}$ ↑ 15 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 41 %  Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 pueden ser inhibidos por el voriconazol, lo que podría producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.	No se recomienda un ajuste de la dosis de voriconazol.  Cuando se inicia un tratamiento de voriconazol en pacientes que ya usan omeprazol en dosis de 40 mg o superiores, se recomienda reducir a la mitad la dosis de omeprazol.
Anticonceptivos orales* <i>[sustratos del CYP3A4; inhibidores del CYP2C19]</i>	Etinilestradiol $C_{max}$ ↑ 36 % Etinilestradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61 % Noretisterona $C_{max}$ ↑ 15 % Noretisterona $AUC_{\tau}$ ↑ 53 %	Se recomienda la monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a los anticonceptivos orales, además de las del voriconazol.
Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 14 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 46 %	
Opiáceos de acción corta <i>[sustratos del CYP3A4]</i>		
Alfentanilo (dosis única de 20 µg/kg, con naloxona simultánea)	En un estudio independiente publicado, alfentanilo $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 veces	Cabe considerar la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta de estructura similar al alfentanilo y metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, sufentanilo). Se recomienda realizar una monitorización prolongada y frecuente de
Fentanilo (dosis única de 5 µg/kg)	En un estudio independiente	

<b>Medicamento</b> [ <i>Mecanismo de interacción</i> ]	<b>Interacción</b> <b>Cambios en la media geométrica (%)</b>	<b>Recomendaciones para la administración concomitante</b>
	publicado, fentanilo $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 veces	síntomas de depresión respiratoria y otras reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Estatinas (por ejemplo, lovastatina) [ <i>sustratos del CYP3A4</i> ]	Aunque no se han realizado estudios clínicos, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estatinas que son metabolizadas por el CYP3A4 y pueden provocar rabdomiolisis.	Debe considerarse una reducción de la dosis de estatinas.
Sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glipizida y gliburida) [ <i>sustratos del CYP2C9</i> ]	Aunque no se han realizado estudios, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sulfonilureas y causar hipoglucemia.	Se recomienda la monitorización estricta de los niveles de glucosa en sangre. Debe considerarse una reducción de la dosis de sulfonilureas.
Alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) [ <i>sustratos del CYP3A4</i> ]	Aunque no se han realizado estudios, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de alcaloides de la vinca y provocar neurotoxicidad.	Debe considerarse una reducción de la dosis de alcaloides de la vinca.
Otros inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, saquinavir, amprenavir y nelfinavir) [ <i>sustratos e inhibidores del CYP3A4</i> ]	No se han estudiado clínicamente. Los estudios <i>in vitro</i> muestran que el voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH y viceversa.	Monitorización estrecha de los casos de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia; puede ser necesario un ajuste de la dosis.
Otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINNs) (por ejemplo, delavirdina, nevirapina) [ <i>sustratos e inhibidores del CYP3A4, o inductores del CYP450</i> ]	No se han estudiado clínicamente. Los estudios <i>in vitro</i> muestran que los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos pueden inhibir el metabolismo del voriconazol y viceversa. Los hallazgos del efecto del efavirenz sobre el voriconazol sugieren que el metabolismo del voriconazol puede ser inducido por un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.	Monitorización estrecha de los casos de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia; puede ser necesario un ajuste de la dosis.
Cimetidina (400 mg BID) [ <i>inhibidor no específico del CYP450; aumenta el pH gástrico</i> ]	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 18 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23 %	No se precisa ajuste de la dosis.
Digoxina (0,25 mg QD) [ <i>sustrato de la P-gp</i> ]	Digoxina $C_{max}$ ↔ Digoxina $AUC_{\tau}$ ↔	No se precisa ajuste de la dosis.
Indinavir (800 mg TID) [ <i>inhibidor y sustrato del CYP3A4</i> ]	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ ↔ Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↔	No se precisa ajuste de la dosis.
Antibióticos macrólidos  Eritromicina (1 g BID)	  Voriconazol $C_{max}$ y $AUC_{\tau}$ ↔	  No se precisa ajuste de la dosis.

<b>Medicamento</b> <i>[Mecanismo de interacción]</i>	<b>Interacción</b> <b>Cambios en la media geométrica (%)</b>	<b>Recomendaciones para la administración concomitante</b>
<i>[inhibidor del CYP3A4]</i> Azitromicina (500 mg QD)	Voriconazol $C_{max}$ y $AUC_{\tau}$ $\leftrightarrow$  Se desconoce el efecto del voriconazol en la eritromicina o la azitromicina.	
Ácido micofenólico (dosis única de 1 g) <i>[sustrato de la UDP-glucuronil transferasa]</i>	Ácido micofenólico $C_{max}$ $\leftrightarrow$ Ácido micofenólico $AUC_{\tau}$ $\leftrightarrow$	No se precisa ajuste de la dosis.
Prednisolona (dosis única de 60 mg) <i>[sustrato del CYP3A4]</i>	Prednisolona $C_{max}$ $\uparrow$ 11 % Prednisolona $AUC_{0-\infty}$ $\uparrow$ 34 %	No se precisa ajuste de la dosis.
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumenta el pH gástrico]</i>	Voriconazol $C_{max}$ y $AUC_{\tau}$ $\leftrightarrow$	No se precisa ajuste de la dosis.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay datos disponibles relativos al uso de voriconazol en mujeres embarazadas.

