

**ANEXO I**  
**FICHA TÉCNICA**

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

Para excipientes, ver la sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de color blanco, redondos, con la palabra “Pfizer” grabada en una cara y “VOR50” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

VFEND, voriconazol, es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro con las indicaciones siguientes:

Tratamiento de aspergilosis invasiva.

Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.

Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol.

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

VFEND se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas con posible amenaza para la vida.

### 4.2 Posología y forma de administración

Los comprimidos con cubierta pelicular de VFEND deben tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

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

VFEND también se presenta en comprimidos de 200 mg recubiertos con película, en polvo para solución para perfusión 200 mg y en polvo para suspensión oral, 40 mg/ml.

#### Utilización en adultos

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de VFEND intravenoso u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el Día 1 cercanas al equilibrio estacionario. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%; véase el apartado 5.2), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

En la tabla siguiente se proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

	Vía Intravenosa	Vía Oral	
		<u>Pacientes con peso igual o superior a 40kg</u>	<u>Pacientes con peso inferior a 40kg</u>
<b><u>Dosis de carga (primeras 24 horas)</u></b>	6 mg/kg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)	400 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)	200 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)
<b><u>Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas)</u></b>	4 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

#### Ajuste de dosis

Si la respuesta del paciente es insuficiente, la dosis de mantenimiento puede aumentarse a 300 mg dos veces al día por vía oral. En los pacientes con un peso inferior a 40kg, la dosis oral puede aumentarse a 150 mg dos veces al día.

Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento con estas dosis más altas, se reducirá la dosis oral en pasos de 50 mg hasta la dosis de 200 mg dos veces al día (o 100 mg dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg) como dosis de mantenimiento.

Se puede administrar fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa de 200 a 400 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg), véanse los apartados 4.4 y 4.5.

Se puede administrar rifabutina con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta de 200 a 350 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg), véanse los apartados 4.4 y 4.5.

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

#### Utilización en ancianos

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes ancianos (véase el apartado 5.2) .

#### Utilización en pacientes con insuficiencia renal

La alteración renal no influye en la farmacocinética de voriconazol administrado por vía oral. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis oral en pacientes con alteración renal de leve a grave (véase el apartado 5.2).

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

#### Utilización en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática aguda, manifestada por un aumento de los valores de las pruebas de función hepática (ALAT, ASAT) (si bien, se recomienda una monitorización continuada de las pruebas de la función hepática por si hubiera elevaciones posteriores)

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

El uso de VFEND no ha sido estudiado en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).

Se ha asociado VFEND con elevaciones de las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo debe usarse en pacientes con alteración hepática grave si el beneficio es superior al riesgo potencial. Los pacientes con alteración hepática deben ser controlados cuidadosamente por si hubiese toxicidad farmacológica (véase también el apartado 4.8).

#### Utilización en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con una edad inferior a 2 años (véanse también los apartados 4.8 y 5.1). Por tanto, no se recomienda el uso de voriconazol en niños menores de 2 años de edad.

El régimen de dosis de mantenimiento recomendado en pacientes pediátricos de 2 a <12 años es el siguiente:

	Vía intravenosa *	Vía oral**
<b>Dosis de carga</b>	No se recomienda dosis de carga ni por vía oral ni intravenosa	
<b>Dosis de mantenimiento</b>	7 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día

\*Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 82 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad

\*\*Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 47 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con insuficiencia hepática o renal (véanse los apartados 4.8 y 5.2).

Estas recomendaciones posológicas pediátricas están basadas en estudios en los que se administró VFEND en forma de polvo para suspensión oral. La bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y los comprimidos no se ha investigado en la población pediátrica. La absorción de los comprimidos podría ser diferente en la población pediátrica en comparación con los adultos debido a que el tiempo de tránsito gastrointestinal es más corto en la población pediátrica. Por tanto, en niños de 2 a <12 años de edad, se recomienda usar la suspensión oral.

Adolescentes (12 a 16 años de edad): la dosificación deberá ser como la de los adultos.

### **4.3 Contraindicaciones**

VFEND está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a voriconazol o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicada la administración concomitante de sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con VFEND ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de *torsades de pointes* (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de VFEND con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de dosis estándar de VFEND con efavirenz ya que efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y a su vez, VFEND aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (véase el apartado 4.5; para la utilización de dosis ajustadas de voriconazol con dosis ajustadas de efavirenz, véanse las secciones 4.4 y 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de VFEND con dosis alta de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día) ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis (véase el apartado 4.5, para dosis más bajas véase el apartado 4.4).

Está contraindicada la administración concomitante de alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa (véase el apartado 4.5).

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

**Hipersensibilidad:** Se recomienda tener precaución al prescribir VFEND a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos (véase también el apartado 4.8).

##### Cardiovascular:

Se ha asociado prolongación del intervalo QT con algunos azoles, incluyendo voriconazol. Raramente, se han comunicado casos de torsade de pointes en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de haber sido tratados con quimioterapia cardiopática, cardiomiopatía, hipocaliemia y medicaciones concomitantes, que pueden haber contribuido a la aparición de estos casos. Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas tales como,

- Prolongación del intervalo QT adquirida o congénita
- Cardiomiopatía, en particular cuando está presente una insuficiencia cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas

Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QT.

