



Antifúngico triazólico de amplio espectro. Inhibidor de la síntesis de ergosterol. Hongos sensibles: *Candida albicans* y otras especies de *Candida*, incluidas *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*; especies de *Aspergillus*, incluidas *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* y *A. niger*. También activo frente a *Cryptococcus neoformans*, micosis endémicas (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*) y dermatofitos. Actividad fungistática frente a *Candida* y fungicida frente a *Aspergillus*. Las cepas de *C. glabrata* resistentes a fluconazol son también resistentes a voriconazol.

USO CLÍNICO

Niños de ≥ 2 años (A). No hay datos en < 2 años.

Aspergilosis invasiva, pulmonar o extrapulmonar

Voriconazol ha demostrado mayor eficacia que la anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, por lo que actualmente es el tratamiento de elección.

Candidiasis invasiva

Salvo situaciones especiales, no se recomienda el uso de voriconazol para el tratamiento de la infección por *Candida* sp., ya que conviene reservarlo para las infecciones por hongos filamentosos.

- Candidemia en pacientes no neutropénicos. Presenta pocas ventajas sobre fluconazol (más interacciones). Solo recomendado en infecciones por *C. krusei* o *C. glabrata* resistente a fluconazol y sensible a voriconazol.
- Candidiasis invasiva diseminada (afecta casi exclusivamente al paciente neutropénico) resistente a fluconazol.

Infecciones por hongos filamentosos emergentes

Tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Fusarium* sp. y *Scedosporium* sp.

Profilaxis de infecciones fúngicas en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas de alto riesgo.

Indicaciones no aprobadas en ficha técnica (off-label)

- Terapia antifúngica empírica frente a *Candida* sp. y *Aspergillus* sp. en pacientes de alto riesgo con fiebre persistente o recurrente después de 4-7 días de antibioterapia de amplio espectro, especialmente en aquellos con neutropenia esperada > 7 días.
- Profilaxis frente a *Candida* sp. y *Aspergillus* sp. en pacientes neutropénicos de alto riesgo.
- Endoftalmitis por *Candida*.
- Esofagitis por *Candida* (principalmente en pacientes VIH positivos) en enfermedad refractaria a fluconazol.
- Candidiasis oral, asociada o no a VIH, en enfermedad refractaria a fluconazol.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Existen diferencias en el perfil farmacocinético de voriconazol en niños y adultos. En niños, son necesarias dosis superiores a las de los adultos para alcanzar concentraciones séricas similares, lo que refleja la mayor capacidad de eliminación en pacientes pediátricos.

Vía intravenosa			Dosis de carga (durante 24 h)	Dosis de mantenimiento
Edad	2 a <12 años		9 mg/kg/12 h	8 mg/kg/12 h ^a
	12 a 14 años	Peso <50 kg		
		Peso ≥50 kg	6 mg/kg/12 h	4 mg/kg/12 h ^b
15 a 17 años				
Vía oral			Dosis de carga (durante 24 h)	Dosis de mantenimiento
Edad	2 a <12 años		No se recomienda	9 mg/kg/12 h ^c
	12 a 14 años	Peso <50 kg		
		15 a 17 años	Peso ≥50 kg	400 mg/12 h
	Peso ≥40 kg			
15 a 17 años		Peso <40 kg	200 mg/12 h	100 mg/12 h ^e

^a Si no se tolera la dosis, reducir 1 mg/kg/12 h y mantener o continuar hasta alcanzar tolerancia (mínimo 3 mg/kg/12 h).

^b Si no se tolera la dosis, reducir a 3 mg/kg/12 h.

^c Dosis máxima 350 mg/12 h.

^d Si no responde, se puede incrementar a 300 mg/12 h.

^e Si no responde, se puede incrementar a 150 mg/12 h.

Uso de voriconazol en neonatos: hasta la fecha, no hay ensayos clínicos en neonatos. Hay casos descritos en la bibliografía sobre el uso de voriconazol en candidiasis diseminada y aspergilosis cutánea en neonatos prematuros de bajo peso, con dosificaciones variables entre 2 y 20 mg/kg/día divididas cada 9-12 h. Incluso se ha descrito la buena evolución en un caso de candidiasis diseminada por *C. albicans* resistente a fluconazol en un neonato prematuro, tratado con 6 mg/kg/8 h, que recibía tratamiento concomitante con fenobarbital (inductor enzimático).

Las dosis profilácticas son las mismas que las de tratamiento. Iniciar el día del trasplante con una duración de hasta 100 días. Deben tener una duración lo más corta posible en función del riesgo

de infección fúngica invasiva (determinada por neutropenia o inmunosupresión). En caso de inmunosupresión persistente o enfermedad de injerto contra huésped puede prolongarse hasta 180 días.