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

No debe utilizarse voriconazol durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere claramente al riesgo potencial para el feto.

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Lactancia

No se ha investigado la excreción del voriconazol en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con voriconazol.

##### Fertilidad

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

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del voriconazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Puede causar cambios transitorios y reversibles en la visión, como visión borrosa, percepción visual alterada o aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas, como la conducción o el manejo de maquinaria, mientras duren los síntomas.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad del voriconazol se basa en una base de datos de seguridad integrada de más de 2.000 sujetos (incluidos 1.655 pacientes participantes en ensayos terapéuticos y 279 en ensayos



profilácticos). Estos representan a una población heterogénea que incluye a pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis, y voluntarios sanos.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron alteraciones visuales, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico, prueba anormal de función hepática, dificultad respiratoria y dolor abdominal.

Por norma general, la gravedad de las reacciones adversas fue de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o género.

#### Lista tabulada 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 frecuencia se expresan de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas notificadas en sujetos tratados con voriconazol:

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Frecuentes <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Poco frecuentes <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raras <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Infecciones e infestaciones		sinusitis	colitis pseudomembranosa		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes)					carcinoma de células escamosas*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		agranulocitosis <sup>1</sup> , pancitopenia, trombocitopenia <sup>2</sup> , 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	edema periférico	hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia			

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥1/1.000 a &lt;1/100</b>	<b>Raras ≥1/10.000 a &lt;1/1.000</b>	<b>No conocidas (no puede estimarse a partir de los</b>
Trastornos psiquiátricos		depresión, alucinación, ansiedad, insomnio, agitación, estado confusional			
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	convulsión, síncope, temblor, hipertonía <sup>3</sup> , parestesia, somnolencia, mareo	edema en el cerebro, encefalopatía <sup>4</sup> , trastorno extrapiramidal <sup>5</sup> , neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Trastornos oculares	alteración visual <sup>6</sup>	hemorragia retiniana	trastorno del nervio óptico <sup>7</sup> , papiledema <sup>8</sup> , crisis oculogira, diplopía, escleritis, blefaritis	atrofia óptica, opacidad corneal	
Trastornos del oído y del laberinto			hipoacusia, vértigo, acúfenos		
Trastornos cardíacos		arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT del electrocardiogram a 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 <sup>9</sup>	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		

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥1/1.000 a &lt;1/100</b>	<b>Raras ≥1/10.000 a &lt;1/1.000</b>	<b>No conocidas (no puede estimarse a partir de los</b>
Trastornos hepatobiliares	prueba anormal de función hepática	ictericia, ictericia colestática, hepatitis <sup>10</sup>	insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción cutánea	dermatitis exfoliativa, alopecia, erupción maculopapular, prurito, eritema	síndrome de Stevens-Johnson, fototoxicidad, purpura, urticaria, dermatitis alérgica, erupción papular, erupción macular, eczema	necrosis epidérmica tóxica, angioedema, queratosis actínica*, pseudoporfiria eritema multiforme, psoriasis, erupción medicamentosa, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (RFESS)	lupus eritematoso cutáneo, efélides*, lentigo**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda	artritis		periostitis*
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal aguda, hematuria	necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia	dolor torácico, edema de cara <sup>11</sup> , 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

<sup>1</sup> Incluye neutropenia febril y neutropenia.

<sup>2</sup> Incluye púrpura trombocitopénica inmune.

<sup>3</sup> Incluye rigidez de nuca y tetania.

<sup>4</sup> Incluye encefalopatía hipoxico-isquémica y encefalopatía metabólica.

<sup>5</sup> Incluye acatisia y parkinsonismo.

<sup>6</sup> Ver el párrafo «Alteraciones visuales» de la sección 4.8.

<sup>7</sup> Se ha notificado neuritis óptica prolongada tras la comercialización. Ver sección 4.4.

<sup>8</sup> Ver sección 4.4.

<sup>9</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>10</sup> Incluye lesión hepática inducida por medicamentos, hepatitis tóxica, lesión traumática hepatocelular y la hepatotoxicidad.

<sup>11</sup> Incluye edema periorbital, edema de labio y edema de la boca.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *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 totalmente reversibles; la mayoría se resolvió de forma espontánea a los 60 minutos y no se observaron efectos visuales significativos a largo plazo. Se observaron indicios de atenuación con dosis repetidas de voriconazol. Generalmente, las alteraciones visuales fueron leves, raramente provocaron la interrupción del tratamiento y no se asociaron a secuelas a largo plazo. Es posible que las alteraciones visuales estén asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque es muy probable que se produzca dentro de la retina. En un estudio con voluntarios sanos que investigaba el impacto del voriconazol en la función retiniana, el voriconazol causó una disminución de la amplitud de onda del electroretinograma (ERG), que mide las corrientes eléctricas de la retina. Los cambios en el ERG no progresaron a lo largo de los 29 días de tratamiento y fueron totalmente reversibles con la retirada del voriconazol.

Tras la comercialización, se han notificado casos de acontecimientos adversos visuales de carácter prolongado (ver sección 4.4).