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver apartado 4.2). Se ha llevado a cabo un estudio en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QT del tratamiento con voriconazol a dosis únicas hasta cuatro veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo de excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica (ver apartado 5.1).

**Toxicidad hepática:** En los ensayos clínicos se han comunicado casos infrecuentes de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con VFEND (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluyendo fallecimientos). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Ha habido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La disfunción hepática generalmente ha sido reversible tras la suspensión del tratamiento (véase el apartado 4.8).

**Control de la función hepática:** Los pacientes al comienzo del tratamiento con voriconazol y los pacientes que presenten alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con VFEND deben ser controlados rutinariamente por si se desarrollara una alteración hepática más grave. El control del paciente deberá incluir una evaluación analítica de la función hepática (concretamente pruebas de función hepática y bilirrubina). Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con VFEND si existen signos y síntomas clínicos compatibles con el desarrollo de una enfermedad hepática.

Este control de la función hepática debería realizarse tanto en adultos como en niños.

Acontecimientos adversos renales: Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con VFEND. Los pacientes que están siendo tratados con voriconazol suelen ser tratados al mismo tiempo con otras medicaciones nefrotóxicas y tienen patologías concurrentes que pueden ocasionar la disminución de la función renal (véase el apartado 4.8).

Control de la función renal: Los pacientes deben ser controlados por si se produjese alteración de la función renal. Deberá realizarse una evaluación analítica, concretamente de creatinina sérica.

Reacciones dermatológicas: Durante el tratamiento con VFEND, algunos pacientes han presentado excepcionalmente reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson. Si los pacientes presentan una erupción cutánea, deben ser controlados cuidadosamente y si las lesiones progresan debe suspenderse el tratamiento con VFEND. Además, se ha asociado el uso de VFEND con reacciones cutáneas de fotosensibilidad especialmente durante tratamientos prolongados. Se recomienda que se informe a los pacientes para que eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento.

Uso en pediatría: No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años (véase también los apartados 4.8 y 5.1). Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Debería monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral podría estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450). Se recomienda monitorizar cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo (véase el apartado 4.5).

Rifabutina (inductor del CYP450): Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los acontecimientos adversos a rifabutina (p.ej.: uveitis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo (véase el apartado 4.5).

Metadona (sustrato del CYP3A4): Se recomienda una monitorización frecuente de los efectos adversos y la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (véase el apartado 4.5).

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

Efavirenz (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de voriconazol debe aumentarse a 400mg cada 12 horas y la de efavirenz debe reducirse a 300mg cada 24 horas (véase la sección 4.5; para la contraindicación con dosis estándar de voriconazol, véase la sección 4.3).

Los comprimidos de VFEND contienen lactosa y no deberán administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

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

Salvo que se especifique lo contrario, los estudios de interacción farmacológica han sido realizados en varones sanos utilizando dosis múltiples por vía oral de 200 mg de voriconazol administrado dos veces

al día hasta alcanzar el equilibrio estacionario. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Este apartado se refiere a los efectos de otros fármacos sobre voriconazol, los efectos de voriconazol sobre otros fármacos y los que ocurran en ambos sentidos. Las interacciones en los dos primeros casos se presentan en el siguiente orden: contraindicaciones, aquéllas que precisen ajuste de dosis y un control clínico y/o biológico cuidadoso y finalmente, aquéllas que no presenten interacción farmacocinética significativa pero que pueden ser de interés desde el punto de vista clínico en este campo terapéutico.

#### Efectos de otros medicamentos sobre voriconazol

Voriconazol se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol.

Rifampicina (inductor del CYP450): La administración de rifampicina (600 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) y el  $AUC_{\tau}$  (área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo en un intervalo de dosis) de voriconazol en un 93% y 96%, respectivamente. La administración concomitante de voriconazol y rifampicina está contraindicada (véase el apartado 4.3.).

Ritonavir (potente inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): Se investigó el efecto de la administración concomitante de voriconazol oral (200 mg dos veces al día) y dosis alta (400 mg) y dosis baja (100 mg) de ritonavir oral en dos estudios diferentes en voluntarios sanos. La dosis alta de ritonavir (400 mg dos veces al día) disminuyó la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol oral en una media del 66% y 82%, mientras que la dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  en una media del 24% y el 39% respectivamente. La administración de voriconazol no tuvo un efecto significativo sobre la  $C_{max}$  media ni sobre el  $AUC_{\tau}$  de ritonavir en el estudio de dosis alta, aunque se observó una disminución menor en la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de ritonavir con una media del 25% y del 13% respectivamente en el estudio de interacciones con dosis baja de ritonavir. Se identificó un sujeto fuera del límite de la normalidad con niveles elevados de voriconazol en cada estudio de interacción con ritonavir. La administración concomitante de voriconazol y dosis altas de ritonavir (400 mg y superiores, dos veces al día) está contraindicada. Debería evitarse la administración concomitante de voriconazol y dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (véanse los apartados 4.3 y 4.4).