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con insuficiencia hepática o renal

- En pacientes con aclaramiento de creatinina <50 ml/min, se recomienda la administración por vía oral para evitar la acumulación del excipiente intravenoso sulfobutiléter betaciclodextrina sódica (SBECD).
- En pacientes sometidos a hemodiálisis, no es necesario realizar ajuste de dosis.
- En pacientes con insuficiencia hepática crónica, administrar la misma dosis de carga, y reducir a la mitad la dosis de mantenimiento. En pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh C), evitar su uso.

Para la vía oral en pacientes pediátricos, existe una suspensión oral. Debe administrarse en ayunas, es decir, al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. La suspensión no debe diluirse ni con agua ni con otros líquidos. Tampoco debe mezclarse con ningún otro medicamento.

En el caso de la vía IV, administrar durante 1 a 3 horas (velocidad de perfusión máxima de 3 mg/kg/h).

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol. En caso de **sobredosis**, se aconseja lavado gástrico, hidratación y tratamiento sintomático de soporte.

Monitorización de las concentraciones plasmáticas

Se ha observado una mayor variabilidad interindividual en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos, lo que hace que la monitorización de los niveles plasmáticos sea fundamental en la práctica clínica para asegurar la eficacia antifúngica y evitar toxicidad.

Se recomienda alcanzar concentraciones plasmáticas en valle >1 mg/l frente a hongos filamentosos, ya que concentraciones por debajo de este rango se han relacionado con fracaso terapéutico. En caso de infección del SNC o infección ocular, >2 mg/l. Con concentraciones valle >5,5 mg/L se han observado fenómenos de neurotoxicidad (alucinaciones) en algunos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a voriconazol o alguno de los excipientes.
- Posibles efectos adversos graves en tratamiento concomitante con:
 - Prolongación intervalo QT:
 - Terfenadina.
 - Astemizol (medicamento extranjero).
 - Cisaprida (medicamento extranjero).
 - Pimozida.
 - Quinidina (medicamento extranjero).
 - Toxicidad grave inducida:
 - Sirolimus.

- Derivados ergóticos.
- Pérdida de eficacia de voriconazol en tratamiento concomitante con:
 - Hipérico o hierba de San Juan.
 - Ritonavir.
 - Rifampicina o rifabutina.
 - Carbamazepina.
 - Barbitúricos.

PRECAUCIONES

- Se ha asociado prolongación del intervalo QT con voriconazol. Administrar con precaución a pacientes en situaciones potencialmente pro arrítmicas. Fármacos: neurolépticos, antibióticos macrólidos, antidepressivos tricíclicos, domperidona, ondansetrón.
- Puede producir alteraciones visuales, como visión borrosa, fotofobia y cambios en la percepción del color, habitualmente reversibles.
- Reacciones cutáneas escamativas y fotosensibilidad. Evitar la exposición al sol y a la luz solar durante el tratamiento. Es importante que se cubran las zonas expuestas y que se utilice una pantalla solar, ya que puede producirse una mayor sensibilidad de la piel a los rayos UV del sol (sobre todo en niños, que son más fotosensibles).
- Se han notificado casos de toxicidad hepática grave asociada al tratamiento con voriconazol.

Evaluar la función hepática durante el tratamiento y también después, periódicamente.

- En niños, especialmente con factores de riesgo de pancreatitis aguda (por ejemplo, quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas) debe monitorizarse la función pancreática.

Monitorizar la función adrenal durante y tras el tratamiento, sobre todo en terapia concomitante con corticoides.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron alteraciones de la visión, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, elevación transitoria de las enzimas hepáticas y bilirrubina, edema periférico y dolor abdominal, hipertensión, hipo e hipercaliemia, epistaxis y fiebre.

El perfil de reacciones adversas en los ensayos clínicos en niños fue similar al de los adultos. Los datos de la experiencia poscomercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas (especialmente eritema) en la población pediátrica en comparación con los adultos. En pacientes <2 años que recibieron voriconazol (condiciones no autorizadas), se notificaron reacciones de fotosensibilidad, arritmia cardíaca, pancreatitis, niveles aumentados de bilirrubina en sangre, elevación de enzimas hepáticas, *rash* y papiledema.