### *Reacciones dermatológicas*

En los ensayos clínicos realizados, las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol, pero estos padecían enfermedades subyacentes graves y recibían tratamiento con varios medicamentos de forma simultánea. La mayoría de las erupciones fueron de gravedad leve a moderada. Los pacientes desarrollaron reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens Johnson (SSJ) (poco frecuente), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (rara), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (RFESS) (rara) y eritema multiforme (rara), durante el tratamiento con voriconazol (ver sección 4.4).

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser monitorizado cuidadosamente y, si la lesión progresa, debe interrumpirse el tratamiento con voriconazol. Se han notificado reacciones de fotosensibilidad, como efélides, lentigo y queratosis actínica, especialmente durante tratamientos prolongados (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel en pacientes tratados con voriconazol durante largos periodos de tiempo; no se ha establecido el mecanismo (ver sección 4.4).

### *Pruebas de función hepática*

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

El voriconazol se ha asociado ocasionalmente con casos de toxicidad hepática grave en pacientes con

patologías subyacentes graves, como la ictericia, y casos poco frecuentes de hepatitis y fallo hepático letales (ver sección 4.4).

#### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

Durante la perfusión de la formulación intravenosa de voriconazol en sujetos sanos, se han dado casos de reacciones tipo anafilactoide como enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, desmayo, náuseas, prurito y erupción. Los síntomas aparecieron inmediatamente con el inicio de la perfusión (ver sección 4.4).

#### *Profilaxis*

En un estudio abierto, comparativo y multicéntrico que comparaba el voriconazol y el itraconazol como profilaxis primaria en adultos y adolescentes receptores alogénicos de TCMH, sin infecciones fúngicas invasivas (IFI) previas confirmadas o probables, la interrupción del tratamiento con voriconazol a causa de acontecimientos adversos se notificó en un 39,3 % de los sujetos, en contraposición al 39,6 % de los sujetos en el grupo de itraconazol. Los acontecimientos adversos hepáticos derivados del tratamiento provocaron una interrupción permanente del tratamiento con la medicación del estudio en el caso de 50 sujetos (21,4 %) tratados con voriconazol y 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 post-comercialización sugieren que puede darse una incidencia mayor de reacciones cutáneas (sobre todo eritema) en la población pediátrica en comparación con la población adulta. En los 22 pacientes menores de 2 años tratados con voriconazol en el marco del programa de uso compasivo se notificaron las siguientes reacciones adversas (para las que no podía descartarse una relación con el voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), bilirrubina elevada en sangre (1), enzimas hepáticas elevadas (1), erupción cutánea (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 las 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](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

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

No se conoce ningún antídoto para el voriconazol.

El voriconazol se hemodializa con un aclaramiento de 121 ml/min. El excipiente intravenoso, hidroxipropilbetadex, se hemodializa con un aclaramiento de  $37,5 \pm 24$  ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar el voriconazol y el hidroxipropilbetadex del organismo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados triazólicos, código ATC: J02AC03.

#### Mecanismo de acción

El voriconazol es un medicamento antifúngico triazólico. El mecanismo de acción primario del voriconazol es la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediada por el citocromo P450 fúngico, un paso esencial en la biosíntesis fúngica del ergosterol. La acumulación de 14 alfa-metil esteroides está correlacionada con la pérdida posterior de ergosterol en la membrana de la célula fúngica, y puede ser responsable de la actividad antifúngica del voriconazol. Se ha demostrado que el voriconazol es más selectivo con las enzimas fúngicas del citocromo P450 que con otros sistemas enzimáticos del citocromo P450 en mamíferos.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

En 10 estudios terapéuticos, la mediana de la concentración plasmática media y máxima en los sujetos de los distintos estudios fue de 2.425 ng/ml (amplitud intercuartil 1.193 a 4.380 ng/ml) y 3.742 ng/ml (amplitud intercuartil 2.027 a 6.302 ng/ml), respectivamente. No se observó una asociación positiva entre la concentración plasmática media, máxima o mínima de voriconazol y su eficacia en los estudios terapéuticos; dicha relación no se ha explorado en estudios profilácticos.

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de los ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre la concentración plasmática de voriconazol y tanto las pruebas anormales de función hepática como las alteraciones visuales. En los estudios profilácticos no se han explorado los ajustes de dosis.

#### Eficacia clínica y seguridad

El voriconazol muestra un espectro amplio de actividad antifúngica *in vitro*, con actividad antifúngica contra especies de *Candida* (como *C. krusei*, que es resistente al fluconazol, y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y actividad fungicida contra todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, el voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* contra patógenos fúngicos emergentes, como *Scedosporium* y *Fusarium*, que muestran una sensibilidad limitada a los agentes antifúngicos existentes.

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

Otras infecciones fúngicas tratadas (a menudo con respuesta parcial o completa) incluyeron casos aislados de *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. (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. e *Histoplasma capsulatum*, en los que la mayoría de las cepas quedaron inhibidas por concentraciones de voriconazol de 0,05 a 2 µg/ml.

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

#### Puntos de corte

Deben obtenerse muestras para realizar cultivos fúngicos y otras pruebas analíticas relevantes (serología, histopatología) antes del tratamiento con el fin de aislar e identificar los organismos causantes. El tratamiento debe instituirse antes de obtener los resultados de los cultivos y el resto de pruebas de laboratorio; sin embargo, una vez se disponga de dichos resultados, la terapia anti-infecciosa debe ajustarse en consecuencia.