Carbamazepina y fenobarbital (potentes inductores del CYP450): Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina o fenobarbital disminuyan significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol. La administración concomitante de voriconazol con carbamazepina y fenobarbital está contraindicada (véase el apartado 4.3).

Cimetidina (inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico): La administración de cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 18% y 23%, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.

Ranitidina (aumenta el pH gástrico): La administración de ranitidina (150 mg dos veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

Antibióticos macrólidos: La administración de eritromicina (inhibidor del CYP3A4, 1 g dos veces al día) y azitromicina (500 mg una vez al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

#### Efectos de voriconazol sobre otros medicamentos

Voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Por lo tanto, es posible que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante de la que se conoce que prolonga el intervalo QT. También está contraindicada la coadministración en los casos en los que voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el isoenzima CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida) (véase el apartado 4.3).

Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida y quinidina (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de voriconazol con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina está contraindicada, puesto que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y la aparición ocasional de *torsades de pointes* (véase el apartado 4.3).

Sirolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol incrementó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de sirolimus (dosis única de 2 mg) en un 556% y 1014%, respectivamente. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus (véase el apartado 4.3).

Alcaloides ergotamínicos (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de alcaloides ergotamínicos (ergotamina y dihidroergotamina) y provocar ergotismo. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y alcaloides ergotamínicos (véase el apartado 4.3).

Ciclosporina (sustrato del CYP3A4): En pacientes receptores de trasplante renal estabilizados, el tratamiento con voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de ciclosporina al menos en un 13% y 70%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tratamiento con ciclosporina, se recomienda disminuir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina. Se han asociado niveles altos de ciclosporina con nefrotoxicidad. Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben monitorizarse cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y aumentarse la dosis según sea necesario.

Metadona (sustrato del CYP3A4): La coadministración de voriconazol (400 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 200 mg dos veces al día durante cuatro días) en sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento de metadona (32-100 mg una vez al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de la R-metadona farmacológicamente activa un 31% y 47% respectivamente, mientras que la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  del enantiómero-S incrementaron en aproximadamente el 65% y 103%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de voriconazol durante la administración concomitante de metadona resultaron comparables a los niveles de voriconazol (datos históricos) en sujetos sanos sin ninguna medicación concomitante. Se recomienda una monitorización frecuente durante la administración concomitante de las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con el aumento de las concentraciones plasmáticas de metadona, incluyendo la prolongación del QT. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.

Tacrolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  (área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo hasta la última determinación cuantificable) de tacrolimus (0,1 mg/kg en dosis única) en un 117% y 221%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tacrolimus, se recomienda disminuir a la tercera parte la dosis original de tacrolimus y monitorizar cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben monitorizarse cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus y aumentarse la dosis según sea necesario.

Anticoagulantes orales:

Warfarina (sustrato del CYP2C9): La administración concomitante de voriconazol (300 mg dos veces al día) con warfarina (30 mg en dosis única) aumentó el tiempo máximo de protrombina en un 93%.

Se recomienda controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina si se administran concomitantemente warfarina y voriconazol.

Otros anticoagulantes orales p.ej.: fenprocumon, acenocumarol (sustratos del CYP2C9, CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes tipo cumarínico y, por lo tanto, puede causar un incremento en el tiempo de protrombina. En pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarínico simultáneamente con voriconazol deberá controlarse cuidadosamente el tiempo de protrombina a intervalos cortos y ajustar la dosis del anticoagulante de acuerdo a éste.

Sulfonilureas (sustratos del CYP2C9): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (p.ej.: tolbutamida, glipizida y gliburida) y producir, por lo tanto, hipoglucemia. Durante la administración concomitante con estos fármacos se recomienda un control estrecho de la glucemia.

Estatinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha comprobado que voriconazol inhibe el metabolismo de lovastatina *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de las estatinas que se metabolizan por el CYP3A4. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de estatinas durante la administración concomitante. Se han asociado concentraciones elevadas de estatinas con rhabdomiolisis.

Benzodiazepinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha observado que voriconazol inhibe el metabolismo de midazolam *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de benzodiazepinas que sean metabolizadas por el CYP3A4 (midazolam y triazolam) y prolongue el efecto sedante. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de las benzodiazepinas durante la administración concomitante.

Alcaloides de la vinca (sustratos del CYP3A4): Aunque no se han estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (p. ej.: vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad.

Prednisolona (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de prednisolona (dosis única de 60 mg) en un 11% y 34%, respectivamente. No se recomienda realizar ajuste de dosis.

Digoxina (transporte mediado por la P-glicoproteína): Voriconazol no tuvo ningún efecto significativo sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de digoxina (0,25 mg una vez al día).

Ácido micofenólico (sustrato de la UDP-glucuronil transferasa): Voriconazol no tuvo efecto sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  del ácido micofenólico (dosis única de 1 g).

### Interacciones bidireccionales

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo. La administración de fenitoína (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 49% y 69%, respectivamente. La administración de voriconazol (400 mg dos veces al día, véase el apartado 4.2) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de fenitoína (300 mg una vez al día) alrededor de un 67% y un 81%, respectivamente. Se recomienda realizar un control cuidadoso de las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se administre junto con voriconazol.