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de pancreatitis en pacientes pediátricos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Al igual que otros azoles, voriconazol es metabolizado por enzimas del sistema citocromo P450 CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.
- Debido a su amplio perfil de interacciones, es necesario realizar una vigilancia estrecha de la medicación concomitante.
- Administración con efavirenz. En niños >12 años y con peso ≥ 40 kg, aumentar la dosis de mantenimiento a 400 mg/12 h VO. Efavirenz: reducir dosis a 300 mg/24 h.
- Administración con fenitoína. En niños >12 años y con peso ≥ 40 kg, aumentar la dosis de mantenimiento a 5 mg/kg/12 h IV o 400 mg/12 h VO. En niños <40 kg, aumentar la dosis de mantenimiento a 200 mg/12 h VO.
- Evitar el tratamiento concomitante con acalabrutinib, alfuzosina, amiodarona, aprepitant, astemizol, asunaprevir, atazanavir, avapritinib, barnidipino, barbitúricos, blonanserin, bosutinib, budesonida, carbamacepina, cisaprida, cobimetinib, conivaptán, dabrafenib, dapoxetina, dihidroergotamina, domperidona, doxorubicina, dronedarona, estradiol, eletriptán, entrecinib, eplerenona, mesilatos ergoloides, ergonovina, ergotamina, fedratinib, fexinidazol, fiblanserin, fluconazol, fluticasona, fosaprepitant, ivabradina, lefamulin, lemborexant, lercanidipino, lomitapida, lonafarnib, lopinavir, lovastatin, lumateperone, lurasidona, lurbinectedin, macicentan, mizolastina, naloxegol, neratinib, nimodipino, disoldipino, pimozida, pralsetinib, quinidina, radotinib, ranolazina, regorafenib, rifabutina, rifampin, rimegepant, rupatadina, salmeterol, silodosin, simeprevir, simvastatina, sirolimus, sonidegib, suvorexant, tamsulosina, tazemetostat, terfenadina, ticagrelor, tolvaptán, trabectedin, triazolam, udenafil, ulipristal, vincristina, vinflunina, voclosporin, vorapaxar.
- Evitar tomar arroz con levadura roja y hierba de San Juan durante el tratamiento.

DATOS FARMACÉUTICOS

Comprimidos

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, povidona, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, lactosa monohidrato, triacetato de glicerol.

Los comprimidos contienen lactosa; no deben administrarse a pacientes con intolerancia a la lactosa.

Conservación: no requieren condiciones especiales de conservación.

Suspensión oral 40 mg/ml

Excipientes: sacarosa, sílice coloidal anhidro, dióxido de titanio, goma xantana, ácido cítrico anhidro, benzoato de sodio, aroma de naranja natural.

La suspensión oral contiene sacarosa; no debe administrarse a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa u otras intolerancias a azúcares.

Conservación: Conservar en nevera (2-8 °C). Una vez reconstituido, conservar a temperatura ambiente, no superior a 30 °C. No refrigerar.

El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 14 días.

Vial 200 mg

Excipientes: sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica (SBECD).

Reconstituir con 19 ml de agua para inyección (concentración 10 mg/ml). Diluir dosis en 100-250 ml de SSF o SG 5%.

No administrar por la misma vía con otros medicamentos de administración intravenosa ni nutrición parenteral.

Presentaciones comerciales: Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>.

Todas las presentaciones son de uso hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 11/04/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Almirante B, Rodríguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Paediatr Drugs*. 2007;9(5):311-321.
- Boletín mensual del mes de mayo de 2014. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2014/mayo/boletin-mayo-4/>
- Choi SH, Lee SY, Hwang JY, *et al*. Importance of voriconazole therapeutic drug monitoring in pediatric cancer patients with invasive aspergillosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):82-87.
- Frankenbusch K, Eifinger F, Kribs A, *et al*. Severe primary cutaneous aspergillosis refractory to amphotericin B and the successful treatment with systemic voriconazole in two premature infants with extremely low birth weight. *J Perinatol*. 2006; 26(8):511-514.
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, *et al*. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2011. 41.ª edición. Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy Inc.; 2011.
- Kohli V, Taneja V, Sachdev P, *et al*. Voriconazole in newborns. *Indian Pediatr*. 2008 Mar;45(3):236-238.
- Lat A, Thompson GR. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect Drug Resist*. 2011;4:43-53.
- Lewis RE. What is the "therapeutic range" for voriconazole? *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(2):212-214.
- Mensa J. Guía Terapéutica antimicrobiana. 20.ª edición. Barcelona: Molins del Rei; 2012.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012 [consultado el 21/10/12]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- Muldrew KM, Maples HD, Stowe CD, Jacobs RF. Intravenous voriconazole therapy in a preterm infant. *Pharmacotherapy*. 2005;25(6):893-898.
- Pascual A, Calandra T, Bolay S, *et al*. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46(2):201-211.
- Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado

el 11/04/2021]. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/home>

- Santos RP, Sánchez PJ, Mejias A, *et al.* Successful medical treatment of cutaneous aspergillosis in a premature infant using liposomal amphotericin B, voriconazole and micafungin. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(4):364-366.
- Soler-Palacín P, Frick MA, Martín-Nalda A, *et al.* Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3):700-706.
- Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4116-4123.
- Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, *et al.* Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(3):240-248.

Fecha de actualización: abril de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).