Las especies implicadas con más frecuencia en infecciones en humanos incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*; todas ellas suelen mostrar una concentración mínima inhibitoria (CMI) inferior a 1 mg/l para el voriconazol.

Sin embargo, la actividad *in vitro* del voriconazol contra las especies de *Candida* no es uniforme. Concretamente, para *C. glabrata*, las CMIs del voriconazol para aislados resistentes al fluconazol son proporcionalmente superiores a las de los aislados sensibles al fluconazol. Por lo tanto, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar la especie de *Candida*. Si se dispone de un test de sensibilidad antifúngico, los resultados de la CMI deben interpretarse mediante el criterio de los valores críticos que establece el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (Comité Europeo de Ensayos de Susceptibilidad a Antimicrobianos).

#### Puntos de corte EUCAST

Especies de <i>Candida</i>	Valores críticos de la CMI (mg/l)	
	≤S (Sensible)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	Pruebas insuficientes	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	Pruebas insuficientes	
Otras especies de <i>Candida</i> <sup>4</sup>	Pruebas insuficientes	

<sup>1</sup> Las cepas con valores de CMI por encima del punto de corte Sensible (S) son poco frecuentes o no se han notificado aún. Deben repetirse las pruebas de identificación y sensibilidad antimicrobiana de cada aislado y, si el resultado se confirma, se debe remitir el aislado a un laboratorio de referencia.

<sup>2</sup> En los ensayos clínicos realizados, la respuesta al voriconazol en pacientes con infecciones por *C. glabrata* fue un 21 % inferior en comparación con los casos de *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Los datos *in vitro* mostraron un ligero incremento de la resistencia de *C. glabrata* a voriconazol.

<sup>3</sup> En los ensayos clínicos realizados, la respuesta al voriconazol en infecciones por *C. krusei* fue similar a la de los casos de *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, puesto que solo hubo 9 casos disponibles para un análisis por parte del EUCAST, en la actualidad no hay suficientes pruebas para establecer puntos de corte clínicos para *C. krusei*.

<sup>4</sup>El EUCAST no ha determinado puntos de corte inespecíficos para el voriconazol.

#### Experiencia clínica

En este apartado, «respuesta satisfactoria» se define como una respuesta completa o parcial.

#### Infecciones por *Aspergillus*: eficacia en pacientes con aspergilosis con mal pronóstico

El voriconazol presenta actividad fungicida *in vitro* contra *Aspergillus* spp. La eficacia y beneficio en la

supervivencia del voriconazol contra la anfotericina B convencional en el tratamiento primario de aspergilosis invasiva aguda se demostró en un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico con 277 pacientes inmunodeprimidos, que recibieron tratamiento durante 12 semanas.

El voriconazol se administró por vía intravenosa con una dosis inicial de 6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguida de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas durante un mínimo de 7 días. Seguidamente, el tratamiento se podía cambiar a una formulación oral en dosis de 200 mg cada 12 horas. La duración media del tratamiento intravenoso con voriconazol fue de 10 días (intervalo 2 – 85 días). Después del tratamiento con voriconazol IV, la duración media del tratamiento con voriconazol oral fue de 76 días (intervalo 2 – 232 días).

Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los signos y síntomas atribuibles y de las anomalías radiográficas/broncoscópicas presentes en el inicio) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol, en comparación con el 31% de los pacientes tratados con un medicamento comparador. Estadísticamente, la tasa de supervivencia en el día 84 del voriconazol fue significativamente superior en comparación con el del comparador; además se demostró un beneficio estadísticamente significativo favorable al voriconazol tanto para el tiempo hasta la muerte como para el tiempo hasta el abandono del tratamiento por toxicidad.

Estos resultados confirmaron los de otro estudio prospectivo anterior, que obtuvo un resultado positivo en sujetos con factores de riesgo para un mal pronóstico, incluida la enfermedad del injerto contra el huésped, y en particular, infecciones cerebrales (normalmente asociadas a una mortalidad cercana al 100%).

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

#### Candidemia en pacientes no neutropénicos

La eficacia del voriconazol en comparación con la pauta de anfotericina B seguida de fluconazol en el tratamiento primario de la candidemia se demostró en un estudio abierto comparativo. En el estudio participaron 370 pacientes no neutropénicos (mayores de 12 años) con candidemia confirmada, de los cuales 248 fueron tratados con voriconazol. Nueve sujetos del grupo de voriconazol y 5 en el grupo de anfotericina B seguida de fluconazol también presentaban un diagnóstico micológico confirmado de infección en tejidos profundos. Los pacientes con insuficiencia renal quedaron excluidos del estudio. La duración media del tratamiento fue de 15 días en ambos grupos. En el análisis primario, la respuesta favorable, tal como fue evaluada por un Comité de Revisión de Datos ciego a la medicación del ensayo, se definió como la resolución/mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de infección, con la erradicación de *Candida* de la sangre y el tejido profundo infectado 12 semanas después del final del tratamiento (FDT). Los pacientes que no fueron evaluados 12 semanas después del FDT se contabilizaron como fracasos. En este análisis, se observó una respuesta favorable en el 41% de los pacientes de ambos grupos de tratamiento.

