



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VFEND COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg
VFEND COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg
VFEND LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 200 mg
(Voriconazol)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VFEND®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

VFEND COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 MG

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene: Voriconazol 50 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Dióxido de titanio, Estereato de magnesio, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Povidona, Triacetato de glicerol, c.s

VFEND COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 MG

Comprimidos recubiertos:

Cada comprimido recubierto contiene: Voriconazol 200 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Dióxido de titanio, Estereato de magnesio, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Povidona, Triacetato de glicerol, c.s

Liofilizado para solución parenteral:

Los frascos ampollas contienen 200 mg de voriconazol equivalentes a 10mg/ml de solución tras la reconstitución (ver sección 6.6).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos:

Los comprimidos recubiertos de Voriconazol 50 mg son: blancos, redondos, grabados con la palabra “Pfizer” de un lado y “VOR50” en el reverso.

Los comprimidos recubiertos de Voriconazol 200 mg son: blancos, redondos, grabados con la palabra “Pfizer” de un lado y “VOR200” en el reverso.

Liofilizado para solución parenteral:

Voriconazol Liofilizado para solución parenteral es un polvo blanco liofilizado que contiene nominalmente 200 mg de voriconazol presentado en un frasco ampolla de vidrio transparente de 30 mL.



CONFIDENCIAL

16746/11082016
16749/11082016
16753/11082016

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VFEND[®] (Voriconazol) es un fármaco antimicótico de amplio espectro, del grupo del triazol, y sus indicaciones son las siguientes:

- Tratamiento de las aspergilosis invasiva.
- Candidemia en pacientes no neutropénicos²⁹ y las siguientes infecciones por *Candida*: (Incluyendo *C. krusei*)^{1, 22, 29}; Infecciones diseminadas en la piel e infecciones en el abdomen, riñón, pared de la vejiga y heridas.
- Tratamiento de Candidiasis esofágica².
- Tratamiento de Infecciones fúngicas graves causadas por *Scedosporium apiospermum* (forma asexual de *Pseudallescheria boydii*) y *Fusarium* spp. incluyendo *Fusarium solani*, en pacientes intolerantes o refractarios a otra terapia.
- Profilaxis en pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones micóticas invasivas, como receptores de transplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).⁵⁵

4.2 Posología y método de administración

Comprimidos recubiertos:

Los comprimidos recubiertos de Voriconazol deben ser ingeridos por lo menos una hora antes o después de una comida.

Liofilizado para solución inyectable:

Voriconazol requiere reconstitución y dilución (ver sección 6.6) antes de su administración como solución parenteral.

Voriconazol liofilizado para solución-inyectable no es recomendado para inyección en bolo.

Se recomienda que Voriconazol sea administrado a una velocidad máxima de 3 mg/kg por hora en el transcurso de 1 a 3 horas.⁵⁶

Productos sanguíneos y concentración de electrolitos

Voriconazol no debe ser perfundido concomitantemente con cualquier producto sanguíneo o con cualquier perfusión concentrada de electrolitos de corto plazo, incluso si las dos perfusiones corren por líneas intravenosas separadas (o cánulas).³⁸ Las alteraciones en los electrolitos como: la hipokalemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con voriconazol (ver sección 4.4).



16746/11082016
16749/11082016
16753/11082016

Soluciones intravenosas (no concentradas) que contienen electrolitos.

Voriconazol puede ser perfundido al mismo tiempo con otras soluciones intravenosas (no concentradas) que contienen electrolitos, pero deben ser perfundidos por líneas separadas.

Nutrición parenteral total (NPT)

Voriconazol puede ser perfundido al mismo tiempo con nutrición parenteral total, pero deben ser perfundidos por líneas separadas. Si es perfundido a través de un catéter de múltiple lumen, la NPT necesita ser administrada usando un puerto diferente del que se usa para voriconazol (ver sección 6.2)³⁸

Uso en adultos

El tratamiento debe ser iniciado con el plan especificado para la dosis de carga de VFEND, intravenoso u oral, a fin de lograr concentraciones plasmáticas en el día 1 que se aproximen al estado estable. El tratamiento intravenoso debe continuar por un mínimo de 7 días antes de pasar al tratamiento oral (ver sección 5.1.). Una vez que el paciente muestre mejoría clínica y pueda tolerar la vía oral, el voriconazol podrá administrarse en formulación oral, ya sea en comprimido o en suspensión. Como la biodisponibilidad oral es elevada (96%); se recomienda pasar de la administración intravenosa a la oral cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. (ver sección 5.2).⁵⁶

En la siguiente tabla se proporciona información detallada sobre las recomendaciones de dosificación:⁵⁶

	Intravenosa	Oral ^a	
		Pacientes 40 kg y mayores	Pacientes menores que 40 kg
<u>Régimen de Dosis de Carga para Todas las Indicaciones (primeras 24 horas)</u>	6 mg/kg cada 12 horas (para las primeras 24 horas)	400 mg cada 12 horas (para las primeras 24 horas)	200 mg cada 12 horas (para las primeras 24 horas)
<u>Dosis de Mantención (después de las primeras 24 horas)</u>			
Profilaxis de infecciones micóticas invasoras ⁵⁵ y prevención del progreso de infecciones	3-4 mg/kg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
<i>Candida</i> invasiva severa/ Aspergillosis invasiva ^{3,21,22/} Infecciones por <i>Scedosporium</i> y <i>Fusarium</i> ^{3,21,22/} Otras infecciones serias por hongos. ^b	4 mg/kg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas



CONFIDENCIAL

16746/11082016
16749/11082016
16753/11082016

Candidemia en pacientes no neutropenicos ²⁹	3-4 mg/kg cada 12 horas ^c	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
Candidiasis esofágica	No evaluada	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas

^a En estudios de voluntarios sanos, la dosis de 200 mg por vía oral cada 12 horas proporcionó una exposición (ABCτ) similar a una dosis de 3 mg/kg por vía IV cada 12 horas, y la dosis de 300 mg por vía oral cada 12 horas proporcionó una exposición (ABCτ) similar a una dosis de 4 mg/kg por vía IV cada 12 horas (consulte la Sección 5.2).

^b En el estudio clínico fundamental de la aspergilosis invasora, la mediana de la duración del tratamiento con voriconazol fue de 10 días (intervalo 2 a 85 días). La mediana de la duración del tratamiento oral con voriconazol fue de 76 días (intervalo 2 a 232 días) (consulte la Sección 5.1).

^c En los ensayos clínicos, los pacientes con candidemia recibieron 3 mg/kg cada 12 horas como tratamiento principal, mientras que los pacientes con otras candidiasis de tejidos profundos recibieron 4 mg/kg como tratamiento de salvamento. La dosis apropiada se debe basar en la gravedad y la naturaleza de la infección.

Ajuste de la dosificación

Administración Oral

Si la respuesta del paciente no es la adecuada, puede aumentarse la dosis oral de mantenimiento desde 200 mg cada 12 horas (similar a 3mg/kg por vía IV cada 12 horas) a 300 mg cada 12 horas (similar a 4mg/kg por vía IV cada 12 horas)⁵⁶. En pacientes que pesan menos de 40 kg, la dosis oral puede aumentarse de 100 a 150 mg cada 12 horas.

Si el paciente no tolera un tratamiento a dosis tan altas (por ejemplo: 300 mg oral cada 12 horas), se aconseja reducir la dosis oral en etapas de 50 mg, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 200 mg, dos veces al día (o 100 mg dos veces al día, para pacientes que pesen menos de 40 kg).

Se puede administrar fenitoína conjuntamente con voriconazol, si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta de 200 mg a 400 mg, por vía oral, dos veces al día (100 mg a 200 mg por vía oral, dos veces al día en pacientes que pesen menos de 40 kg); (ver secciones 4.4 y 4.5).

Cuando voriconazol es coadministrado con ajuste de dosis de efavirez, la dosis de mantenimiento de voriconazol debería ser incrementada a 400 mg cada 12 horas (ver sección 4.3, 4.4 y 4.5).^{39,40}

La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y micológica del paciente.

Administración intravenosa



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

Si los pacientes responden inadecuadamente al tratamiento de 3 mg/kg dos veces al día, se aconseja aumentar la dosis intravenosa a 4 mg/kg dos veces al día.

Si los pacientes no toleran el tratamiento de 4 mg/kg dos veces al día, se aconseja reducir la dosis intravenosa a 3 mg/kg dos veces al día.

Se puede coadministrar fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento por vía intravenosa de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg cada 12 horas; ver secciones 4.4 y 4.5.

La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y micológica del paciente.

Uso en ancianos

No se necesitan ajustes de dosis en los pacientes ancianos

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Comprimidos recubiertos:

La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética de voriconazol administrado por vía oral. Por lo tanto, no se necesita ajustar la dosificación oral para pacientes con insuficiencia renal leve a severa.

Liofilizado para solución inyectable:

En pacientes con disfunción renal moderada a severa (depuración de creatinina < 50 ml/min), se produce acumulación del vehículo intravenoso β -ciclodextrina sulfobutileter sódica (SBECD). A estos pacientes se les debe administrar voriconazol oral, a menos que una evaluación de riesgo-beneficio al paciente justifique el uso de voriconazol intravenoso. Los niveles séricos de creatinina deben ser estrechamente monitorizados en estos pacientes y, si se producen aumentos, habrá que considerar el cambio al tratamiento con voriconazol oral.^{4,6,7}

Voriconazol es hemodializado con una depuración de 121 ml/min. Una sesión de hemodiálisis de cuatro horas no elimina una cantidad de voriconazol suficiente para justificar el ajuste de la dosis.⁶

El vehículo intravenoso, SBECD, es hemodializado con una depuración de 55 mL/min.⁶

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa, manifestada por pruebas de valores elevados de la función hepática (ALT, AST), pero se recomienda la monitorización continuada de las pruebas de la función hepática por posibles elevaciones mayores.

Se recomienda que se utilicen los planes estándar de dosis de carga, pero la dosis de mantenimiento debe ser reducida a la mitad en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B) que reciban Voriconazol.

16746/11082016
16749/11082016
16753/11082016

No se ha estudiado el efecto de VFEND en pacientes con cirrosis hepática crónica severa (Child-Pugh C).

Se ha sido asociado VFEND con incrementos en las pruebas de la función hepática y con signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática severa si las ventajas superan a los riesgos potenciales. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar signos de toxicidad farmacológica.

Uso en niños⁵⁶

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

El plan posológico recomendado es el siguiente:

	Intravenosa	Oral
Plan de dosis de saturación (primeras 24 horas)	9 mg/kg cada 12 horas	No se recomienda
Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)	8 mg/kg dos veces al día	9mg/kg dos veces al día (dosis máxima: 350 mg dos veces al día)

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

Se recomienda iniciar el tratamiento con el régimen intravenoso, y considerar el régimen oral solamente después de que haya una mejoría clínica importante. Nótese que una dosis intravenosa de 8 mg/kg proporcionará una exposición al voriconazol de aproximadamente el doble de una dosis oral de 9 mg/kg.

Las recomendaciones de estas dosis pediátricas se basan en los estudios en que VFEND fue administrado como una formulación en polvo para suspensión oral. La bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y los comprimidos no ha sido investigada en la población pediátrica. Considerando que se asume un tránsito gástrico-entérico limitado en los pacientes pediátricos, la absorción de los comprimidos puede ser diferente en los pacientes pediátricos comparados con los adultos.³⁵

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años no han sido establecidas (Ver sección 5.1). Por tanto, no se recomienda la administración de voriconazol a niños menores de 2 años de edad.

El uso en pacientes pediátricos de edades entre 2 a < 12 años con insuficiencia hepática o renal no ha sido estudiado (ver sección 4.8 y sección 5.2).³⁵

Adolescentes (12 a 14 años y ≥ 50 kg; 15 a 16 años con cualquier peso corporal)

La posología del voriconazol es la misma que en adultos.

Ajuste de la dosis

Si el paciente no muestra una respuesta adecuada, la dosis puede aumentarse gradualmente en 1 mg/kg (o 50 mg si se comenzó con la dosis oral máxima de 350 mg). Si el paciente no tolera el tratamiento, reduzca la dosis gradualmente en 1 mg/kg (o 50 mg si se comenzó con la dosis oral máxima de 350 mg).



CONFIDENCIAL

16746/11082016
16749/11082016
16753/11082016

Profilaxis en adultos y niños⁶⁴

El tratamiento profiláctico debe ser iniciado en el día del trasplante y puede ser administrado por hasta 100 días. Es posible su continuación por hasta 180 días después del trasplante en caso de inmunosupresión continua o enfermedad injerto contra huésped (EICH) (véase Sección 5.1).

Posología

El régimen posológico recomendado para profilaxis es el mismo que para el tratamiento en los respectivos grupos etarios. Consulte las tablas de tratamiento anteriores.

Duración de la profilaxis

La seguridad y eficacia del uso de voriconazol por más de 180 días no se han estudiado adecuadamente en ensayos clínicos.