Se puede administrar fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día o de 200 mg a 400 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg administrados por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg), véase el apartado 4.2.

Rifabutina (inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Rifabutin (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día en un 69% y un 78%, respectivamente. Durante la administración concomitante con rifabutin, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 350 mg dos veces al día fueron un 96% y un 68% respecto a los niveles alcanzados cuando se administró sólo a la dosis de 200 mg dos veces al día. La  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 400 mg dos veces al día fueron un 104% y un 87% más altos, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos con la administración sola de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día. Voriconazol a una dosis de 400 mg dos veces al día incrementó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de rifabutin en un 195% y un 331%, respectivamente.

Si la administración concomitante de rifabutin y voriconazol está justificada, la dosis de mantenimiento de voriconazol se puede incrementar a 5 mg/kg por vía intravenosa, dos veces al día, o de 200 mg a 350 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral, dos veces al día en pacientes con peso inferior a 40kg) (véase el apartado 4.2). Se recomienda controlar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los acontecimientos adversos a rifabutin (p.ej.: uveitis) cuando se administra concomitantemente rifabutin con voriconazol.

Omeprazol (inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4): La administración de omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 15% y un 41%, respectivamente. No se recomienda el ajuste de dosis de voriconazol.

La administración de voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de omeprazol en un 116% y 280%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en pacientes que ya reciben omeprazol, se recomienda reducir a la mitad la dosis de omeprazol.

Voriconazol también puede inhibir el metabolismo de otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19.

Anticonceptivos orales: La administración concomitante de voriconazol y un anticonceptivo oral (1mg noretisterona y 0.035 mg de etinilestradiol; una vez al día) en mujeres sanas resultó en un aumento de la  $C_{max}$  y del  $AUC_{\tau}$  de etinilestradiol (36% y 61% respectivamente) y de noretisterona (15% y 53% respectivamente).

La  $C_{max}$  y  $AUC_{\tau}$  de voriconazol aumentó un 14% y un 46% respectivamente. Se espera que los niveles de voriconazol vuelvan a los valores estándar durante la semana en la que no se administra anticonceptivo. Como la relación entre noretisterona y etinilestradiol se mantuvo similar durante la interacción con voriconazol, probablemente no se vea afectada su actividad anticonceptiva. Aunque no se observó aumento de la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la hormona durante el estudio clínico de interacciones, los niveles más altos de estrógeno y progestágeno podrían producir náuseas y alteraciones menstruales notables.

No se han estudiado anticonceptivos orales que contienen dosis distintas a 1 mg de noretisterona y 0.035 mg de etinilestradiol.

Agentes antirretrovirales:

Indinavir (sustrato e inhibidor del CYP3A4): La administración de indinavir (800 mg tres veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

La administración de voriconazol no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de indinavir (800 mg tres veces al día).

Otros inhibidores de la proteasa del VIH (inhibidores del CYP3A4): Estudios *in vitro* sugieren que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej.: saquinavir, amprenavir y nelfinavir). Los estudios *in vitro* también demuestran que los inhibidores de la proteasa del VIH pueden inhibir el metabolismo de voriconazol. Sin embargo, los resultados de la combinación de voriconazol con otros inhibidores de la proteasa del VIH pueden no ser predecibles en humanos sólo a partir de los estudios *in vitro*. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia durante la administración concomitante de voriconazol e inhibidores de la proteasa del VIH.

Efavirenz (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido) (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): efavirenz en estado estacionario (400 mg vía oral una vez al día) disminuyó la

$C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en una media del 61% y 77% respectivamente, en sujetos sanos. En el mismo estudio voriconazol en estado estacionario aumentó la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de efavirenz en una media del 38% y 44% respectivamente, en sujetos sanos. La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol y efavirenz está contraindicada (véase el apartado 4.3).

Tras la administración concomitante de 300 mg de voriconazol dos veces al día y 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día en voluntarios sanos, el  $AUC_{\tau}$  y la  $C_{max}$  de voriconazol disminuyeron en un 55% y un 36% respectivamente, en comparación con los valores alcanzados tras la administración de 200 mg de voriconazol dos veces al día sin efavirenz; el  $AUC_{\tau}$  de efavirenz fue equivalente, pero la  $C_{max}$  disminuyó un 14% comparado con el valor alcanzado tras la administración de 600 mg una vez al día sin voriconazol.

Tras la administración concomitante de 400 mg de voriconazol dos veces al día con 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día, en voluntarios sanos, el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol disminuyó en un 7% y la  $C_{max}$  se incrementó en un 23% en comparación con los valores alcanzados cuando se administra 200 mg de voriconazol dos veces al día sin efavirenz. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. El  $AUC_{\tau}$  de efavirenz aumentó un 17% y la  $C_{max}$  fue equivalente en comparación con los valores alcanzados tras la administración de 600 mg de efavirenz una vez al día sin voriconazol.

Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe incrementarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe reducirse en un 50%, por ejemplo, 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, se restaurará la dosis inicial de efavirenz.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) (sustratos e inhibidores del CYP3A4, o inductores del CYP450): Estudios *in vitro* demuestran que delavirdina puede inhibir el metabolismo de voriconazol. Aunque no se ha estudiado, nevirapina puede inducir el metabolismo de voriconazol. Un estudio *in vivo* demostró que voriconazol inhibió el metabolismo de efavirenz. La administración de voriconazol puede también inhibir el metabolismo de los ITINN, además de efavirenz. Debe controlarse cuidadosamente a los pacientes durante la administración concomitante de voriconazol e ITINN por si apareciera toxicidad y/o pérdida de eficacia. La administración concomitante de voriconazol y efavirenz está contraindicada (véase el apartado 4.3).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se dispone de información adecuada sobre la utilización de VFEND en mujeres embarazadas.

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

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

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Lactancia

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

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

La administración de voriconazol puede producir cambios transitorios y reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinaria mientras presenten estos síntomas.

#### 4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad de voriconazol se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (1655 pacientes en ensayos terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos. La duración del tratamiento con voriconazol fue superior a 12 semanas en 561 pacientes y superior a 6 meses en 136 pacientes.

Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la tabla siguiente, se enumeran todos los acontecimientos adversos, con una posible relación causal con el tratamiento, por sistemas orgánicos y frecuencias (muy frecuente >1/10; frecuente >1/100 y <1/10; infrecuente >1/1000 y <1/100 y raro <1/1000). Los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia fueron alteraciones de la visión, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal. La intensidad de los acontecimientos adversos fue generalmente de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo.

#### Efectos adversos comunicados en sujetos recibiendo voriconazol

Sistema orgánico	Reacciones adversas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	síndrome gripal, gastroenteritis
Raros	Colitis pseudomembranosa
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Trombocitopenia, anemia, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, púrpura
Poco frecuentes	Linfadenopatía, eosinofilia, coagulación intravascular diseminada, agranulocitosis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	Sinusitis
Poco frecuentes	Hipersensibilidad, reacción anafilactoide
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Raros	Hipertiroidismo, hipotiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Hipoglucemia, hipocaliemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, alucinaciones
Raros	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos, estado confusional, temblores, agitación, parestesia
Poco frecuentes	Ataxia, edema cerebral, diplopia, vértigo, hipoestesia

<b>Sistema orgánico</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Raros	Síndrome de Guillain-Barre, síntomas extrapiramidales, encefalopatía, somnolencia durante la perfusión, convulsión
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy frecuentes	Alteración de la visión
Poco frecuentes	Blefaritis, trastorno del nervio óptico, papiledema, escleritis, nistagmus
raros	Hemorragia de la retina, opacidad corneal, atrofia óptica, movimiento oculógiro
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Raros	Hipoacusia, tinnitus
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy Frecuentes	Edema periférico
Poco frecuentes	Arritmia supraventricular, bradicardia, síncope, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia supraventricular
Raros	Bloqueo AV completo, bloqueo de rama, arritmia nodal, taquicardia ventricular, torsade de pointes
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis, flebitis
Raros	Linfangitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Distrés respiratorio, síndrome de <i>distrés</i> respiratorio agudo, edema pulmonar, dolor torácico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea
Poco frecuentes	Estreñimiento, duodenitis, dispepsia, gingivitis, glositis, pancreatitis, lengua hinchada, peritonitis,
Raros	Disgeusia
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Ictericia, ictericia colestásica
Poco frecuentes	Hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis, hepatitis, insuficiencia hepática
Raros	Coma hepático
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Erupción
Frecuentes	Eritema, queilitis, edema facial, prurito, erupción maculopapular, erupción macular, erupción papular, reacción de fotosensibilización, alopecia, dermatitis exfoliativa
Poco frecuentes	Dermatitis alérgica, edema angioneurótico, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, urticaria, hipersensibilidad medicamentosa.
Raros	Lupus eritematoso discoide, eritema multiforme, necrolisis tóxica epidérmica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Dolor de espalda
Poco frecuentes	Artritis
Raros	Hipertonía
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Insuficiencia renal aguda, hematuria

<b>Sistema orgánico</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Poco frecuentes	Nefritis, proteinuria
Raros	Necrosis tubular renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy Frecuentes	Pirexia
Frecuentes	Escalofríos, astenia, reacción o inflamación en el punto de inyección,
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas (incluyendo ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, GGT, LDH, bilirrubina), niveles aumentados de creatinina en sangre
Poco frecuentes	Niveles aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre, prolongación del intervalo QT corregido en electrocardiograma

#### Alteraciones visuales

Fueron muy frecuentes las alteraciones visuales relacionadas con el tratamiento con voriconazol. En los ensayos clínicos, tanto con tratamiento a corto plazo como con tratamiento a largo plazo, aproximadamente el 30% de los sujetos sufrieron una alteración/intensificación de la percepción visual, visión borrosa, cambio en la visión de los colores o fotofobia. Los trastornos visuales son transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hay evidencias de atenuación con la administración repetida de voriconazol. El trastorno visual suele ser generalmente leve, raramente obliga al abandono del tratamiento y no se ha asociado con secuelas a largo plazo. Los trastornos visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el lugar de acción sea en la retina. En un estudio con voluntarios sanos en el que se investigaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.

#### Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado ocasionalmente reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica y eritema multiforme durante el tratamiento con VFEND.

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con VFEND si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, especialmente durante tratamientos prolongados (véase también el apartado 4.4).

#### Pruebas de función hepática

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global de alteraciones clínicamente significativas de transaminasas fue del 13,4% (200/1493) en los sujetos tratados con voriconazol. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. La mayoría de las alteraciones de las pruebas de función hepática se resolvieron bien durante el tratamiento sin ajuste de dosis o tras ajustar la dosis, incluyendo la suspensión del tratamiento.

De forma poco frecuente se ha asociado voriconazol a casos de toxicidad hepática grave en pacientes con otros trastornos subyacentes graves. Estos incluyen casos de ictericia y casos ocasionales de hepatitis e insuficiencia hepática con resultado de muerte (véase el apartado 4.4).

#### Uso Pediátrico

Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 245 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad que fueron tratados con voriconazol en estudios farmacocinéticos (87 pacientes pediátricos) y en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de acontecimientos adversos en estos 245 pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron voriconazol en un programa de uso compasivo, se notificaron los siguientes acontecimientos adversos (para los que no se pudo excluir relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), niveles aumentados de bilirrubina en sangre (1), elevación de enzimas hepáticas (1), rash (1) y papiledema (1).

### **4.9 Sobredosis**

En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se comunicó un único acontecimiento adverso de fotofobia de 10 minutos de duración.

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar voriconazol del organismo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: J02A C03  
Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos

#### Mecanismo de acción

Voriconazol muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo aquellos como *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes. Su mecanismo de acción es la inhibición de la 14- $\alpha$ -esterol desmetilasa fúngica dependiente del citocromo P450, una enzima esencial en la biosíntesis del ergosterol.

En estudios en animales existe una correlación entre los valores de concentración mínima inhibitoria y la eficacia frente a micosis experimentales. Por el contrario, en los estudios clínicos, no parece existir correlación entre los valores de la concentración mínima inhibitoria y la evolución clínica. Tampoco parece existir una correlación entre los niveles plasmáticos y la evolución clínica. Este hecho es característico de los antimicóticos azólicos.

#### Microbiología

Se ha demostrado eficacia clínica (con respuesta parcial o completa, véase más adelante en Experiencia clínica) frente a *Aspergillus* spp., incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* y frente a un número limitado de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, y *C. guilliermondii*; *Scedosporium* spp., incluyendo *S. apiospermum*, *S. prolificans* y *Fusarium* spp.

Otras infecciones micóticas tratadas (con respuesta a menudo parcial o completa) incluyeron casos aislados producidos por *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. incluyendo *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon* spp., incluyendo infecciones por *T. beigelii*. Se ha observado actividad *in vitro* frente a aislados clínicos de *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*, siendo inhibidas la mayoría de las cepas por concentraciones de voriconazol entre 0,05 y 2 µg/ml.

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

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

Se han identificado aislados clínicos con sensibilidad disminuida a voriconazol. Sin embargo, las concentraciones mínimas inhibitorias elevadas no siempre se correlacionaban con el fracaso clínico observándose éxito clínico en pacientes infectados con microorganismos resistentes a otros azoles. La correlación entre la actividad *in vitro* y el resultado clínico es difícil debido a la complejidad de los pacientes estudiados en los ensayos clínicos; no se han establecido todavía los puntos de corte de voriconazol.

### Experiencia clínica

En este apartado se define el resultado satisfactorio como respuesta completa o parcial.

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

Voriconazol presenta actividad fungicida *in vitro* frente a *Aspergillus* spp. Se demostró la eficacia y beneficio en la supervivencia de voriconazol frente a anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda en un estudio abierto, randomizado, multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, alteraciones radiográficas/broncoscópicas presentes al inicio del tratamiento) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol frente al 31% en pacientes tratados con el fármaco comparativo. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior de forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparativo y se demostró un beneficio estadístico y clínicamente significativo a favor de voriconazol tanto con relación al tiempo hasta el fallecimiento como al momento de abandono debido a la toxicidad.

Este estudio confirmó hallazgos de un estudio anterior, diseñado prospectivamente en donde se obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo de mala evolución, incluyendo enfermedad injerto contra huésped, y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad de casi el 100%).

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

#### Candidemia en pacientes no neutropénicos

La eficacia de voriconazol comparada con el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol en el tratamiento primario de candidemia fue demostrada en un estudio abierto y comparativo. Trecientos setenta pacientes no neutropénicos (mayores de 12 años de edad) con candidemia documentada fueron incluidos en el estudio, de los cuales 248 fueron tratados con voriconazol. Nueve

sujetos en el grupo de voriconazol y cinco en el grupo de anfotericina B seguido de fluconazol tuvieron también confirmación micológica de infección en tejidos profundos. Fueron excluidos de este estudio los pacientes con fallo renal. La duración media del tratamiento fue de 15 días en ambos brazos de tratamiento. En el análisis primario, la respuesta favorable, tal cual fue evaluada por el Comité de Revisión de Datos (CRD) ciego a la medicación del estudio, se definió como resolución/mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de la infección con erradicación de *Candida* de la sangre y tejidos profundos a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento (EOT). Los pacientes que no fueron evaluados 12 semanas después del EOT se contabilizaron como fallos. En este análisis se encontró una respuesta favorable en el 41% de los pacientes en ambos brazos de tratamiento.