En un análisis secundario que utilizó las evaluaciones del Comité de Revisión de Datos para el último tiempo de medida evaluable (FDT, 2, 6 o 12 semanas después del FDT), el voriconazol y la pauta de anfotericina B seguida de fluconazol obtuvieron índices de respuesta satisfactoria del 65% y el 71%, respectivamente. En la siguiente tabla se muestra la evaluación del investigador de la respuesta satisfactoria en cada uno de los puntos temporales.

<i>Punto temporal</i>	<i>Voriconazol</i> (N=248)	<i>Anfotericina B</i> → <i>fluconazol</i> (N=122)
FDT	178 (72%)	88 (72%)
2 semanas después del FDT	125 (50%)	62 (51%)



6 semanas después del FDT	104 (42%)	55 (45%)
12 semanas después del FDT	104 (42%)	51 (42%)

#### Infecciones refractarias graves por *Candida*

El estudio incluyó a 55 pacientes que presentaban infecciones refractarias graves por *Candida* (como candidemia, candidiasis diseminada y otros tipos de candidiasis invasiva) para las que el tratamiento antifúngico previo, particularmente con fluconazol, había resultado ineficaz. Se produjo una respuesta satisfactoria en 24 pacientes (15 respuestas completas y 9 parciales). En especies no *albicans* resistentes al fluconazol, se observó una respuesta satisfactoria de 3/3 en el caso de infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y de 6/8 infecciones por *C. glabrata* (5 respuestas completas y 1 parcial). Los datos de eficacia clínica estaban respaldados por datos limitados de sensibilidad.

#### Infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*

Se demostró que el voriconazol es eficaz contra los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes:

*Scedosporium* spp.: se logró una respuesta satisfactoria al tratamiento con voriconazol en 16 (6 respuestas completas y 10 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 logró una respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un organismo, incluyendo *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp.: el tratamiento con voriconazol logró una respuesta satisfactoria en 7 (3 respuestas completas y 4 parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaban infección ocular, 1 sinusal y 3 infección diseminada. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis presentaban una infección causada por varios microorganismos; 2 de ellos lograron una respuesta satisfactoria.

La mayoría de pacientes tratados con voriconazol para las infecciones raras anteriores habían presentado intolerancia o resistencia a tratamientos antifúngicos previos.

#### Profilaxis primaria contra infecciones fúngicas invasivas: eficacia en receptores de TCMH sin IFI previas confirmadas o probables

El voriconazol se comparó con el itraconazol como profilaxis primaria en un estudio abierto, comparativo y multicéntrico, realizado con adultos y adolescentes receptores de TCMH alogénico sin IFI previas confirmadas o probables. La respuesta satisfactoria se definió como la capacidad de continuar la profilaxis con el medicamento en estudio durante 100 días tras el TCMH (sin interrupción durante > 14 días) y la supervivencia sin IFI confirmadas o probables durante los 180 días posteriores al TCMH. El grupo por intención de tratar modificado (IDTm) incluyó a 465 receptores de TCMH alogénico, de los que el 45% presentaba leucemia mieloide aguda (LMA).

Del total de pacientes, el 58% estaba sometido a acondicionamiento mieloablativo. La profilaxis con el medicamento en estudio comenzó inmediatamente tras el TCMH: 224 recibieron tratamiento con voriconazol y 241 con itraconazol. La mediana de duración de la profilaxis con el medicamento en estudio fue de 96 días para el voriconazol y de 68 días para el itraconazol en el grupo de análisis por intención de tratar.

Los índices de respuesta satisfactoria y otros criterios secundarios de valoración se presentan en la siguiente tabla:

<b>Variables del estudio</b>	<b>Voriconazol N=224</b>	<b>Itraconazol N=241</b>	<b>Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95 %</b>	<b>Valor de p</b>
Respuesta satisfactoria el día 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**

Respuesta satisfactoria 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 medicamento en 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 confirmada o probable hasta el día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	- 0,7% (- 3,1%; 1,6%)	0,5390
Desarrollo de IFI confirmada o probable hasta el día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	- 0,8% (- 2,8%; 1,3%)	0,4589
Desarrollo de IFI confirmada o probable durante el tratamiento con el medicamento en estudio	0	3 (1,2%)	- 1,2% (- 2,6%; 0,2%)	0,0813

\* Variable principal del estudio

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

En las dos tablas siguientes se presentan el avance de la tasa de IFI hasta el día 180 y la variable principal del estudio, que es la respuesta satisfactoria el día 180, en pacientes con LMA y sometidos a acondicionamiento mieloablativo, respectivamente:

### LMA

VARIABLES DEL ESTUDIO	VORICONAZOL (N=98)	ITRACONAZOL (N=109)	DIFERENCIA EN LAS PROPORCIONES E INTERVALO DE CONFIANZA (IC) DEL 95%
Avance IFI – día 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	- 0,8% (- 4,0%; 2,4%)**
Respuesta satisfactoria 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% obtenido tras el ajuste para la aleatorización

### Acondicionamiento mieloablativo

VARIABLES DEL ESTUDIO	VORICONAZOL (N=125)	ITRACONAZOL (N=143)	DIFERENCIA EN LAS PROPORCIONES E INTERVALO DE CONFIANZA (IC) DEL 95 %
Avance IFI – día 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	- 0,5% (- 3,7%; 2,7%)**
Respuesta satisfactoria 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% obtenido tras el ajuste para la aleatorización

### Profilaxis secundaria de IFI: eficacia en receptores de TCMH con IFI previas confirmadas o probables

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

Durante el primer año tras el TCMH, el 7,5% (3/40) de los pacientes desarrollaron IFI confirmada o probable, incluyendo: un caso de candidemia y un caso de scedosporiosis (ambos recidivas de IFI

previas) y un caso de cigomicosis. La tasa de supervivencia el día 180 fue del 80,0 % (32/40) y del 70,0 % (28/40) tras 1 año.