4.3 Contraindicaciones

Voriconazol está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al voriconazol o a cualquiera de los excipientes.

La coadministración de los sustratos de CYP3A4, terfanidina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con voriconazol está contraindicada, por cuanto las mayores concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden provocar la prolongación del QTc y casos infrecuentes de *torsades de pointes* (ver sección 4.5).

La administración conjunta de voriconazol y sirolimus está contraindicada, ya que el voriconazol ha demostrado que aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de sirolimus en voluntarios sanos (ver sección 4.5).⁹

La coadministración de voriconazol con rifabutin⁵⁶ rifampicina, carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (por ejemplo: fenobarbital) está contraindicada, por cuanto estos medicamentos disminuirán las concentraciones plasmáticas de voriconazol de manera significativa (ver sección 4.5).

La coadministración con efavirenz en dosis estándar de 400 mg una vez al día o mayores está contraindicada porque, en estas dosis, el efavirenz disminuye considerablemente las concentraciones plasmáticas de voriconazol en sujetos sanos. Voriconazol también aumenta considerablemente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (consulte la sección 4.5; respecto a dosis más bajas, consulte la sección 4.4).⁵⁶

La coadministración de voriconazol con altas dosis de ritonavir (400 mg cada 12 horas) está contraindicada, porque ritonavir disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol en pacientes sanos (ver sección 4.5 para dosis bajas, ver sección 4.4).⁵⁶

La coadministración de alcaloides del ergot (ergotamina, dihidroergotamina), que son sustratos de CYP3A4, está contraindicada, por cuanto las mayores concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden producir el ergotismo (ver sección 4.5).



CONFIDENCIAL

16746/11082016
16749/11082016
16753/11082016

La coadministración de voriconazol con la “Hierba de San Juan” está contraindicado (ver sección 4.5).⁴⁴

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Hipersensibilidad: Hay que tener precaución al recetar voriconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Reacciones relacionadas con la perfusión: Las reacciones relacionadas con la perfusión, predominantemente rubor y náuseas, fueron observadas durante la administración parenteral de voriconazol. Dependiendo de la severidad de los síntomas, habrá que considerar la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8)¹⁰.

Eventos adversos cardíacos: Se ha asociado algunos azoles, incluido el voriconazol, con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma^{24,66}. Durante el desarrollo clínico y vigilancia post-comercialización, se han producido casos raros de *torsade de pointes* en pacientes tratados con voriconazol, que presentaban factores de riesgo, como antecedentes de quimioterapia cardiopélica, miocardiopatía, hipopotasemia y la administración concomitante de otros medicamentos que pueden haber contribuido.²⁴ El voriconazol debe ser administrado con precaución a pacientes que pueden padecer de arritmias provocadas por distintas enfermedades tales como⁶⁴.

- Prolongación de QT congénita o adquirida
- Cardiomiopatía, en particular cuando hay falla cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias asintomáticas existentes
- Medicamentos concomitantes conocidos por prolongar el intervalo QT (véase Sección 4.5)

Trastornos de los electrolitos como la hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben ser monitoreados y corregidos, de ser necesario, previamente a la iniciación y durante el tratamiento con voriconazol (véase sección 4.2).⁶⁴

Se llevó a cabo un estudio en voluntarios sanos que examinó el efecto sobre el intervalo QT de dosis únicas de voriconazol hasta cuatro veces la dosis diaria habitual. Ningún sujeto del grupo tuvo un incremento en QT_c de ≥ 60 mseg desde la línea base. Ninguno de los sujetos experimentó una prolongación del intervalo que excediera el umbral, clínicamente relevante, de 500 mseg (ver sección 5.1).²⁵

Toxicidad hepática: Durante el tratamiento con voriconazol se ha observado en estudios clínicos casos de reacciones hepáticas severas (incluida la hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, con muerte). Se comprobó que los casos de reacciones hepáticas se produjeron fundamentalmente, en pacientes con enfermedades médicas subyacentes severas (predominantemente neoplasias malignas hematológicas). Entre pacientes sin factores de riesgos identificables se produjeron reacciones hepáticas transitorias, incluida la hepatitis y la ictericia. La disfunción hepática se revirtió, habitualmente, al suspender el tratamiento.

Monitorización de la función hepática:⁶⁴



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

Los pacientes que reciben voriconazol deben ser cuidadosamente monitoreados en busca de toxicidad hepática. El manejo clínico debe incluir evaluaciones de laboratorio de la función hepática (específicamente AST y ALT) al inicio del tratamiento con voriconazol y al menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento. De continuar el mismo, la frecuencia de monitorización puede reducirse a mensual si no hay cambios en las pruebas de función hepática.

Si la función hepática se eleva marcadamente, se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol, a menos que el criterio médico acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento para el paciente justifique la continuación del tratamiento (véase Sección 4.2).

Reacciones adversas visuales: Ha habido reportes post-comercialización de eventos adversos visuales prolongados, incluyendo neuritis óptica y papiledema. Estos eventos han ocurrido principalmente en pacientes gravemente enfermos quienes tienen condiciones subyacentes y/o medicación concomitante la cual podría causar o contribuir a estos eventos (ver sección 4.8).⁴⁸

Reacciones adversas renales: Se observó insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos bajo tratamiento con voriconazol. Los pacientes tratados con voriconazol pueden ser tratados concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos y tener enfermedades concurrentes que produzcan deterioro de la función renal.

Monitorización de la función renal: Los pacientes deben ser monitorizados para descartar el desarrollo de anomalías en la función renal. Esto debe incluir evaluación de laboratorio, en particular, de la creatinina sérica (ver sección 4.2)

Monitoreo de la función pancreática: Adultos y niños con factores de riesgo de pancreatitis aguda (por ejemplo: quimioterapia reciente, trasplante de células madres hematopoyéticas [HSCT], deberían ser monitoreados por el desarrollo de pancreatitis durante el tratamiento con voriconazol.⁴⁵

Reacciones dermatológicas: Los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como el síndrome de Stevens-Johnson, durante el tratamiento con voriconazol. Si los pacientes desarrollan una erupción, deben ser monitorizados con frecuencia y se debe interrumpir voriconazol si las lesiones progresan.

Además, se asoció al voriconazol con reacciones cutáneas por fotosensibilidad. Se recomienda informar a los pacientes, incluidos los niños, que se debe evitar la exposición a la luz solar directa durante el tratamiento y que se deben aplicar medidas, como por ejemplo, usar ropa protectora y pantalla solar con un alto factor de protección (FPS)⁶⁴.

Tratamiento a largo plazo⁶⁴

Los siguientes eventos adversos se han informado en relación con el tratamiento a largo plazo con voriconazol.

Carcinoma de células escamosas de la piel (CEE): en pacientes con reacciones cutáneas de fotosensibilidad y factores adicionales de riesgo, el carcinoma de células escamosas de la piel y melanoma han sido informados durante el tratamiento a largo plazo.⁵³ Si ocurren reacciones fototóxicas,



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

debe buscarse el consejo multidisciplinario y derivar al paciente a un dermatólogo. Se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento. La evaluación dermatológica ha de realizarse en forma regular y sistemática, siempre que se continúe el tratamiento con voriconazol a pesar de lesiones relacionadas con fototoxicidad, para permitir la detección temprana y el manejo de lesiones malignas.

Si un paciente desarrolla un lesión de piel consistente con lesiones cutáneas premalignas, un carcinoma de células escamosas o melanoma, se debe considerar discontinuar voriconazol.

Periostitis no infecciosa:⁶⁴ Se ha informado casos de periostitis en pacientes trasplantados durante la terapia prolongada de voriconazol. Si un paciente desarrolla dolor óseo y hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, se deberá discontinuar el tratamiento con voriconazol⁵⁶

Uso pediátrico: No han sido establecidas la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años (ver sección 5.1). Voriconazol está indicado para pacientes pediátricos de dos años o más. Se observó una mayor frecuencia de elevación de las enzimas hepáticas en la población pediátrica (ver sección 4.8).⁶⁵ La función hepática debe ser monitorizada en niños y en adultos. La biodisponibilidad oral puede ser limitada en pacientes pediátricos de edades de entre 2 a <12 años con mala absorción y muy bajo peso para la edad. En ese caso, la administración de Voriconazol intravenoso es recomendado.³⁵

La frecuencia de reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Dado que se ha informado una evolución hacia el CEE, se justifican medidas estrictas de fotoprotección en esta población de pacientes. En niños que presenten lesiones de fotoenvejecimiento, como por ejemplo, lentigo o efélides, se recomienda evitar la luz solar y realizar un seguimiento dermatológico aún después de la interrupción del tratamiento.⁶⁴

Everolimus (sustrato de CYP3A4, sustrato de P-gp): No se recomienda coadministrar voriconazol y everolimus dado que voriconazol puede aumentar considerablemente las concentraciones del everolimus. Aún no se cuenta con datos suficientes que permitan hacer recomendaciones posológicas para estas situaciones (consulte la Sección 4.5).⁵⁶

Fluconazol (CYP2C9, CYP2C19 e inhibidor CYP3A4): La coadministración de voriconazol oral y fluconazol oral resulta en un aumento significativo en C_{max} y ABC τ del voriconazol en sujetos sanos. La dosis reducida y/o la frecuencia de voriconazol y fluconazol la cual eliminaría este efecto no ha sido establecida, se recomienda monitoreo el de las reacciones adversas asociadas a voriconazol si éste es usado secuencialmente después de fluconazol (ver sección 4.5).⁵⁶

Efavirenz (inductor CYP450, inhibidor y sustrato de CYP3A4): Cuando voriconazol es coadministrado con efavirenz la dosis de voriconazol debería ser incrementada a 400 mg dos veces al día y la de efavirenz debiera ser reducida a 300 mg cada 24 horas (ver sección 4.2, 4,3 y 4.5).^{39, 40,47}

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450): Se recomienda la cuidadosa monitorización de los niveles de fenitoína cuando se la administra conjuntamente con voriconazol. El uso concomitante de voriconazol y fenitoína debe ser evitado, a menos que las ventajas superen a los riesgos (ver sección 4.5).



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

Ritonavir (inductor potente de CYP450, inhibidor y sustrato de CYP3A4): La coadministración de voriconazol y bajas dosis de ritonavir (100 mg dos veces al día) debería evitarse a menos que el estudio de los beneficios/riesgos justifique el uso de voriconazol. (Ver sección 4.5, para altas dosis ver sección 4.3).⁴¹

Metadona (sustrato de CYP3A4): Incrementos en las concentraciones plasmáticas de metadona han sido asociadas con toxicidad incluyendo prolongamiento QT. Se recomienda monitorización frecuente por eventos adversos y toxicidad relacionada a metadona durante la coadministración. Una reducción de dosis puede ser necesaria. (ver sección 4.5)³⁶

Opiáceos de corta acción (sustrato CYP3A4): La reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y de otros opiáceos de corta acción similares en estructura a alfentanilo y metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, sufentanilo, fentanilo); debe ser considerada cuando se coadministra con voriconazol (ver sección 4.5)⁴⁶. La vida media de alfentanilo se prolonga cuatro veces cuando éste se coadministra con voriconazol. En un estudio independiente publicado, el uso concomitante de voriconazol con fentanilo resultó en un aumento en el promedio de ABC 0-∞ de fentanilo en 1,4 veces. El monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a los opiáceos (incluyendo un largo periodo de monitoreo respiratorio) podría ser necesario.^{49, 56}

Opiáceos de larga duración (sustrato CYP3A4): Una reducción en la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de larga duración metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo: hidrocodona) debe ser considerada cuando se coadministra con voriconazol. El monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados a los opiáceos podría ser necesario (ver sección 4.5).⁵³

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El voriconazol es metabolizado por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol, respectivamente y hay potencial para voriconazol de aumentar las concentraciones plasmáticas de las sustancias metabolizadas por estas isoenzimas CYP450.⁵⁶

A menos que se especifique lo contrario, los estudios de interacción con otros medicamentos han sido realizados en hombres sanos, administrando dosificaciones múltiples hasta alcanzar el estado estable, con voriconazol por vía oral, a 200 mg dos veces al día. Estos resultados resultan relevantes para otras poblaciones y vías de administración.⁵⁶

Voriconazol debería ser administrado con precaución en pacientes que reciben medicación concomitante que se sabe prolonga el intervalo QT. Cuando hay también un potencial para voriconazol de incrementar los niveles plasmáticos de sustancias metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (ej: ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida) su coadministración está contraindicada (ver bajo y la sección 4.3)⁵⁶

Tabla de interacciones

Las interacciones entre el voriconazol y otros productos medicinales se enumeran en la tabla siguiente (una vez al día se indica “QD”, dos veces al día “BID”, tres veces al día “TID” y no determinado “ND”).