En un análisis secundario, que utilizó las evaluaciones del CRD para el último tiempo de medida evaluable (EOT, ó 2, 6, ó 12 semanas después del EOT) voriconazol y el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol mostraron una tasa de respuesta favorable del 65% y del 71% respectivamente. La evaluación por parte del investigador del resultado favorable para cada uno de esos tiempos de evaluación se muestra en la siguiente tabla:

Tiempo de evaluación	Voriconazol (N=248)	Anfotericina B→fluconazol (N=122)
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 semanas después del EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 semanas después del EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 semanas después del EOT	105 (42%)	51 (42%)

#### Infecciones refractarias graves por *Candida*

El estudio incluyó a 55 pacientes con infecciones sistémicas refractarias graves por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas) en las que el tratamiento antifúngico previo, en particular con fluconazol, fue ineficaz. Se observaron resultados favorables en 24 pacientes (15 respuestas completas y 9 respuestas parciales). En especies no *albicans* resistentes a fluconazol se observó un resultado favorable en 3/3 en el caso de infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y en 6/8 en el caso de infecciones por *C. glabrata* (5 respuestas completas, 1 respuesta parcial). Los datos de eficacia clínica estaban apoyados por datos limitados de sensibilidad.

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

Se ha demostrado que voriconazol es eficaz frente a los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes:

*Scedosporium* spp.: Se observó una respuesta favorable a voriconazol en 16 (6 respuestas completas, 10 respuestas parciales) de 28 pacientes con infección por *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de 7 pacientes con infección por *S. prolificans*. Además, se observó una respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un microorganismo incluyendo *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp.: El tratamiento con voriconazol tuvo éxito en 7 (3 respuestas completas, 4 respuestas parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaron infecciones oculares, 1 sinusal y 3 diseminadas. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis padecían una infección por varios microorganismos; en dos de ellos el resultado fue favorable.

La mayoría de los pacientes que recibían el tratamiento con voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente habían sido intolerantes o refractarios a tratamientos antifúngicos previos.

#### Duración del tratamiento

En los ensayos clínicos, 561 pacientes recibieron tratamiento con voriconazol durante más de 12 semanas y 136 pacientes lo recibieron durante más de 6 meses.

#### Experiencia en pacientes pediátricos

Sesenta y un niños de entre 9 meses y 15 años de edad con infecciones fúngicas invasivas demostradas o probables recibieron tratamiento con voriconazol. Esta población incluyó 34 pacientes entre 2 y 12 años de edad y 20 pacientes de 12-15 años de edad.

La mayoría (57/61) habían recibido tratamientos antifúngicos previos que habían fracasado. En los estudios terapéuticos se incluyeron 5 pacientes de entre 12 y 15 años, y el resto de los pacientes recibieron voriconazol en los programas de uso compasivo. Las enfermedades subyacentes de estos pacientes incluyeron neoplasias hematológicas y anemia aplásica (27 pacientes) y enfermedad granulomatosa crónica (14 pacientes). La infección fúngica tratada con más frecuencia fue la aspergilosis (43/61; 70%).

#### Estudios clínicos sobre el intervalo QT

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Características farmacocinéticas generales

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

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

#### Absorción

Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) en 1-2 horas tras la administración. La biodisponibilidad absoluta de voriconazol tras la administración oral se calcula que es del 96%. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  se reducen en un 34% y 24%, respectivamente.

La absorción de voriconazol no se ve afectada por los cambios del pH gástrico.

### Distribución

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

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

### Metabolismo

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

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

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

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

### Excreción

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

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

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

### Relación farmacocinética-farmacodinámica

En 10 estudios terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima en cada sujeto en los estudios fue de 2425 ng/ml (rango intercuartil 1193 a 4380 ng/ml) y 3742 ng/ml (rango intercuartil 2027 a 6302 ng/ml), respectivamente. En los estudios terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima de voriconazol y la eficacia.

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de los ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y las alteraciones tanto de las pruebas de función hepática como de la visión.

### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

#### Sexo

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  en las mujeres sanas jóvenes fueron un 83% y un 113% más altos, respectivamente, con respecto a los varones sanos jóvenes (18-45 años de edad). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas del  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  entre los varones ancianos sanos y las mujeres ancianas sanas ( $\geq 65$  años).

En el programa clínico no se realizó ajuste de dosis según el sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes varones y mujeres fueron similares. Por lo tanto, no es necesario ajuste de dosis según el sexo.

#### Ancianos

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de varones ancianos sanos ( $\geq 65$  años) fueron un 61% y 86% superiores, respectivamente, que la de los varones jóvenes sanos (18-45 años). No se observaron diferencias significativas en la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  entre las mujeres ancianas sanas ( $\geq 65$  años) y las mujeres jóvenes sanas (18-45 años).