#### Duración del tratamiento

En los ensayos clínicos realizados, la duración del tratamiento con voriconazol fue superior a 12 semanas para 705 pacientes y superior a 6 meses para 164 pacientes.

#### 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.

#### Estudios clínicos sobre el intervalo QT corregido

Para evaluar el efecto sobre el intervalo QT corregido en voluntarios sanos, se realizó un estudio controlado con placebo, aleatorizado, de dosis única y cruzado con tres dosis de voriconazol y ketoconazol administradas por vía oral. Después de la administración de 800, 1.200 y 1.600 mg de voriconazol, se observó un aumento medio máximo del QT corregido respecto del valor inicial de 5,1, 4,8 y 8,2 mseg respectivamente; para la dosis de ketoconazol de 800 mg, el aumento fue de 7,0 mseg. Ningún sujeto experimentó un incremento en el intervalo QT corregido  $\geq 60$  mseg respecto al nivel basal. Ningún sujeto experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado de potencial relevancia clínica.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Características farmacocinéticas generales

La farmacocinética del voriconazol se ha estudiado en sujetos sanos, poblaciones especiales y pacientes. Durante la administración oral de 200 mg o 300 mg dos veces al día durante 14 días a pacientes con riesgo de padecer aspergilosis (sobre todo pacientes con neoplasia maligna del tejido linfático o hematopoyético), las características farmacocinéticas observadas de absorción rápida y uniforme, acumulación y farmacocinética no lineal coincidieron con las observadas en sujetos sanos.

La farmacocinética del voriconazol es de tipo no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Al incrementar la dosis se observa un incremento de la exposición superior al proporcional. Se estima que, como media, el aumento de la dosis oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día produce una exposición 2,5 veces mayor ( $AUC_{\tau}$ ). La dosis de mantenimiento por vía oral de 200 mg (o 100 mg para pacientes de menos de 40 kg) logra una exposición al voriconazol similar a la dosis de 3 mg/kg IV. La dosis oral de mantenimiento de 300 mg (o 150 mg para pacientes de menos de 40 kg) logra una exposición similar a la dosis de 4 mg/kg IV. Cuando se administran las dosis de carga recomendadas, orales o intravenosas, la concentración plasmática cercana al estado estacionario se alcanza durante las primeras 24 horas. Sin la dosis de carga, la acumulación se produce con dosis múltiples administradas dos veces al día y la concentración plasmática de voriconazol propia del estado estacionario se alcanza el día 6 en la mayoría de los sujetos.

La seguridad a largo plazo del hidroxipropilbetadex en humanos se limita a un periodo de 21 días (250 mg/kg/día).

### Absorción

El voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración por vía oral; la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) se alcanza 1 – 2 horas después de la administración. Se estima que la biodisponibilidad absoluta del voriconazol tras su administración por vía oral es del 96%. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas, la  $C_{max}$  y el  $AUC\tau$  se reducen en un 34% y un 24% respectivamente. Los cambios en el pH gástrico no afectan a la absorción del voriconazol.

### Distribución

El volumen de distribución del voriconazol en estado estacionario se calcula que es 4,6 L/kg, lo que sugiere una distribución extensa en los tejidos. Se calcula que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%.

Las muestras de líquido cefalorraquídeo de ocho pacientes que participaron en un programa de uso compasivo mostraron concentraciones de voriconazol detectables en todos los casos.

### Biotransformación

Los estudios *in vitro* demostraron que el voriconazol se metaboliza a través de las isoenzimas del citocromo P450 hepático CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.

La variabilidad interindividual de la farmacocinética del voriconazol es alta.

Los estudios *in vivo* indicaron que el CYP2C19 interviene de forma significativa en el metabolismo del voriconazol. Esta enzima muestra polimorfismo genético. Por ejemplo, cabe esperar que el 15 – 20% de la población asiática sean metabolizadores lentos. La prevalencia de metabolizadores lentos de raza negra y caucásica es del 3 – 5%. Los estudios realizados con sujetos sanos de raza caucásica y japonesa han demostrado que, de media, los metabolizadores lentos muestran una exposición al voriconazol ( $AUC\tau$ ) 4 veces superior a la de los metabolizadores rápidos homocigóticos. Los sujetos que son metabolizadores rápidos heterocigóticos tienen una media de exposición al voriconazol 2 veces superior a la de los metabolizadores rápidos homocigóticos.

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

### Eliminación

El voriconazol se elimina a través del metabolismo hepático; menos del 2% de la dosis se excreta sin alterar en la orina.

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

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

### Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

#### Sexo

En un estudio realizado con dosis múltiples administradas por vía oral, la  $C_{max}$  y el  $AUC\tau$  en mujeres adultas sanas fueron superiores en un 83% y un 113% respectivamente, en comparación con hombres adultos sanos (18 – 45 años). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas en la  $C_{max}$

y el AUC $\tau$  de hombres de edad avanzada sanos y mujeres de edad avanzada sanas ( $\geq 65$  años).