16746/11082016
 16749/11082016
 16753/11082016

La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético está basada en el intervalo de confianza de 90 % de la razón de las medias geométricas; está dentro (\leftrightarrow), abajo (\downarrow) o arriba (\uparrow) del intervalo de 80 a 125 %. El asterisco (*) indica una interacción bidireccional. AUC_{τ} , AUC_t y $AUC_{0-\infty}$ representan el área bajo la curva a lo largo de un intervalo de administración que va del tiempo cero al tiempo de medición detectable, y del tiempo cero al infinito, respectivamente.⁵⁶

Las interacciones se presentan en la tabla en el orden siguiente: contraindicaciones, aquellas que requieren ajuste de la dosis y vigilancia biológica o clínica cuidadosa y, por último, aquellas que no tienen interacción farmacocinética relevante pero pueden ser de interés clínico en este campo terapéutico.⁵⁶

Producto farmacéutico <i>[Mecanismo de interacción]</i>	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones respecto a la coadministración
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina y terfenadina <i>[sustratos de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos productos farmacéuticos puede ocasionar prolongación del intervalo QTc y casos raros de taquicardia ventricular polimorfa (<i>torsades de pointes</i>).	Contraindicados (consulte la Sección 4.3)
Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (p. ej., fenobarbital, mefobarbital) <i>[inductores potentes de CYP450]</i>	Aunque no se ha estudiado, es posible que la carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada disminuyan considerablemente las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	Contraindicados (consulte la Sección 4.3)
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa <i>[inductor de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4]</i>) Efavirenz 400 mg QD, coadministrado con voriconazol 200 mg BID Dosis baja (300 mg QD, coadministrado con voriconazol, 400 mg BID)*	$C_{m\acute{a}x}$ de efavirenz \uparrow 38 % AUC_{τ} de efavirenz \uparrow 44 % $C_{m\acute{a}x}$ de voriconazol \downarrow 61 % AUC_{τ} de voriconazol \downarrow 77 % En comparación con efavirenz 600 mg QD, $C_{m\acute{a}x}$ de efavirenz \leftrightarrow AUC_{τ} de efavirenz \uparrow 17 % En comparación con voriconazol, 200 mg BID, $C_{m\acute{a}x}$ de voriconazol \uparrow 23 % AUC_{τ} de voriconazol \downarrow 7 %	Están contraindicadas las dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg QD o mayores (consulte la Sección 4.3). El voriconazol se puede coadministrar con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 400 mg BID y la dosis del efavirenz se disminuye a 300 mg QD. Al interrumpir el tratamiento con voriconazol,



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

Producto farmacéutico <i>[Mecanismo de interacción]</i>	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones respecto a la coadministración
		deberá restablecerse la dosis inicial de efavirenz (consulte la Sección 4.2).
Alcaloides del cornezuelo del centeno (p. ej., ergotamina y dihidroergotamina) <i>[sustratos de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, es posible que el voriconazol aumente la concentración plasmática de los alcaloides del cornezuelo de centeno y ocasione ergotismo.	Contraindicados (consulte la Sección 4.3)
Rifabutina <i>[inductor potente de CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (coadministrado con voriconazol, 400 mg BID)*	$C_{m\acute{a}x}$ de voriconazol ↓ 69 % AUC_{τ} de voriconazol ↓ 78 % $C_{m\acute{a}x}$ de rifabutina ↑ 195 % AUC_{τ} de rifabutina ↑ 331 % En comparación con voriconazol, 200 mg BID, C_{max} de voriconazol ↑ 104 % AUC_{τ} de voriconazol ↑ 87 %	Contraindicados (consulte la Sección 4.3)
Rifampicina (600 mg QD) <i>[inductor potente de CYP450]</i>	$C_{m\acute{a}x}$ de voriconazol ↓ 93 % AUC_{τ} de voriconazol ↓ 96 %	Contraindicados (consulte la Sección 4.3)



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

Producto farmacéutico [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones respecto a la coadministración
<p>Ritonavir (inhibidor de la proteasa) [inductor potente de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4] Dosis alta (400 mg BID)</p> <p>Dosis baja (100 mg BID)*</p>	<p>$C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{τ} de ritonavir ↔ $C_{m\acute{a}x}$ de voriconazol ↓ 66 % AUC_{τ} de voriconazol ↓ 82 %</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$ de ritonavir ↓ 25 % AUC_{τ} de ritonavir ↓ 13 % $C_{m\acute{a}x}$ de voriconazol ↓ 24 % AUC_{τ} de voriconazol ↓ 39 %</p>	<p>Está contraindicada la coadministración de voriconazol y de dosis altas de ritonavir (400 mg y más BID) (consulte la Sección 4.3).</p> <p>Debe evitarse la coadministración de voriconazol y ritonavir en dosis bajas (100 mg BID), a menos que una evaluación del riesgo/beneficio para el paciente justifique el uso de voriconazol.</p>
<p>Hierba de San Juan [inductor de CYP450; Inductor de P-gp] 300 mg TID (coadministrada con voriconazol en dosis única de 400 mg)</p>	<p>En un estudio independiente publicado, $AUC_{0-\infty}$ de voriconazol ↓ 59 %</p>	<p>Contraindicados (consulte la Sección 4.3)</p>
<p>Everolimus [sustrato de CYP3A4, sustrato de P-gp]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado, es posible que el voriconazol aumente considerablemente las concentraciones plasmáticas de everolimus.</p>	<p>No se recomienda coadministrar voriconazol y everolimus porque el voriconazol puede aumentar considerablemente las concentraciones del everolimus (consulte la Sección 4.4).</p>
<p>Fluconazol (200 mg QD) [Inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]</p>	<p>$C_{m\acute{a}x}$ de voriconazol ↑ 57 % AUC_{τ} de voriconazol ↑ 79 % $C_{m\acute{a}x}$ de fluconazol ND AUC_{τ} de fluconazol ND</p>	<p>No se ha establecido en cuanto debe reducirse la frecuencia o la cantidad de voriconazol y fluconazol para eliminar este efecto. Se recomienda vigilar en busca de eventos adversos vinculados al voriconazol, si este se utiliza a continuación de fluconazol.</p>



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

Producto farmacéutico <i>[Mecanismo de interacción]</i>	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones respecto a la coadministración
<p>Fenitoína <i>[sustrato de CYP2C9 e inductor potente de CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (coadministrado con voriconazol, 400 mg BID)*</p>	<p>$C_{m\acute{a}x}$ de voriconazol ↓ 49 % AUC_{τ} de voriconazol ↓ 69 %</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$ de fenitoína ↑ 67 % AUC_{τ} de fenitoína ↑ 81 % En comparación con voriconazol, 200 mg BID, $C_{m\acute{a}x}$ de voriconazol ↑ 34 % AUC_{τ} de voriconazol ↑ 39 %</p>	<p>El uso concomitante de voriconazol y fenitoína debe ser evitado, a menos que las ventajas superen a los riesgos. Se recomienda vigilar minuciosamente los niveles plasmáticos de fenitoína.</p> <p>La fenitoína se puede coadministrar con voriconazol si la dosis de mantenimiento del voriconazol se aumenta a 5 mg/kg por vía IV BID o de 200 mg a 400 mg por vía oral BID (100 mg a 200 mg por vía oral BID en pacientes con peso menor de 40 kg) (consulte la Sección 4.2).</p>
<p>Anticoagulantes</p> <p>Warfarina (30 mg en dosis única, coadministrada con voriconazol en dosis de 300 mg BID) <i>[sustrato de CYP2C9]</i></p> <p>Otras cumarinas de administración oral (p. ej., fenprocumón, acenocumarol) <i>[sustratos de CYP2C9 y CYP3A4]</i></p>	<p>El aumento máximo del tiempo de protrombina fue de aproximadamente el doble.</p> <p>Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas, lo que puede causar un aumento del tiempo de protrombina.</p>	<p>Se recomienda mantener una vigilancia estrecha del tiempo de protrombina u otros parámetros pertinentes de anticoagulación, y ajustar en forma acorde las dosis de anticoagulantes.</p>



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

Producto farmacéutico <i>[Mecanismo de interacción]</i>	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones respecto a la coadministración
Benzodiazepinas (p. ej., midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[sustratos de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado en el ámbito clínico, es posible que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas que son metabolizadas por CYP3A4 y que origine un efecto sedante prolongado.	Se debe considerar la reducción de la dosis de benzodiazepinas.
Inmunosupresores <i>[sustratos de CYP3A4]</i> Sirolimus (2 mg en dosis única) Ciclosporina (en receptores de trasplante renal estables que reciben tratamiento a largo plazo con ciclosporina) Tacrolimus (0.1 mg/kg en dosis única)	En un estudio independiente publicado, $C_{m\acute{a}x}$ de sirolimus \uparrow 6.6 veces. $AUC_{0-\infty}$ de sirolimus \uparrow 11 veces $C_{m\acute{a}x}$ de ciclosporina \uparrow 13 % AUC_T de ciclosporina \uparrow 70 % $C_{m\acute{a}x}$ de tacrolimus \uparrow 117 % AUC_T de tacrolimus \uparrow 221 %	La coadministración de voriconazol y sirolimus está contraindicada (consulte la Sección 4.3). Cuando se inicie voriconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, se recomienda disminuir a la mitad la dosis de esta última y vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de ciclosporina. El aumento de los niveles de ciclosporina se ha vinculado con nefrotoxicidad. <u>Al interrumpir el voriconazol, se debe vigilar cuidadosamente los niveles de ciclosporina y aumentar la dosis según se requiera.</u> Cuando se inicie voriconazol en pacientes que ya reciben tacrolimus, se recomienda disminuir a un tercio la dosis de tacrolimus y vigilar cuidadosamente su concentración. Aumento de los niveles de tacrolimus



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

Producto farmacéutico <i>[Mecanismo de interacción]</i>	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones respecto a la coadministración
		fueron asociados con nefrotoxicidad. <u>Cuando se discontinúa la administración de voriconazol, los niveles de tacrolimus deben ser vigilados cuidadosamente y la dosis aumentada según sea necesario.</u>
Opiáceos de acción prolongada <i>[sustratos de CYP3A4]</i> Oxicodona (10 mg en dosis única)	En un estudio publicado independiente, C_{max} de oxicodona ↑ 1,7 veces $AUC_{0-\infty}$ de oxicodona ↑ 3,6 veces	Debe considerarse la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (p. ej., hidrocodona). Puede requerirse una vigilancia frecuente para detectar eventos adversos vinculados a los opiáceos.
Metadona (32 a 100 mg QD) <i>[sustrato de CYP3A4]</i>	C_{max} de R-metadona (activa) ↑ 31 % AUC_{τ} de R-metadona (activa) ↑ 47 % C_{max} de S-metadona ↑ 65 % AUC_{τ} de S-metadona ↑ 103 %	Se recomienda la vigilancia frecuente para detectar toxicidad y eventos adversos relacionados con la metadona, incluida la prolongación del QT. Es posible que se requiera una reducción de la dosis de metadona.



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

Producto farmacéutico [Mecanismo de interacción]	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones respecto a la coadministración
Agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) [sustratos de CYP2C9] Ibuprofeno (400 mg en dosis única) Diclofenaco (50 mg en dosis única)	$C_{m\acute{a}x}$ de S-ibuprofeno ↑ 20 % $AUC_{0-\infty}$ de S-ibuprofeno ↑ 100 % $C_{m\acute{a}x}$ de diclofenaco ↑ 114 % $AUC_{0-\infty}$ de diclofenaco ↑ 78 %	Se recomienda la vigilancia frecuente para detectar toxicidad y eventos adversos relacionados con los NSAID. Puede ser necesario reducir la dosis de los NSAID.
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibidor de CYP2C19; sustrato de CYP2C19 y de CYP3A4]	$C_{m\acute{a}x}$ de omeprazol ↑ 116 % AUC_{τ} de omeprazol ↑ 280 % $C_{m\acute{a}x}$ de voriconazol ↑ 15 % AUC_{τ} de voriconazol ↑ 41 % Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos de CYP2C19 pueden también ser inhibidos por el voriconazol, lo cual puede causar aumento de las concentraciones plasmáticas de estos productos farmacéuticos.	No se recomienda ajustar la dosis del voriconazol. Cuando se inicie voriconazol en pacientes que ya reciben omeprazol en dosis de 40 mg o más, se recomienda disminuir a la mitad la dosis de omeprazol.
Anticonceptivos orales* [sustrato de CYP3A4; inhibidor de CYP2C19] Noretisterona–etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	$C_{m\acute{a}x}$ de etinilestradiol ↑ 36 % AUC_{τ} de etinilestradiol ↑ 61 % $C_{m\acute{a}x}$ de noretisterona ↑ 15 % AUC_{τ} de noretisterona ↑ 53 % $C_{m\acute{a}x}$ de voriconazol ↑ 14 % AUC_{τ} de voriconazol ↑ 46 %	Se recomienda vigilar en busca de eventos adversos relacionados con los anticonceptivos orales, además de los del voriconazol.
Opiáceos de acción breve [sustratos de CYP3A4] Alfentanilo (20 µg/kg en dosis única, con naloxona concomitante) Fentanilo (5 µg/kg en dosis única)	En un estudio publicado independiente, $AUC_{0-\infty}$ de alfentanilo ↑ 6 veces En un estudio publicado independiente, $AUC_{0-\infty}$ de fentanilo ↑ 1,34 veces	Debe considerarse la reducción de la dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción breve de estructura similar a la del alfentanilo y metabolizados por CYP3A4 (p. ej., sufentanilo). Se recomienda hacer una vigilancia prolongada y frecuente para detectar depresión respiratoria y otros eventos adversos vinculados a los opiáceos.