En el programa clínico, no se realizaron ajustes de dosis en función del sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en hombres y mujeres fueron similares. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en función del sexo.

#### *Población de edad avanzada*

En un estudio realizado con dosis múltiples administradas por vía oral, la C $_{\max}$  y el AUC $\tau$  en hombres de edad avanzada sanos ( $\geq 65$  años) fueron superiores en un 61% y un 86% respectivamente, con respecto a hombres jóvenes sanos (18 – 45 años). No se observaron diferencias significativas en la C $_{\max}$  y el AUC $\tau$  de mujeres ancianas sanas ( $\geq 65$  años) y mujeres jóvenes sanas (18 – 45 años).

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

#### *Población pediátrica*

Las dosis recomendadas para niños y adolescentes se basan en un análisis poblacional farmacocinético de los datos obtenidos de 112 pacientes pediátricos inmunodeprimidos con edades comprendidas entre 2 y < 12 años y 26 pacientes adolescentes inmunodeprimidos con edades comprendidas entre 12 y < 17 años. En 3 estudios pediátricos farmacocinéticos se evaluaron dosis múltiples por vía intravenosa de 3, 4, 6, 7 y 8 mg/kg dos veces al día, y dosis múltiples por vía oral (administradas mediante el polvo para suspensión oral) de 4 mg/kg, 6 mg/kg y 200 mg dos veces al día. En un estudio farmacocinético realizado en adolescentes, se evaluaron dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día el día 1, seguida de dosis intravenosas de 4 mg/kg dos veces al día y 300 mg de comprimidos orales dos veces al día. En comparación con los adultos, se observó una variabilidad interindividual mayor en los pacientes pediátricos.

Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y la adulta indicó que la exposición total esperada (AUC $\tau$ ) en niños tras la administración por vía intravenosa de una dosis de carga de 9 mg/kg era comparable a la de los adultos después de una dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa. La exposición total esperada en niños tras la administración IV de dosis de mantenimiento de 4 y 8 mg/kg dos veces al día fue comparable a la de los adultos después de recibir 3 y 4 mg/kg dos veces al día respectivamente. La exposición total esperada en niños tras la administración oral de dosis de mantenimiento de 9 mg/kg (máximo de 350 mg) dos veces al día fue comparable a la de los adultos después de recibir 200 mg por vía oral dos veces al día. Una dosis intravenosa de 8 mg/kg producirá una exposición al voriconazol aproximadamente 2 veces mayor que la obtenida con una dosis oral de 9 mg/kg.

La mayor dosis de mantenimiento intravenosa en pacientes pediátricos en relación a los adultos refleja una capacidad de eliminación superior en pacientes pediátricos debido al tamaño mayor del hígado con respecto a la masa corporal. Sin embargo, la biodisponibilidad oral puede quedar limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y peso corporal muy bajo en relación a su edad. En tal caso, se recomienda la administración de voriconazol por vía intravenosa.

En la mayoría de pacientes adolescentes, la exposición al voriconazol fue comparable a la de los adultos que recibieron las mismas pautas posológicas. No obstante, se observó una exposición inferior al voriconazol en algunos adolescentes con bajo peso corporal en comparación con los adultos. Es posible que estos sujetos metabolicen el voriconazol de forma más parecida a como lo hacen los niños que a los adolescentes/adultos. Según el análisis farmacocinético poblacional, los adolescentes entre 12 y 14 años con un peso inferior a 50 kg deben recibir las dosis para niños (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia renal*

En un estudio realizado con una dosis única (200 mg) en sujetos con función renal normal e insuficiencia renal de leve (aclaramiento de creatinina 41 – 60 ml/min) a grave (aclaramiento de

creatinina < 20 ml/min), la farmacocinética del voriconazol no se vio afectada de forma significativa por la insuficiencia renal. La unión del voriconazol a proteínas plasmáticas fue similar en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal. Para obtener las recomendaciones de posología y supervisión, ver secciones 4.2 y 4.4.

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (niveles de creatinina sérica > 2,5 mg/dl), se produce acumulación del vehículo intravenoso, hidroxipropilbetadex (ver dosificación y seguimiento de las recomendaciones en las secciones 4.2 y 4.4).

En pacientes que presentan función renal normal, el perfil farmacocinético del hidroxipropilbetadex, un ingrediente de Voriconazol Xellia 200 mg polvo para solución para perfusión EFG, tiene una semivida corta de 1 a 2 horas y no muestra acumulación tras varias dosis diarias consecutivas. En sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal de leve a grave, la mayor parte (> 85 %) de una dosis de 8 g de hidroxipropilbetadex se elimina a través de la orina. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, los valores de semivida aumentaron dos, cuatro y seis veces respectivamente respecto a los valores normales. En estos pacientes, perfusiones consecutivas pueden provocar la acumulación de hidroxipropilbetadex hasta llegar al estado estacionario. El hidroxipropilbetadex se elimina mediante hemodiálisis, con un aclaramiento de  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Insuficiencia hepática*

Después de una dosis oral única (200 mg), la AUC fue un 233 % superior en sujetos con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh A y B) en comparación con sujetos con función hepática normal. La unión del voriconazol a proteínas no se vio afectada por la insuficiencia hepática.