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

Producto farmacéutico <i>[Mecanismo de interacción]</i>	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones respecto a la coadministración
Estatinas (p. ej., lovastatina) <i>[sustratos de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado en el ámbito clínico, es posible que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de estatinas que son metabolizadas por CYP3A4 y podría ocasionar rabdomiólisis.	Debe considerarse la reducción de las dosis de estatinas.
Sulfonilureas (p. ej., tolbutamida, glipizida, gliburida) <i>[sustratos de CYP2C9]</i>	Aunque no se ha estudiado, es posible que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas y que cause hipoglucemia.	Se recomienda hacer vigilancia cuidadosa de la glucemia. Se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilureas.
Alcaloides de la vinca (p. ej., vincristina y vinblastina) <i>[sustratos de CYP3A4]</i>	Aunque no se ha estudiado, es posible que el voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca y ocasione neurotoxicidad.	Se debe considerar la reducción de la dosis de los alcaloides de la vinca.
Otros inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* <i>[sustratos e inhibidores de CYP3A4]</i>	No sometido a estudio clínico. Estudios <i>in vitro</i> muestran que el voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH y que estos inhibidores pueden, a su vez, inhibir el metabolismo del voriconazol.	Puede requerirse una vigilancia cuidadosa para detectar posibles efectos tóxicos o ineficacia del medicamento; puede necesitarse ajustar la dosis.
Otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) (p. ej., delavirdina, nevirapina)* <i>[sustratos e inhibidores de CYP3A4 o inductores de CYP450]</i>	No sometido a estudio clínico. Estudios <i>in vitro</i> muestran que los NNRTI pueden inhibir el metabolismo del voriconazol y que este puede inhibir el metabolismo de los NNRTI. Los datos acerca del efecto del efavirenz en el voriconazol indican que los NNRTI pueden inducir el metabolismo del voriconazol.	Puede requerirse una vigilancia cuidadosa para detectar posibles efectos tóxicos o ineficacia del medicamento; puede necesitarse ajustar la dosis.



CONFIDENCIAL

16746/11082016
16749/11082016
16753/11082016

Producto farmacéutico <i>[Mecanismo de interacción]</i>	Interacción Cambios en la media geométrica (%)	Recomendaciones respecto a la coadministración
Cimetidina (400 mg BID) <i>[inhibidor inespecífico de CYP450 y aumenta el pH gástrico]</i>	C_{\max} de voriconazol ↑ 18 % AUC _τ de voriconazol ↑ 23 %	Sin ajuste de la dosis
Digoxina (0,25 mg QD) <i>[sustrato de P-gp]</i>	C_{\max} de digoxina ↔ AUC _τ de digoxina ↔	Sin ajuste de la dosis
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibidor y sustrato de CYP3A4]</i>	C_{\max} Indinavir ↔ AUC _τ de indinavir ↔ C_{\max} de voriconazol ↔ AUC _τ de voriconazol ↔	Sin ajuste de la dosis
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) <i>[inhibidor de CYP3A4]</i> Azitromicina (500 mg QD)	C_{\max} y AUC _τ de voriconazol ↔ C_{\max} y AUC _τ de voriconazol ↔ Se desconoce el efecto que tenga el voriconazol en la eritromicina o la azitromicina.	Sin ajuste de la dosis
Ácido micofenólico (1 g en dosis única) <i>[sustrato de la UDP-glucuroniltransferasa]</i>	C_{\max} del ácido micofenólico ↔ AUC _t del ácido micofenólico ↔	Sin ajuste de la dosis
Prednisolona (60 mg en dosis única) <i>[sustrato de CYP3A4]</i>	C_{\max} de prednisolona ↑11 % AUC _{0-∞} de prednisolona ↑34 %	Sin ajuste de la dosis
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumenta el pH gástrico]</i>	C_{\max} y AUC _τ de voriconazol ↔	Sin ajuste de la dosis

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No se dispone información adecuada sobre el uso de voriconazol en embarazadas.



CONFIDENCIAL

16746/11082016
16749/11082016
16753/11082016

Los estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial para los humanos es desconocido.

Voriconazol no debe ser usado durante el embarazo, a menos que las ventajas para la madre superen claramente el riesgo potencial para el feto.

Mujeres con potencial de concebir:

Las mujeres con el potencial de concebir hijos deben usar métodos efectivos anticonceptivos durante el tratamiento con voriconazol.

Lactancia:

La excreción de voriconazol en la leche materna no ha sido investigada. La lactancia debe interrumpirse al iniciar el tratamiento con voriconazol.⁶⁴

Fertilidad:

En un estudio con animales, no se demostró deterioro de la fertilidad en machos ni en hembras de rata (Ver Sección 5.3).^{61,62}

4.7 Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinaria

Voriconazol puede provocar cambios transitorios y reversibles de la visión, incluidas la visión borrosa, la percepción visual alterada/aumentada y/o la fotofobia. Los pacientes deben evitar tareas potencialmente peligrosas, como conducir u operar maquinaria mientras estén experimentando estos síntomas. Los pacientes no deben conducir de noche mientras estén en tratamiento con voriconazol.

4.8 Reacciones Adversas

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se fundamenta en una base de datos de seguridad, integrada por más de 2000 sujetos (1603 pacientes adultos en ensayos terapéuticos).^{12,13,29,65} Esto representa una población heterogénea, que incluye a pacientes con neoplasias malignas hematológicas, pacientes infectados con VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas resistentes, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

Además, se investigó la seguridad del voriconazol en 279 pacientes (incluyendo 270 adultos) que se trataron con voriconazol en estudios de profilaxis. El perfil de eventos adversos en estos estudios de profilaxis fue similar al perfil de seguridad establecido a partir de 2000 sujetos en estudios clínicos del voriconazol.^{55,65}

La tabla siguiente incluye reacciones adversas por toda causalidad en 1873 adultos de estudios terapéuticos (1603) y de profilaxis (270) combinados⁶⁵ Los eventos adversos señalados con mayor frecuencia fueron deterioros visuales, pruebas de función hepática anormales, pirexia, erupción cutánea, vómito, náusea, diarrea, dolor de cabeza, edema periférico y dolor abdominal.⁶⁵ En general, la severidad



CONFIDENCIAL

16746/11082016

16749/11082016

16753/11082016

de las reacciones adversas fue leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas cuando los datos de seguridad se analizaron por edad, raza o sexo.



Tabla de reacciones adversas al medicamento (RAM) para adultos en los estudios terapéuticos y profilácticos combinados: RAM y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema.⁶⁶

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	sinusitis	2,19
	colitis pseudomembranosa	0,32
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	carcinoma de células escamosas ^{*,g, 67,68}	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	agranulocitosis ^a	7,21
	anemia	5,66
	trombocitopenia ^b	5,61
	pancitopenia	1,98
	leucopenia	1,01
	Falla de la médula ósea	0,48
	linfadenopatía	0,43
	eosinofilia	0,32
	coagulación intravascular diseminada	0,05
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad	0,75
	reacción anafilactoide	0,05
Trastornos endocrinos	insuficiencia suprarrenal	0,48
	hipotiroidismo	0,11
	hipertiroidismo	0,05
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema periférico	16,92
	hipopotasemia	8,38
	hipoglucemia	1,71
	hiponatremia ^{*,63}	1,12
Trastornos psiquiátricos	insomnio ²⁹	6,19
	alucinaciones	5,77
	estado de confusión	5,71
	depresión	4,43
	ansiedad	4,11
	agitación	2,88
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	14,68
	mareos	4,43
	parestesia	2,88
	tremor	2,67
	somnolencia ²⁹	2,35
	hipertonía ^e	2,14



Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	síncope	1,39
	neuropatía periférica ⁶³	0,96
	disgeusia	0,91
	hipoestesia	0,85
	encefalopatía ^{c,29}	0,59
	ataxia	0,43
	edema cerebral	0,21
	trastornos extrapiramidales ^d	0,11
	síndrome de Guillain-Barré	0,05
	encefalopatía hepática	0,05
	nistagmo	0,05
	Trastornos oculares	deterioro visual ^h
hemorragia retiniana		1,55
diplopia		0,64
edema de papila ^g		0,32
escleritis		0,27
blefaritis		0,11
crisis oculóginas		0,11
desorden del nervio óptico ^f		0,11
opacidad corneal		0,05
atrofia óptica		0,05
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	0,91
	tinnitus ²⁹	0,69
	hipoacusia ²⁹	0,64
Trastornos cardíacos	taquicardia	7,31
	bradicardia	2,46
	arritmia supraventricular	1,28
	taquicardia supraventricular a ³⁴	0,85
	extrasístoles ventriculares	0,69
	taquicardia ventricular ²⁴	0,53
	electrocardiograma QT prolongado ^{24,34}	0,32
	fibrilación ventricular	0,21
	bloqueo auriculoventricular completo	0,05
	bloqueo de rama	0,05
	ritmo nodal	0,05
	torsades de pointes ²⁴	0,05
Trastornos vasculares	hipotensión	8,54



Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	flebitis	1,55
	tromboflebitis	0,43
	linfangitis	0,16
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico	edema pulmonar	2,67
	síndrome de dificultad respiratoria aguda	1,12
Trastornos gastrointestinales	vómitos	18,95
	diarrea	18,21
	náusea	17,35
	dolor abdominal	13,83
	estreñimiento	8,49
	dispepsia	3,26
	gingivitis	1,44
	queilitis	1,01
	glositis	0,69
	gastroenteritis	0,59
	duodenitis	0,32
	pancreatitis	0,21
	lengua hinchada	0,16
	peritonitis	0,11
Trastornos hepatobiliares	prueba de función hepática anormal	25,25
	hepatitis ¹	3,15
	ictericia colestásica	2,62
	ictericia	2,24
	hepatomegalia	0,85
	colecistitis	0,75
	insuficiencia hepática	0,53
	colecistiasis	0,48
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción	12,33
	prurito	4,48
	dermatitis exfoliativa	1,55
	alopecia	1,49
	erupción maculo-papular	2,14
	reacción de fotosensibilidad	0,91
	púrpura	0,85
	urticaria	0,48
	eczema	0,11
	síndrome de Stevens-Johnson	0,11



Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	angioedema	0,05
	erupción medicamentosa	0,05
	eritema multiforme	0,05
	pseudoporfiria ⁵³	0,05
	psoriasis	0,05
	necrólisis epidérmica tóxica	0,05
	lupus eritematoso cutáneo*	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de espalda	5,29
	artritis	0,32
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal aguda	8,06
	hematuria	2,94
	proteinuria	0,27
	nefritis	0,16
	necrosis renal tubular	0,11
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	pirexia	26,21
	escalofríos	8,17
	dolor en el pecho	5,29
	astenia	4,16
	edema facial ^l	2,83
	reacción en el sitio de infusión	0,80
	enfermedad de tipo gripal	0,27
Investigaciones	aumentó de creatinina en la sangre	2,94
	aumentó de urea en la sangre	0,80
	aumentó de colesterol en la sangre	0,11

*ADR identificado después de la comercialización

^a Incluye la neutropenia febril y neutropenia.

^b Incluye púrpura trombocitopénica inmune.

^c Incluye la encefalopatía hipóxico-isquémica y encefalopatía metabólica.

^d Incluye acatisia y parkinsonismo.

^e Incluye rigidez de nuca y tetania.

^f Neuritis óptica prolongada ha sido reportada después de la comercialización. Ver la sección 4.4.

^g Ver la sección 4.4.

^h Consulte "deterioros visuales" el párrafo en la Sección 4.8.

ⁱ Incluye la lesión hepática inducida por drogas, hepatitis tóxica, daño hepatocelular y hepatotoxicidad.



CONFIDENCIAL

^j Incluye edema periorbitario, edema de labios y boca edema.

Deterioros visuales

En estudios clínicos, los deterioros visuales (entre ellos, visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, trastorno ocular, visión halo, ceguera nocturna, oscilopsia, fopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, flotadores vítreos y xantopsia) fueron muy frecuentes.⁶⁵

Los deterioros visuales son transitorios y totalmente reversibles, solucionándose la mayoría espontáneamente dentro de 60 minutos. Hay evidencias de atenuación, con la administración de dosis repetidas de voriconazol. Los deterioros visuales suelen ser leves, generalmente; rara vez exigen la interrupción del tratamiento y no se asocian con secuelas a largo plazo. Los deterioros visuales pueden asociarse con mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

Ha habido reportes post-comercialización de prolongación de los efectos adversos visuales (ver sección 4.4)⁴⁸

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque el sitio de acción más probable estaría en la retina.

En un estudio en voluntarios sanos que investigó el impacto de voriconazol sobre la función de la retina, el fármaco causó una reducción en la amplitud de la forma de la onda del electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Los cambios en el ERG no progresaron a lo largo de los 29 días de tratamiento y se revirtieron al suspender el voriconazol.

El efecto a largo plazo de voriconazol (promedio 169 días, rango 5-353 días) sobre la función visual fue evaluado en sujetos con paracoccidioidomicosis. Voriconazol no tuvo un efecto clínico relevante sobre la función visual determinado testeando la agudeza visual, campos visuales, visión color y sensibilidad al contraste. No hubo signos de toxicidad retinal. 17/35 individuos con voriconazol experimentaron eventos adversos visuales. Estos eventos no llevaron a discontinuación, porque fueron generalmente leves, ocurrieron durante la primera semana de terapia y se resolvieron durante la continuación de la terapia.³²

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, pero estos pacientes tenían enfermedades subyacentes severas y estaban recibiendo múltiples medicamentos concomitantes. La mayoría de las erupciones fueron de severidad leve a moderada. En raras ocasiones durante el tratamiento con voriconazol los pacientes desarrollaron reacciones cutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson (poco común), necrolisis epidérmica tóxica y eritema multiforme.⁶⁶

Si los pacientes desarrollan una erupción, se los debe monitorizar con frecuencia e interrumpir el voriconazol si las lesiones progresan. Se informaron reacciones de fotosensibilidad, en especial durante el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.4).

Reacciones adversas dermatológicas potencialmente relacionadas con la fototoxicidad (pseudoporfiria, queilitis, y el lupus eritematoso cutáneo) también se reportan con voriconazol. Evitar el sol y la fotoprotección son recomendados para todos los pacientes. Si se produce fototoxicidad, la interrupción de voriconazol y evaluación dermatológica deben ser consideradas (ver sección 4.4).⁶⁵

Pruebas funcionales hepáticas

La incidencia general de los aumentos de las transaminasas $> 3 \times$ LSN (que no comprende necesariamente un evento adverso) en el programa clínico de voriconazol, fue de un 18,0% (319/1768) de los sujetos adultos y 25,8% (73/283) de los sujetos pediátricos que recibieron voriconazol para uso terapéutico y de profilaxis combinado.⁶⁵ Las anomalías en las pruebas funcionales hepáticas pueden relacionarse con mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. La mayoría de las pruebas funcionales hepáticas anormales se solucionaron durante el tratamiento, sin ajuste de la dosis, tras el ajuste de la dosis o después de la interrupción del tratamiento.

Voriconazol se relacionó con casos de toxicidad hepática severa en pacientes con otras enfermedades subyacentes severas. Esto incluye casos de ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática que provocaron la muerte.

Uso pediátrico

La seguridad de voriconazol fue investigado en 288 pacientes pediátricos de edades entre 2 a <12 años (169) y 12 a <18 años (119) quienes recibieron voriconazol para profilaxis (183) y uso terapéutico (105).⁶⁵ El perfil de eventos adversos de estos 288 pacientes pediátricos fue similar al del adulto.^{35,56,65} Una mayor frecuencia de las elevaciones de enzimas hepáticas reportados como eventos adversos (14,2% de las transaminasas se incrementó en pediatría en comparación con 5,3% en adultos) se observó en los pacientes pediátricos en comparación con adultos.⁶⁵ La seguridad de voriconazol se investigó en pacientes pediátricos adicionales de 2 a <12 años de edad que fueron observados en los programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de eventos adversos en estos pacientes pediátricos fue similar a la observada en adultos.⁵⁶

Datos post-comercialización sugieren que la ocurrencia de reacciones a la piel podría ser mayor en población pediátrica comparado con los adultos.

Ha habido reportes post-comercialización de pancreatitis en pacientes pediátricos.⁴⁵

Reacciones relacionadas con la perfusión

Durante la perfusión de la formulación intravenosa de voriconazol en sujetos sanos se produjeron reacciones de tipo anafiláctico, incluyendo rubor, fiebre, sudoración, taquicardia, rigidez de pecho, disnea, mareos, náuseas, prurito y erupción. Los síntomas aparecieron de inmediato al iniciarse la perfusión (ver sección 4.4).¹⁰

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se observaron 3 casos de sobredosis accidental. Todos se produjeron en pacientes pediátricos, que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se informó una sola reacción adversa de fotofobia de 10 minutos de duración.

No hay un antídoto específico para voriconazol, se recomienda que el tratamiento de la sobredosis sea sintomática y de apoyo.

Voriconazol es hemodializado con una depuración de 121 ml/min. El vehículo intravenoso SBECD, es hemodializado con una depuración de 55 ml/min. En casos de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a la eliminación de voriconazol del organismo y SBECD del organismo.⁶

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC: Derivados triazólicos
Código ATC: J02AC03

Mecanismo de la acción

El voriconazol es un agente antimicótico triazol. El principal modo de acción del voriconazol es la inhibición de la desmetilación del 14- α -lanosterol fúngico mediada por el citocromo P-450, un paso esencial en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de esteroides 14- α -metilo se correlaciona con la ulterior pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser la responsable de la actividad antimicótica del voriconazol. Se ha demostrado que el voriconazol es más selectivo de las enzimas del citocromo P-450 del hongo que de diversos sistemas enzimáticos del citocromo P-450 en mamíferos.⁵⁶

Relación entre farmacocinética y farmacodinamia

En 10 estudios terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima de los sujetos de todos los estudios fue de 2425 ng/mL (intervalo entre cuartiles: 1193 a 4380 ng/mL) y 3742 ng/mL (intervalo entre cuartiles: 2027 a 6302 ng/mL), respectivamente. En estudios terapéuticos, no se ha encontrado una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima y la eficacia del voriconazol.⁵⁶

Los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos de los datos de ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas del voriconazol y anomalías en las pruebas de la función hepática, así como alteraciones visuales.⁵⁶

Microbiología

In vitro, el voriconazol muestra actividad antimicótica de amplio espectro, con potencia antifúngica contra especies de *Candida* (incluida *C. krusei* resistente al fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y actividad fungicida contra todas las especies de *Aspergillus* evaluadas. Además, el voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* contra patógenos micóticos que están surgiendo, incluso aquellos, como *Scedosporium* o *Fusarium*, que tienen sensibilidad limitada a los agentes antimicóticos existentes.⁵⁶

Fue demostrada la eficacia clínica (con respuesta parcial o completa, consulte a continuación en, Experiencia clínica) para *Aspergillus* spp. incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* y números limitados de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* y *G. Guiliermondii*, *Scedosporium* spp., incluyendo *S. apiospermium*, *S. prolificans* y *Fusarium* spp.

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

Se observó la actividad *in vitro* de cepas clínicas de *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*; la mayoría de las cepas fueron inhibidas por concentraciones de voriconazol en el intervalo de 0,05 a 2 μ g/ml.

También se demostró actividad *in vitro* contra los patógenos *Curvularia* spp. y *Sporothrix* spp., pero se desconoce la importancia clínica.

Valores críticos⁵⁶

Las muestras para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (serología, histopatología) deben obtenerse antes del tratamiento, a fin de aislar e identificar los microorganismos causales. Se puede instituir el tratamiento antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que estos se tengan, el tratamiento debe ajustarse según corresponda.

Las especies implicadas con mayor frecuencia en infecciones humanas son *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*, que por lo general muestran concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de menos de 1 mg/L en cuanto al voriconazol.

Sin embargo, la actividad in vitro del voriconazol contra las especies de *Candida* no es uniforme. En el caso particular de *C. glabrata*, las MIC del voriconazol frente a cepas resistentes al fluconazol son proporcionalmente más altas que las de las cepas sensibles al fluconazol. Por tanto, debe hacerse todo esfuerzo posible por identificar *Candida* a nivel de especie. Si se cuenta con análisis de sensibilidad a antimicóticos, los resultados de la MIC se pueden interpretar aplicando criterios de valores críticos. Establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Suceptibilidad a Antimicrobianos.

Valores críticos del European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST; (Comité Europeo sobre las Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos)

Especies de *Candida*: Las normas de interpretación acerca de la actividad del voriconazol contra las especies de *Candida* son aplicables solamente a las pruebas en que se utiliza el método de referencia de microdilución en caldo del EUCAST en cuanto a las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) leídas a las 24 horas.

Criterios para el valor crítico establecidos por el EUCAST

Especie de <i>Candida</i>	Valor crítico de CIM MIC (mg/L)	
	≤S (Sensible)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Evidencia insuficiente	
<i>Candida krusei</i> ³	Evidencia insuficiente	
Otras especies de <i>Candida</i> ⁴	Evidencia insuficiente	

1 Las cepas con valores de MIC superiores al valor crítico de *sensible* (S) son raras o no se han notificado todavía. Las pruebas de identificación y de sensibilidad antimicrobiana de cualquier cepa se deben repetir y, si el resultado se confirma, las cepas aisladas se deben enviar a un laboratorio de referencia.

2 En los estudios clínicos, la respuesta al voriconazol en pacientes con infecciones por *C. glabrata* fue 21 % más baja que para *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, esta respuesta reducida no se correlacionó con MIC altas.

3 En estudios clínicos, la respuesta al voriconazol en infecciones por *C. krusei* fue similar a la de *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, puesto que se contaba solamente con 9 casos para el análisis de EUCAST, a la fecha no existe suficiente evidencia para establecer los valores críticos clínicos correspondientes a *C. krusei*.

4 EUCAST no ha determinado los valores críticos independientes de

especie del voriconazol.

Valores críticos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)^{57,58,59,60}

Criterios de valor crítico establecidos por el CLSI

Pruebas de Susceptibilidad^{43,56}

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

Especies de *Candida*: Las normas interpretativas de la actividad del voriconazol contra las especies de *Candida* son aplicables solamente a pruebas que se realicen utilizando el método de referencia M27 de microdilución en caldo del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en el caso de la CIM leída a las 48 horas, o el método de referencia M44 de difusión en disco en el caso del diámetro zonal leído a las 24 horas.

Técnicas de dilución en caldo: Métodos cuantitativos usados en la determinación de la concentración mínima inhibitoria antifúngica (CIMs). Estas CIMs proveen estimados de la susceptibilidad de las especies *Candida* a un agente antifúngico. Las CIMs deberían ser determinadas usando procedimientos estándar. El procedimiento estandarizado se basa en un método de dilución (caldo) o equivalente con concentraciones estandarizadas de inóculo y concentraciones estandarizadas de polvo de voriconazol. Los valores de CIM debieran interpretarse de acuerdo al criterio establecido en la tabla siguiente.

Técnicas de difusión: Métodos cualitativos que requieren la medición del diámetro de zona también proporcionan estimados reproducibles de la susceptibilidad de las especies *Candida* a un agente antifúngico. Uno de los procedimientos estandarizados requiere el uso de concentraciones estandarizadas de inóculos. Este procedimiento usa discos de papel impregnados con 1 microgramo de voriconazol para probar la susceptibilidad de levaduras a voriconazol. Los criterios de interpretación de difusión en disco también se proporcionan en la tabla de abajo.

Criterio interpretativo de susceptibilidad para Voriconazol.

	Dilución en caldo a 48 horas (CIM en ug/ml)			Difusión en disco a 24 horas (Diámetro de zona en mm)		
	Susceptible (S)	Susceptible dosis dependiente (S-DD)	Resistente (R)	Susceptible (S)	Susceptible dosis dependiente (S-DD)	Resistente (R)
Voriconazol	≤1,0	2,0	≥4,0	≥17	14-16	≤13

Nota 1: Se muestran puntos de quiebre (ug/ml) para voriconazol frente a especies *Candida*. Si la CIMs es medida usando una escala que da resultados, comprendidos entre las categorías, la siguiente categoría mayor es implícita. Por lo tanto, una cepa con una CIM de voriconazol de 1,5 mg / ml se coloca en la categoría S-DD.

La categoría de susceptibilidad implica que una cepa es inhibida por concentraciones usualmente alcanzables de un agente antifúngico probado cuando se usa la dosis recomendada para el sitio de infección. La categoría susceptible dosis dependiente indica que la infección debida a una cepa podría ser tratada apropiadamente en los sitios del cuerpo donde la droga está fisiológicamente concentrada o cuando se usan altas dosis de la droga. La categoría resistente implica que la cepa no es inhibida por las concentraciones usuales alcanzables con los esquemas

de dosificación normal y la eficacia clínica de los agentes frente a las cepas no ha sido demostrada en estudios de forma fiable.

Control de calidad⁵⁶

Los procedimientos estandarizados de prueba de susceptibilidad requieren el uso del organismo de control de calidad para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de ensayo. El polvo de voriconazol estándar y los discos de 1 ug deberían proporcionar los siguientes rangos de valores anotados en la tabla siguiente.