En un estudio realizado con dosis orales múltiples, el  $AUC_{\tau}$  fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child-Pugh B) que recibieron una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y sujetos con función hepática normal que recibieron 200 mg dos veces al día. No hay datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh C) (ver secciones 4.2 y 4.4).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados con voriconazol indicaron que el hígado es el órgano objetivo. Se produjo hepatotoxicidad con exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas administradas a humanos, al igual que con otros agentes antifúngicos. En ratas, ratones y perros, voriconazol también indujo cambios adrenales mínimos. Los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico no mostraron riesgos especiales para los seres humanos.

En estudios de reproducción, se demostró que el voriconazol es teratogénico para las ratas y embriotóxico para los conejos en exposiciones sistémicas equivalentes a las obtenidas en seres humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal realizado con ratas sometidas a exposiciones inferiores a las obtenidas en humanos mediante dosis terapéuticas, el voriconazol prolongó la duración de la gestación y el parto y causó distocia, con la consecuente muerte de la madre y la reducción de la supervivencia perinatal de las crías. Probablemente los efectos en el parto están mediados por mecanismos propios de la especie que implican la reducción de los niveles de estradiol, y coinciden con los observados en otros agentes antifúngicos azoles. La administración de voriconazol no indujo alternaciones en la fertilidad de ratas macho o hembra sometidas a exposiciones similares a las obtenidas en humanos mediante dosis terapéuticas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Hidroxipropilbetadex (HPBCD)

## 6.2. Incompatibilidades

El voriconazol no debe perfundirse por la misma vía o cánula simultáneamente con otros medicamentos de administración intravenosa. Se debe revisar la bolsa para comprobar que la perfusión haya finalizado. Una vez completada la perfusión de voriconazol, la vía puede utilizarse para la perfusión de otros medicamentos de administración intravenosa.

Hemoderivados y perfusión corta de soluciones concentradas de electrolitos: se deben corregir las alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia antes del inicio del tratamiento con voriconazol (ver secciones 4.2 y 4.4). El voriconazol no debe administrarse de forma simultánea con ningún hemoderivado o perfusión corta de soluciones concentradas de electrolitos, aunque las dos perfusiones se realicen por vías separadas.

Nutrición parenteral total: no es necesario interrumpir la nutrición parenteral total (NPT) cuando se prescribe con voriconazol; no obstante, sí debe perfundirse por una vía separada. Si se perfunde a través de un catéter multilumen, hay que administrar la NPT en un puerto distinto del utilizado para el voriconazol. El voriconazol no debe diluirse en soluciones de bicarbonato sódico al 4,2 % para perfusión. Se desconoce la compatibilidad con otras concentraciones.

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

## 6.3. Periodo de validez

2 años.

Después de la reconstitución, se ha demostrado que el producto es química y físicamente estable durante 24 horas de 2 a 8°C.

Desde una perspectiva microbiológica, una vez reconstituido el producto debe utilizarse de forma inmediata. Si no se utiliza de inmediato, el usuario es responsable del tiempo y las condiciones de conservación hasta el uso, y debe mantenerlo a 2-8°C (en nevera) durante un periodo máximo de 24 horas, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se ha demostrado que después de la dilución, el producto es química y físicamente estable durante tres horas de 20 a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar de forma inmediata. Si no se utiliza de inmediato, el usuario es responsable del tiempo y las condiciones de conservación hasta el uso.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I, provisto de un tapón de goma y una cápsula de cierre de aluminio con sello de plástico.

Envase de un vial.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con

él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

El polvo se reconstituye primero con 19 ml de agua para inyección o 19 ml de cloruro sódico para perfusión al 0,9 % (9 mg/ml), para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente que contenga 10 mg/ml de voriconazol. Deseche el vial de voriconazol si el vacío no arrastra el disolvente al interior de este. Se recomienda utilizar una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para garantizar la administración de la cantidad exacta (19,0 ml) de agua para inyección o de cloruro sódico para perfusión al 0,9 % (9 mg/ml). Este medicamento es de un solo uso y la solución no utilizada debe desecharse. Únicamente deben utilizarse soluciones claras e incoloras sin partículas.

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

La solución reconstituida puede diluirse en:

- Solución para inyección de cloruro de sodio 0,9% (9 mg/ml)
- Solución de Ringer lactato para perfusión intravenosa
- Sueros con glucosa y solución de Ringer-lactato al 5% para perfusión intravenosa
- Sueros con glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0,45% para perfusión intravenosa
- Sueros con glucosa al 5% para perfusión intravenosa
- Sueros con glucosa al 5% con 20 mEq de cloruro potásico para perfusión intravenosa
- Sueros con cloruro de sodio al 0,45% para perfusión intravenosa
- Sueros con glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml) para perfusión intravenosa

Se desconoce la compatibilidad del voriconazol con diluyentes distintos de los enumerados anteriormente o enumerados en la sección 6.2.

### **Volúmenes requeridos de voriconazol concentrado de 10 mg/ml**

Peso corporal (kg)	Volúmenes de voriconazol concentrado (10 mg/ml) requeridos 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)	-	-

Encontrará información adicional para los profesionales médicos o sanitarios al final del prospecto.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Xellia Pharmaceuticals ApS  
Dalslandsgade 11  
2300 Copenhagen  
Dinamarca

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Octubre 2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2019

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