Nota: Los microorganismos de control de calidad son cepas específicas de organismos con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con los mecanismos de resistencia y la expresión genética dentro de los hongos; las cepas específicas usadas para control microbiológico no son clínicamente significativas.

Rangos de Control de Calidad aceptables para voriconazol utilizado en la validación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

	Dilución en caldo (CIM en ug/ml)		Difusión en disco (Diámetro de zona en mm) a 24 horas
	24 horas	48 horas	
Cepas Control de Calidad			
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	0,016-0,12	0,03-0,25	28-37
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0,06-0,5	0,12-1,0	16-25
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	*	*	31-42

* Los rangos de control de calidad no han sido establecidos para esta combinación cepa/agente antifúngico, debido a su extensa variación interlaboratorios durante estudios de control de calidad iniciales.

ATCC es una marca registrada de la “American Type Culture Collection”

Experiencia clínica

El resultado exitoso en esta sección lo define una respuesta completa o parcial.

Infecciones por *Aspergillus* – eficacia en pacientes con aspergilosis y pronóstico malo

Voriconazol tiene actividad fungicida *in vitro* contra *Aspergillus* spp. Se demostró la eficacia y el beneficio de la supervivencia del voriconazol en comparación con la anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda en un estudio aleatorizado multicéntrico en 277 pacientes inmunocomprometidos tratados durante 12 semanas. El voriconazol se administró por vía intravenosa, con una dosis de saturación 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 por un mínimo de siete días. El tratamiento podía cambiarse luego a la formulación oral, en dosis de 200 mg cada 12 horas. La duración media del tratamiento con voriconazol por vía IV fue de 10 días (intervalo: 2 a 85 días). Después del tratamiento intravenoso, duración media del tratamiento con voriconazol por vía oral fue de 76 días (intervalo: 2- 232 días).⁵⁶

Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, anomalías radiográficas y broncoscópicas presentes en la línea de base), en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol, que contrasta con el 31% de los pacientes tratados con el tratamiento comparativo. Para el voriconazol, el índice de

supervivencia a los 84 días fue más significativamente elevado desde el punto de vista estadístico que para el tratamiento comparativo, y se observó una ventaja clínica y estadísticamente significativa a favor de voriconazol, tanto en tiempo hasta la muerte como en tiempo hasta la interrupción del tratamiento debido a la toxicidad.²¹

Este estudio confirmó los hallazgos de un estudio anterior, de carácter prospectivo, en el que se observó el resultado positivo en sujetos con factores de riesgo para un mal pronóstico, incluyendo el injerto frente a la enfermedad huésped y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con casi un 100% de mortalidad).²¹

Los estudios incluyeron aspergilosis cerebral, sinusal, pulmonar y diseminada en pacientes con trasplantes de médula ósea y órganos sólidos, neoplasias malignas hematológicas, cáncer y SIDA.²¹

Infecciones invasivas severas por Candida – eficacia en pacientes no neutropénicos.

La eficacia de voriconazol, en comparación con la anfotericina B seguido por fluconazol en el tratamiento primario de candidemia, fue demostrada en un estudio abierto comparativo. Trescientos setenta (370) pacientes no neutropénicos, con candidemia documentada (hemocultivo positivo y signos clínicos de infección) fueron incluidos en el estudio, de los cuales 248 fueron tratados con voriconazol. La población de pacientes estaba gravemente enferma, con aproximadamente un 50% de sujetos en la unidad de cuidados intensivos y 40% ventilados mecánicamente en la línea de base. La duración media del tratamiento fue 15 días para ambos grupos de tratamiento. Se observó una respuesta exitosa (resolución/mejoría en todos los signos y síntomas clínicos de infección, hemocultivos negativos para *Candida*, sitios de tejido profundo infectados negativos para *Candida*) en el 41% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento 12 semanas después de concluido el tratamiento.(EOT)

En este análisis, los pacientes que no tuvieron una evaluación a las 12 semanas después del final del tratamiento (EOT) fueron considerados un fracaso. De acuerdo con un análisis secundario, en el que se compararon los índices de respuesta al último punto de tiempo más relevante para la evaluación del paciente (EOT, ó 2, 6 ó 12 semanas después de EOT), voriconazol y el plan de anfotericina B, seguido por fluconazol, tuvieron índices de respuesta de 65% y 71%, respectivamente.²⁹

Infecciones graves por Candida resistentes

El estudio comprendió a 55 pacientes con infecciones sistémicas resistentes por *Candida* graves (incluidas candidemia, candidiasis diseminada e invasiva), en las que el tratamiento antifúngico previo (en especial con fluconazol) había sido ineficaz. Se observó una respuesta exitosa en 24 pacientes (15 respuestas completas y 9 respuestas parciales). En especies no *albicans*, resistentes a fluconazol, se observó un resultado exitoso en MITT 3/3 infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y 6/8 por *C. glabrata* (5 respuestas completa, 1 parcial) Los datos de eficacia clínica se apoyaron en limitados datos de susceptibilidad.²²

Otros patógenos fúngicos graves y raros

Voriconazol demostró ser efectivo contra los siguientes patógenos fúngicos, raros:

Scedosporium spp.: Se observó una respuesta exitosa al tratamiento con voriconazol en 16 (6 respuestas completas, 10 parciales) de un total de 28 pacientes con infecciones por *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de un total de 7 pacientes (29%) con infección por *S. prolificans*. Además, se observó una respuesta exitosa en 1 de 3 pacientes con infecciones polimicrobianas.

Fusarium spp.: Siete pacientes (3 respuestas completas, 4 parciales) de un total de 17 (41%) fueron tratados exitosamente con voriconazol. De estos 7 pacientes, 3 tenían infección ocular, 1 tenía infección sinusal y 3 tenían infección diseminada. Otros cuatro pacientes con fusariosis tenían infección debida a varios microorganismos; dos de ellos tuvieron un resultado exitoso.

La mayoría de los pacientes bajo tratamiento con voriconazol por las infecciones raras que se acaban de mencionar habían sido intolerantes o resistentes al tratamiento antifúngico administrado previamente.

Profilaxis primaria de infecciones micóticas invasoras: eficacia en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) sin antecedente de infección micótica invasora (IFI) demostrada o probable

Se comparó voriconazol con itraconazol como profilaxis primaria en un estudio multicéntrico comparativo de diseño abierto acerca de receptores adultos y adolescentes de HSCT alogénico sin IFI anterior demostrada o probable.⁵⁴ El éxito se definió como la capacidad de continuar con la profilaxis del medicamento del estudio durante 100 días después del HSCT (sin interrupción durante >14 días) y supervivencia sin IFI demostrada o probable durante 180 días después del HSCT. El grupo de intención de tratar modificada (MITT) incluyó a 465 receptores de HSCT alogénico, con regímenes de acondicionamiento mieloablativos (58 %) o de intensidad reducida (42 %). La profilaxis con el medicamento del estudio se inició inmediatamente después del HSCT: 224 pacientes recibieron voriconazol y 241 pacientes recibieron itraconazol. La duración media de la profilaxis con el medicamento del estudio fue de 96 días con el voriconazol y 68 días con el itraconazol en el grupo de MITT.⁵⁵

Las tasas de éxito y otros criterios de valoración secundarios se presentan en la siguiente tabla.⁶⁴

Criterio de Valoración del Estudio	Voriconazol N= 224	Itraconazol N= 241	Diferencia en proporciones y un intervalo de confianza (IC) del 95%	Valor p
Éxito al día 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Éxito al día 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completó al menos 100 días de profilaxis del medicamento del estudio.	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Sobrevivió hasta el día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desarrolló IFI probada o probable IFI al día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desarrolló IFI probada o probable IFI al día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desarrolló IFI probada o probable IFI recibiendo el medicamento del estudio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Criterio de valoración primario del estudio.

** Diferencia en proporciones, IC del 95% y valores p obtenidos luego del ajuste por aleatorización.

Profilaxis secundaria de IFI: eficacia en receptores de HSCT con antecedente de IFI demostrada o probable

Se investigó voriconazol como profilaxis secundaria en un estudio multicéntrico no-comparativo abierto de receptores adultos de HSCT alogénico con antecedente de IFI demostrada o probable. El criterio de valoración primario fue la frecuencia de aparición de IFI probada y probable durante el primer año después del HSCT. El grupo del MITT incluyó a 40 pacientes con IFI anterior, incluidos 31 con aspergilosis, 5 con candidiasis y 4 con otras IFI. La mediana de duración de la profilaxis con el medicamento del estudio fue de 95,5 días en el grupo del MITT.⁵⁵

Las IFI demostradas o probables se desarrollaron en 7,5 % (3/40) de pacientes durante el primer año después del HSCT, incluidas una candidemia, una scedosporiosis (ambas, recidivas de IFI previas) y una zigomicosis. La tasa de supervivencia al Día 180 fue de 80,0 % (32/40) y a 1 año, de 70,0 % (28/40).⁵⁵

Duración del tratamiento

Voriconazol intravenoso y oral permiten flexibilidad en el cuidado de paciente y la posibilidad de tratamientos prolongados donde se indique. En estudios clínicos, 714 pacientes fueron tratados con voriconazol durante más de 12 semanas y 155 pacientes recibieron voriconazol durante más de 6 meses.⁵⁵

Experiencia en pacientes pediátricos

Cincuenta y tres pacientes pediátricos con edades de 2 a <18 años recibieron voriconazol en dos estudios multicéntricos, no comparativos, abiertos y prospectivos. Un estudio incluyó 31 pacientes con aspergilosis invasora (IA) posible, probada o probable, de los cuales 14 tenían IA probada o probable y se incluyeron en los análisis de eficacia MITT. El segundo estudio incluyó 22 pacientes con candidiasis invasiva, que incluía candidemia (ICC) y candidiasis esofágica (EC) que requerían tratamiento primario o de rescate, de los cuales 17 se incluyeron en los análisis de eficacia MITT. Del total de los 31 pacientes incluidos en los análisis de MITT, 14 tenían de 2 a <12 años de edad (5 pacientes con IA y 9 con ICC o EC) y 17 tenían de 12 a <18 años de edad (9 pacientes con IA y 8 con ICC y EC). Las tasas totales de respuesta global fueron del 64,3% (9/14) a las 6 semanas para pacientes con IA, del 85,7% (6/7) al EOT para los pacientes con ICC y del 70% (7/10) al EOT para los pacientes con EC. En los sujetos con IA, la tasa de éxito fue del 40% (2/5) para los pacientes de 2 a <12 años y del 77,8% (7/9) para los pacientes de 12 a <18 años de edad.⁶⁵

Estudios clínicos que examinan el intervalo QT

Se condujo un estudio cruzado, de dosis única, aleatorizado y controlado por placebos, para evaluar el efecto sobre el intervalo QT en voluntarios sanos, con tres dosis orales de voriconazol y ketoconazol. Los aumentos máximos medios ajustados por placebo en el QTc desde la línea de base, después de administrar 800, 1.200 y 1.600 mg de voriconazol, fueron 5,1, 4,8 y 8,2 mseg, respectivamente, y 7,0 mseg para 800 mg de ketoconazol. Ningún sujeto de los grupos tuvo un aumento del QTc \geq 60 mseg del valor inicial. Ninguno de los sujetos experimentó un intervalo que excediera el umbral clínicamente relevante de 500 mseg.²⁵

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

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

La farmacocinética de voriconazol no es lineal, debido a la saturación de su metabolismo. Se observó un aumento mayor a lo proporcional en la exposición con el aumento de la dosis. Se estima que, en promedio, el aumento de la dosis oral de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día lleva a un aumento en la exposición de 2,5 veces (AUC_{τ}). La dosis de mantenimiento oral de 200 mg (o 100 mg en pacientes con peso menor de 40 kg) produce una exposición al voriconazol similar a la de 3 mg/kg por vía IV. Una dosis de mantenimiento oral de 300 mg (o de 150 mg en pacientes con peso menor de 40 kg) produce una exposición similar a la de 4 mg/kg por vía IV (consulte la tabla siguiente).⁵⁶

Parámetros farmacocinéticos del voriconazol en adultos que reciben distintos planes posológicos^{56,64}

Media geométrica (CV%) ^a	6 mg/kg IV (dosis de saturación)	3 mg/kg IV Q12h	4 mg/kg IV Q12h	400 mg oral (dosis de saturación)	200 mg oral Q12h	300 mg oral Q12h
n	35	23	40	17	48	16
AUC_{12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	13,9 (32)	13,7 (53)	33,9 (54)	9,31 (38)	12,4 (78)	34,0 (53)
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	3,13 (20)	3,03 (25)	4,77 (36)	2,30 (19)	2,31 (48)	4,74 (35)
$C_{\text{mín}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	--	0,46 (97)	1,73 (74)	--	0,46 (120)	1,63 (79)

^a Los parámetros se estimaron con base en análisis no compartimentales de 54 estudios farmacocinéticos.

AUC_{12} = área bajo la curva en un intervalo de 12 horas de administración,

$C_{\text{máx}}$ = concentración plasmática máxima, $C_{\text{mín}}$ = concentración plasmática mínima.

Absorción

Cuando se administran los planes recomendados de dosis de saturación intravenosa u oral, se logran concentraciones plasmáticas cercanas al estado estable en las primeras 24 horas de la administración (p. ej., 6 mg/kg por vía IV cada 12 horas el Día 1, seguida de 3 mg/kg por vía IV cada 12 horas; 400 mg por vía oral cada 12 horas el Día 1, seguida de 200 mg por vía oral cada 12 horas).⁵⁶ Sin la dosis de saturación, ocurre acumulación durante la administración múltiple dos veces al día, con lo que se logran concentraciones plasmáticas de voriconazol de estado estable hacia el Día 6 en la mayoría de los sujetos.

Absorción

Voriconazol es absorbido rápidamente y casi por completo tras la administración oral, lográndose concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de 1 a 2 horas después de la dosificación. La biodisponibilidad de voriconazol después de la administración oral fue estimada en 96 %. Se estableció bioequivalencia entre los comprimidos recubiertos de 200 mg y la suspensión oral 40mg/ml cuando se administró como dosis de carga 400 mg cada 12 horas seguido por una dosis de mantención de 200 mg cada 12 horas. Cuando se administran múltiples dosis de voriconazol con comidas ricas en grasas, la C_{max} y la AUC_{τ} se reducen en 34% y 24%, respectivamente, cuando se administran como comprimidos; y en 58% y 37%, respectivamente, cuando se administra como suspensión oral.

La absorción de voriconazol no se ve afectada por cambios en el pH gástrico.

Distribución

El volumen de distribución de voriconazol en estado estable es 4,6 l/kg, lo que indica una distribución extensa en los tejidos. La unión a las proteínas plasmáticas sería un 58%.

Las muestras de líquido cerebrospinal de ocho pacientes en un programa compasivo mostraron concentraciones de voriconazol detectables en todos los pacientes.

Metabolismo

Estudios *in vitro* demostraron que voriconazol es metabolizado por las isoenzimas del citocromo P450 hepático: CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.

La variabilidad de la farmacocinética de voriconazol entre individuos es elevada.

Los estudios *in vivo* indicaron que CYP2C19 participa de manera significativa en el metabolismo de voriconazol. Esta enzima muestra polimorfismo genético. Por ejemplo, se puede estimar que de un 15 a un 20% de las poblaciones asiáticas son malos metabolizadores. En caucásicos y negros, la prevalencia de metabolizadores malos es de 3 a 5%. Los estudios conducidos en sujetos caucásicos y japoneses sanos demostraron que los metabolizadores malos tienen, en promedio, 4 veces más exposición a voriconazol (AUC_{τ}) que sus homólogos metabolizadores extensos homocigotas. Los sujetos que son metabolizadores extensos heterocigotos tienen, en promedio, una exposición a voriconazol 2 veces mayor que sus homólogos metabolizadores extensos homocigotos.

El principal metabolito de voriconazol es el N-óxido, responsable por el 72% de los metabolitos radiomarcados circulantes en plasma. Este metabolito tiene actividad antifúngica mínima y no contribuye a la eficacia general de voriconazol.

Excreción

Voriconazol es eliminado a través del metabolismo hepático, excretándose menos del 2% de la dosis sin cambios en orina.

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

La vida media terminal de voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas a 200 mg (por vía oral). Por la farmacocinética no lineal, la vida media terminal no es útil en la predicción de la acumulación o eliminación de voriconazol.

Farmacocinética en grupos de pacientes especiales

Sexo

En un estudio con múltiple dosis orales, la C_{\max} y AUC_{τ} para mujeres jóvenes sanas fueron 83% y 113% más elevadas, respectivamente, que en hombres jóvenes sanos (18 a 45 años). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas en la C_{\max} y AUC_{τ} entre hombres de edad avanzada sanos y mujeres de edad avanzada sanas (≥ 65 años). En un estudio similar, después de la dosis de suspensión oral, la AUC media para mujeres jóvenes sanas fue 45% mayor que en varones sanos jóvenes, mientras que C_{\max} media fue parecida en ambos sexos. El estado de equilibrio de las concentraciones de voriconazol (C_{\min}) visto en las mujeres fue un

100% y un 91% más alto que en los hombres que reciben los comprimidos recubiertos y la suspensión oral, respectivamente.

En el programa clínico, no se realizaron ajustes de dosificación basados en el sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes de sexo masculino y femenino, fueron similares. Por consiguiente, no es necesario ningún ajuste de dosis basado en el sexo.

Pacientes ancianos

En un estudio con múltiples dosis orales, la C_{max} y AUC_{τ} en hombres de edad avanzada sanos (≥ 65 años) fueron 61% y 86% más elevadas, respectivamente, que en hombres jóvenes sanos (18 a 45 años). No se observaron diferencias significativas en la C_{max} y AUC_{τ} entre mujeres de edad avanzada sanas (≥ 65 años) y mujeres jóvenes sanas (18 a 45 años).

En los estudios terapéuticos no se realizaron ajustes de dosificación basados en la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y de edad avanzada fue similar y, por consiguiente, no se requiere el ajuste de dosificación para el pacientes ancianos.

Pacientes pediátricos

Las dosis intravenosas recomendadas en niños y adolescentes se basan en un análisis de datos farmacocinéticos poblacionales obtenidos de 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos en edades entre 2 y <12 años de edad y 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos en edades entre 12 a <17 años de edad. En 3 estudios de farmacocinética pediátrica se evaluaron dosis intravenosas múltiples de 3, 4, 6, 7 y 8 mg/Kg dos veces al día y una dosis múltiple de suspensión oral (con el polvo para suspensión oral) de 4 mg/Kg, 6 mg/Kg, y 200 mg dos veces al día. En un estudio de farmacocinética en adolescentes, se evaluó la dosis de saturación intravenosa de 6 mg/kg dos veces al día el Día 1, seguida de una dosis intravenosa de 4 mg/kg dos veces al día y 300 mg en comprimidos orales dos veces al día. La variabilidad entre sujetos fue mayor en la población pediátrica que en la población adulta.⁵⁶

Una comparación de los datos farmacocinéticos de las poblaciones pediátrica y adulta indicó que la exposición total pronosticada (AUC_{τ}) en niños tras la administración de una dosis de saturación de 9 mg/kg por vía IV fue similar a la de los adultos después de una dosis de saturación de 6 mg/kg por vía IV. La exposición total prevista en los niños después de dosis de mantenimiento de 4 y 8 mg/kg por vía IV dos veces al día fue similar a las de los adultos después de 3 y 4 mg/kg por vía IV dos veces al día, respectivamente. La exposición total prevista en los niños después de una dosis de mantenimiento oral de 9 mg/kg (máximo, 350 mg) dos veces al día fue similar a la de los adultos después de 200 mg por vía oral dos veces al día. Una dosis intravenosa de 8 mg/kg proporcionará una exposición al voriconazol aproximadamente 2 veces mayor que una dosis oral de 9 mg/kg.⁵⁶

La mayor dosis intravenosa de mantención en los pacientes pediátricos relativa a la de los adultos refleja la mayor capacidad de eliminación en los pacientes pediátricos debido a la mayor tasa entre la masa de hígado y la masa corporal.

Sin embargo, la biodisponibilidad por vía oral puede estar limitada en pacientes pediátricos con absorción deficiente y peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda administrar el voriconazol por vía intravenosa.³⁵

Las exposiciones al voriconazol en la mayoría de pacientes adolescentes fueron similares a las de los adultos que recibían los mismos regímenes de administración. Sin embargo, se observó una exposición más baja al voriconazol en algunos adolescentes jóvenes con peso corporal bajo,

en comparación con los adultos. Es probable que estos sujetos puedan metabolizar el voriconazol de una manera más parecida a los niños que a los adultos. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, los adolescentes de 12 a 14 años con peso menor de 50 kg deben recibir las dosis para niños (consulte la Sección 4.2).⁵⁶

Insuficiencia renal

En un estudio con una sola dosis oral (200 mg) en individuos con función renal normal y con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 41-60 ml/min) a severa (clearance de creatinina < 20 mL/min), la farmacocinética de voriconazol no fue significativamente afectada por la insuficiencia renal. La unión a proteínas plasmáticas de voriconazol fue similar en individuos con diferentes grados de insuficiencia renal. Ver dosis y recomendaciones de monitoreo en la sección 4.2 y 4.4.

En pacientes con disfunción renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica >2,5 mg/dL), se produce la acumulación del vehículo intravenoso SBECD. Ver dosis y recomendaciones de monitoreo en la sección 4.2 y 4.4.

Insuficiencia hepática

Después de una dosis única oral (200 mg), la AUC_{τ} fue 233% más alta en sujetos con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B), en comparación con sujetos con función hepática normal. La fijación a las proteínas de voriconazol no se vio afectada por el deterioro en la función hepática.

En un estudio con múltiples dosis por vía oral, la AUC_{τ} 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 a los que se administraron 200 mg dos veces al día. No se dispone de datos farmacocinéticos sobre pacientes con cirrosis hepática severa (Child-Pugh C). Para información de dosificación, remítase al Uso en pacientes con daño hepático, secciones 4.2.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de voriconazol indicaron que el hígado es el órgano más afectado. Se produjo hepatotoxicidad en exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, similar a lo que ocurre con otros fármacos antifúngicos. En ratas, ratones y perros, voriconazol también indujo mínimos cambios adrenales. Los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad o potencial carcinogénico no revelaron un peligro especial para los humanos.

En estudios de reproducción, voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejas a exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, a exposiciones inferiores a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas, voriconazol prolongó la duración de la gestación y el parto y produjo distocia con la consecuente mortalidad materna y redujo la supervivencia perinatal de la cría. Probablemente, los efectos sobre el parto están mediados por mecanismos específicos para cada especie, con reducción en los niveles de estradiol, y coinciden con los observados con otros fármacos antifúngicos derivados del azol.

La administración de voriconazol no indujo disfunción en la fertilidad femenina o masculina en ratas expuestas a dosis similares a las dosis terapéuticas en humanos.^{61,62}

En los estudios de toxicidad por dosis repetidas los estudios preclínicos sobre el vehículo intravenoso SBECD indicaron que los principales efectos fueron la vacuolización del epitelio del tracto urinario y la activación de los macrófagos en el hígado y pulmones.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos:

- *Excipientes:* Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Dióxido de titanio, Estereato de magnesio, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Povidona, Triacetato de glicerol, c.s

Liofilizado para solución inyectable:

- *Excipientes:* Éter sulfobutílico de β -ciclodextrina sódica (ESBDC) c.s.

6.2 Incompatibilidades

Comprimidos recubiertos:

No aplicable.

Liofilizado para solución inyectable:

Productos hemoderivados y concentrados de electrolitos

Voriconazol no debe ser perfundido en la misma línea o cánula concomitantemente con cualquier producto hemoderivado o cualquier perfusión concentrada de electrolitos de corta acción, incluso si las dos perfusiones corren por separado en líneas intravenosas o cánulas. Desequilibrios electrolíticos como hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deberían ser corregidos antes de iniciar terapia con voriconazol (ver sección 4.2 y 4.4).³⁸

Soluciones intravenosas que contienen electrolitos (no concentrados).

Voriconazol puede ser perfundido al mismo tiempo que otras soluciones intravenosas (no concentradas) que contienen electrolitos, pero deben ser perfundidas a través de líneas separadas.

Nutrición parenteral total (NPT)

Voriconazol puede ser perfundido al mismo tiempo que una nutrición parenteral total, pero deben ser perfundidos por líneas separadas. Si la infusión es a través de un catéter de multilumen, la NPT debe ser administrada usando un puerto diferente al usado para voriconazol.³⁸

Voriconazol no debe ser diluido con perfusión de bicarbonato de sodio al 4,2%. Compatibilidad con otras concentraciones es desconocida.

Este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Vida útil

Comprimidos recubiertos:



36 meses.

Liofilizado para solución inyectable:

36 meses.

Concentrado reconstituido:

24 horas entre 2°C y 8 °C

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Comprimidos recubiertos:

Conservar a no más de 30°C.

Liofilizado para solución inyectable:

Conservar a no más de 25°C.

Entre 2 y 8°C (solución reconstituida).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

VFEND[®] comprimidos recubiertos 50 y 200 mg: Estuche de cartulina impreso, que contiene blíster de PVC transparente incoloro.

VFEND[®] liofilizado para solución inyectable 200 mg: Estuche de cartulina impreso, que contiene un frasco ampolla de vidrio flint tipo I, claro, rotulado, con tapón de clorobutilo-isopreno gris, tapa flip off y sello aluminio con liofilizado, más folleto de información al paciente en su interior.

Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene 1 frasco ampolla de vidrio flint tipo I, claro, rotulado, con tapón de clorobutilo-isopreno gris, tapa flip off y sello aluminio, con liofilizado, más folleto de información al paciente en su interior.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Comprimidos recubiertos:

No aplica.

Liofilizado para solución inyectable:

El contenido del frasco ampolla se reconstituye con 19 mL de agua para inyección para obtener un volumen extraíble de 20 mL de concentrado transparente con 10 mg/mL de voriconazol.

Deseche el frasco ampolla de VFEND[®] si el vacío no lleva el diluyente a la ampolla.

Se recomienda usar una jeringa estándar de 20 mL (no automática) para garantizar que se extraiga la cantidad exacta (19,0 mL) de agua para inyección.

Para la administración, se agrega el volumen requerido del concentrado reconstituido (tabla siguiente) a una solución para uso parenteral compatible (detallada a continuación) para obtener una solución de voriconazol con 0,5-5 mg/ml.

**Volúmenes requeridos de 10 mg/ml de VFEND concentrado**

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

Voriconazol es un liófilo estéril sin conservación para una sola dosis. En consecuencia, desde el punto de vista microbiológico, una vez reconstituida, la solución debe ser usada de inmediato. La solución reconstituida puede ser diluida en:

Cloruro de sodio para solución parenteral (al 0,9%), 9 mg/ml
Solución parenteral de Ringer con Lactato
Solución parenteral de Ringer con Lactato y glucosa al 5%
Solución parenteral de cloruro de sodio al 0,45% y glucosa al 5%
Solución parenteral de glucosa al 5%
Solución parenteral de glucosa al 5% en 20 mEq de cloruro de potasio
Solución parenteral de cloruro de sodio al 0,45%
Solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9% y glucosa al 5%

No se conoce la compatibilidad de voriconazol con otros diluyentes, fuera de los descritos anteriormente o en la Sección 6.2, no se conoce.

Documento Referencia utilizado para la actualización CDS Versión 22.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035

7. REFERENCES

1. CPMP Candida Indication Response, October 2001.
2. Final Study Report: Voriconazole Protocol 150-305. A Randomised, Double-Blind, Double Dummy, Comparative Multicentre Trial Of UK-109, 496 (Voriconazole) and Fluconazole in the Treatment of Oesophageal Candidiasis in Immune Compromised Patients. 25 July 2000.
3. CPMP Response. Recommended Intravenous Maintenance Dose for Invasive Aspergilosis, Scedosporium and Fusarium Infections in Adults. October 2001.
4. Clinical Expert Report Addendum 21 December 2001.
5. Final Study Synopsis: Voriconazole Protocol A1501024. A Single Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Investigate the Effects of Multiple Dose Rifabutin on the Steady State Pharmacokinetics of Voriconazole and Its N-Oxide Metabolite UK 121,265. 6 September 2001.
6. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501011. An Open, Parallel Group Study to Investigate the Effect of Haemodialysis on the Pharmacokinetics and Safety of SBECD and Voriconazole Following Multiple Dosing in Subjects with Renal Failure. 14 June 2001.
7. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501016. An Open, Parallel Group Multi-Centre Study, to Determine the Effects of Impaired Renal Function on the Pharmacokinetics, Safety and Toleration of Voriconazole and Sulphobutylether β -Cyclodextrin Sodium (SBECD) Following Multiple Dosing with the I.V. Formulation of Voriconazole. 08 October 2001.
8. Final Report: A Population Pharmacokinetic Analysis of Plasma Concentration Data from Voriconazole Pediatric Studies. 2 April 2001.
9. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501015. A Single Blind, Randomized, Placebo Controlled, Two Period Crossover Study to Investigate the Effect of Voriconazole on the Pharmacokinetic of Sirolimus. 26 March 2001.
10. CPMP Infusion Related Reactions Response, October 2001.
11. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501014. A Single Blind, Randomized, Placebo Controlled, Two Period Crossover Study to Investigate the Effect of Voriconazole on the Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid (the Active Metabolite of Mycophenolate Mofetil). 31 March 2001.
12. Integrated Safety Summary Updated Table 1.1 Demography Characteristics, 26 July 2001.
13. Integrated Safety Summary Updated Table 1.2 Duration of Treatment, 28 August 2001.



14. Referencia obsoleta: Integrated Safety Summary Table R3 Incidence of Treatment-Related Adverse Events from Therapeutic Studies. Cumulative from initiation of studies to 01 May 2001.
15. Referencia obsoleta: Integrated Safety Summary Table 3.1 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) from Therapeutic Studies. Cumulative from initiation of studies to 01 May 2001.
16. Referencia obsoleta: Integrated Safety Summary Table 3.2 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) from Compassionate/Extension Studies. Cumulative from initiation of studies to 01 May 2001.
17. Type II Response to Support Addition of Ventricular Tachycardia (Including Possible Torsade de Pointes) dated August 2002.
18. Hypothyroidism Investigator Letter (AEM 208669) dated 14Apr02.
19. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501004. A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of Voriconazole on Visual Function in Healthy Male Subjects. 11 June 2001.
20. Referencia obsoleta: Integrated Safety Summary Table 4.3 Special Analyses - Liver Function. Incidence of Subjects with Clinically Significant Abnormalities* of Transaminases by Demographic Characteristics from Therapeutic and Compassionate/Extension Study Subjects. 15 June 2001.
21. Final Study Report: Voriconazole Protocols 150-307 and 150-602. The Umbrella Protocol(Covering Protocols 150-307 and 150-602): Procedure and Statistical Analysis Plan for Combining Data from Two Open Randomized Comparative Multicenter Studies of the Efficacy, Safety and Toleration of Voriconazole Versus Amphotericin B in the Treatment of Acute Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. Report Date: 12 June 2001
22. Protocols 150-309 and 150-604 Summary: An Open Label, Non-Comparative, Multicentre, Phase III Trial of the Efficacy, Safety and Toleration of Voriconazole in the Primary or Secondary Treatment of Invasive Fungal Infections.
23. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501007. An Open, Intravenous Multiple Dose, Multi-Centre Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Toleration of Voriconazole in Children Aged 2-12 Years Who Require Treatment for the Prevention of Systemic Fungal Infection. Report Date: 05April 2001.
24. Addendum to Clinical Expert Report, Cardiac Safety. 10 March 2003
25. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501041. A Multi-Centre, Randomised, Singleblind, Single Dose, Placebo-Controlled, Five-Way Crossover



Study To Investigate the Effect of Three Oral Doses of Voriconazole (800mg, 1200mg and 1600mg) and Active Comparator (Oral Ketoconazole 800mg) on QTc Interval in Healthy Subjects Aged 18 to 65 Years. Report Date: 24 February 2003.

26. Final Study Report: Voriconazole Protocol 150-248 An Open, Randomised, Two-Way Crossover Study to Investigate the Bioequivalence And Bioavailability Of Multiple Doses Of Voriconazole (400mg Bid X 1 Day Followed By 200mg Bid X 5.5 Days) When Administered As The Proposed Commercial Formulation Compared To A Suspension Formulation

27. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501019. An Open, 3-period Crossover, Multiple-Dose Study of Voriconazole (400 mg B.I.D. on Day 1, Followed by 200 mg B.I.D. for 5.5 days) to Investigate the Bioequivalence of an Improved Suspension vs. The Tablet in the Fasted State and to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Voriconazole from the Suspension. Report Date: 25 September 2002

28. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501028. An Open, 3-period, Crossover, Multiple-Dose Study of Voriconazole (400 mg B.I.D. on Day 1, Followed by 200 mg B.I.D. for 5.5 Days) to Investigate the Bioequivalence of the Proposed Commercial Suspension Formulation vs. the Commercial Tablet. Report Date: 06 November 2002

29. Final Study Report: Voriconazole Protocol 150-608. A Randomized, Open-Label, Comparative, Multicentre Study of Voriconazole versus Conventional Amphotericin B Followed by Fluconazole in the Treatment of Candidaemia in Non-Neutropenic Subjects. Report Date: 20 February 2004

30. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501046. Phase 1, Single-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Oral Multiple-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability and Safety of Voriconazole and Ritonavir Co-Administered at Steady State in Healthy Subjects.

31. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501048. Phase 1, Single-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Oral Multiple-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability and Safety of Voriconazole and Efavirenz Co-Administered at Steady State in Healthy Subjects.

32. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501010. A Randomized, Multicenter, Open, Comparative Pilot Study of Voriconazole and Itraconazole for the Long-Term Treatment of Acute and Chronic Paracoccidioidomycosis.

33. Referencia obsoleta: ISS Update Table 1.2, dated June, 2001

34. Table 6.4.1.1, dated 13 Jan 04.

35. Milligan P, Karlsson M: A Population Pharmacokinetic Analysis of Plasma Concentration Data from Three Voriconazole Studies, Pfizer Inc., December 2004.



36. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501047. Phase 4, A Blinded, Multiple-Dose Oral Study to Assess the Effects of Voriconazole on the Pharmacokinetics, Tolerability and Safety of Methadone Co-Administered at Steady State in Methadone Patients. November 8, 2004.
37. Referencia obsoleta: ISS Table 6.4.10
38. Voriconazole Pharmaceutical Expert Report, Powder for Solution for Infusion MAA, October 2000.
39. Efavirenz Dose Adjustment Clinical Overview, May 2006
40. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501071. An Open-Label, Sequential Cohort Study to Evaluate the Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between Voriconazole and Efavirenz at Steady-State in Healthy Male Volunteers, May 2006.
41. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501052. Phase 1, Open-Label, Oral Multiple- Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability and Safety of Voriconazole and a Low Dose of Ritonavir Co-Administered at Steady State in Healthy Subjects, May 2005.
42. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501063. Open-label, Fixed Sequence Oral Multiple Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability and Safety of Voriconazole and an Oral Contraceptive Co-Administered at Steady State in Healthy Female Subjects, August 2005.
43. Voriconazole Briefing Document: In Vitro and In Vivo Correlation for Candida Species, January 8 2005.
44. Pfizer Clinical Overview (St. John's Wort and voriconazole interaction) March 2007.
45. Pfizer Clinical Overview (Pancreatitis in children Core Data Sheet update) August 2007.
46. Voriconazole, but not terbinafine, markedly reduces alfentanil clearance and prolongs its half-life. Saari, Teijo I.et.al. Clinical Pharmacology and Therapeutics. Nov 2006; 80(5):502- 8.
47. Pfizer Clinical Overview (Interaction with Alfentanil 2007 and changes to Efavirenz wording) July 2007.
48. Pfizer Clinical Overview (Vision Events) November 2007.
49. Short Acting Opiates CDS Justification December 2007.
50. Hynninen V-V, Olkkola K-T, Leino K, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of diclofenac. Fundamental & clinical pharmacology, Dec 2007, vol. 21(6):651-6.



51. Hynninen V-V, Olkkola K-T, Leino K, et al. Effects of the Antifungals Voriconazole and Fluconazole on the Pharmacokinetics of *S*-(+)- and *R*-(-)-Ibuprofen. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, June 2006, vol. 50 (6):1967-1972
52. Pfizer Clinical Overview (Pediatric Skin Event Update) October 2008
53. Pfizer Clinical Overview (Long acting opiates, Pseudoporphyria, SCC, Melanoma update) March 2010
54. De Pa Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Inf Dis* 2008; 46:1813–21.
55. Pfizer Clinical Overview (Prophylaxis Update) October 2011.
56. Pfizer Clinical Overview (Fluconazole DDI, Everolimus DDI, Rifabutin DDI, EUCAST CSLI Breakpoints, DDI Table Format, Periostitis, Adult Dosing Clarification, and Pediatric Dosing update) January 2012
57. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard – 3rd edition. M27-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
58. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; third informational supplement – 3rd edition. M27- S3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
59. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved guideline – 2nd edition. M44-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
60. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. Zone diameter interpretive standards, corresponding minimal inhibitory concentration (MIC) interpretive breakpoints, and quality control limits for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; informational supplement. M44-S3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
61. Pfizer 2.4 Nonclinical Overview
62. Final Study Report: Voriconazole Study No. 91129. Fertility Study (“Japanese Segment I”) in Sprague-Dawley Rats by the Oral Route, Dose levels: 3, 10 and 50 mg/kg, February 1993.
63. Pfizer Clinical Overview (Voriconazole- Addition of Hyponatremia and Peripheral Neuropathy) February 2013.
64. 2.5 Clinical Overview – Voriconazole 2014 CDS Update, June 2014.



65. 2.5 Clinical Overview – Voriconazole 2015 CDS Update (Pediatric Plus ADR Based Changes), June 2015.

66. 2.5 Clinical Overview – Voriconazole 2015 CDS Update (ADR Frequency – Adult data), June 2015.

67. 2.5 Clinical Overview – Voriconazole April 2016 Core Data Sheet Update (Addition of Squamous Cell Carcinoma as an ADR).

68. 2.5 Clinical Overview – Voriconazole April 2016 Core Data Sheet Update (Supporting Updates to ADR Frequency Tables) – Updated Adverse Drug Reaction Frequency and Category Tables for the Voriconazole Core Data Sheet Based on Addition of the Adverse Drug Reaction Squamous Cell Carcinoma.