En los estudios terapéuticos, no se realizó ajuste de dosis según la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y ancianos fue similar y, por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en los ancianos (véase el apartado 4.2).

#### Niños

La dosis oral recomendada en niños se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de 47 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a  $<12$  años de edad que fueron evaluados en un estudio farmacocinético en el que se administraban dosis múltiples de 4 y 6 mg/kg de suspensión oral dos veces al día. Una comparación entre los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta indicó que para obtener exposiciones comparables a las obtenidas en adultos tras la administración de la dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día, se requieren 200 mg de suspensión oral en pacientes pediátricos, independientemente del peso corporal. En pacientes pediátricos hay una tendencia general hacia la baja biodisponibilidad con los pesos corporales más bajos y hacia la alta biodisponibilidad con los pesos corporales más altos (acercándose a las cifras observadas en adultos). En base al análisis farmacocinético poblacional, se garantiza que no se requiere ajuste de dosis en función de la edad o del peso en pacientes de 2 a  $<12$  años de edad en el régimen posológico de 200 mg b.i.d. de suspensión oral. No está indicada la dosis de carga en pacientes pediátricos. La biodisponibilidad oral podría, sin embargo, estar limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

#### Insuficiencia renal

En un estudio con una dosis única oral (200 mg) en sujetos con función renal normal y alteración renal de leve (aclaramiento de creatinina 41-60 ml/min) a grave (aclaramiento de creatinina  $<20$  ml/min), la alteración renal no influyó significativamente sobre la farmacocinética de voriconazol. La unión a proteínas plasmáticas de voriconazol fue similar en los sujetos con distinto grado de alteración renal. Véanse las recomendaciones de posología y monitorización en los apartados 4.2 y 4.4.

#### Insuficiencia hepática

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

En un estudio con dosis múltiples administradas por vía oral, el  $AUC_{\tau}$  fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child Pugh B) a los que se administró una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y en los sujetos con función hepática normal a los que se administraron 200 mg dos veces al día. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con cirrosis hepática grave (Child Pugh C). Véanse las recomendaciones de posología y monitorización en los apartados 4.2 y 4.4.

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

Estudios de toxicidad con dosis-repetidas de voriconazol indicaron que el hígado es el órgano diana. La hepatotoxicidad ocurrió a exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, al igual que con otros fármacos antifúngicos. En ratas, ratones y perros, voriconazol

indujo también cambios adrenales mínimos. Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico, no han revelado un riesgo especial para los humanos.

En estudios de reproducción, voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos con exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas expuestas a dosis más bajas que las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas, voriconazol prolongó la duración de la gestación y del parto y originó distocia con la consecuente mortalidad materna y menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están probablemente mediados por mecanismos específicos de especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros fármacos antifúngicos azólicos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Almidón pregelatinizado

Croscarmelosa de sodio

Povidona

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Lactosa monohidrato

Triacetato de glicerol

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No se precisan condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Envases de HDPE para 2, 30 y 100 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Blisters de PVC / aluminio en envases de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 y 100 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

*Ninguna especial*

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

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido

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

EU/1/02/212/001-012

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

19 de marzo de 2002

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

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

Para excipientes, ver la sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de color blanco, forma capsular, con la palabra “Pfizer” grabada en una cara y “VOR200” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

VFEND, voriconazol, es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro con las indicaciones siguientes:

Tratamiento de aspergilosis invasiva.

Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.

Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol.

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

VFEND se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas con posible amenaza para la vida.

### 4.2 Posología y forma de administración

Los comprimidos con cubierta pelicular de VFEND deben tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

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

VFEND también se presenta en comprimidos de 50 mg recubiertos con película, en polvo para solución para perfusión 200 mg y en polvo para suspensión oral 40 mg/ml.

#### Utilización en adultos

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de VFEND intravenoso u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el Día 1 cercanas al equilibrio estacionario. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%; véase el apartado 5.2), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

En la tabla siguiente se proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

	Vía Intravenosa	Vía Oral	
		Pacientes con peso igual o superior a 40kg	Pacientes con peso inferior a 40kg
<b><u>Dosis de carga (primeras 24 horas)</u></b>	6 mg/kg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)	400 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)	200 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)
<b><u>Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas)</u></b>	4 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

#### Ajuste de dosis

Si la respuesta del paciente es insuficiente, la dosis de mantenimiento puede aumentarse a 300 mg dos veces al día por vía oral. En los pacientes con un peso inferior a 40 kg, la dosis oral puede aumentarse a 150 mg dos veces al día.

Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento con estas dosis más altas, se reducirá la dosis oral en pasos de 50 mg hasta la dosis de 200 mg dos veces al día (o 100 mg dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg) como dosis de mantenimiento.

Se puede administrar fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa de 200 a 400 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg), véanse los apartados 4.4 y 4.5.

Se puede administrar rifabutina con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta de 200 a 350 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg), véanse los apartados 4.4 y 4.5.

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

#### Utilización en ancianos

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes ancianos (véase el apartado 5.2).

#### Utilización en pacientes con insuficiencia renal

La alteración renal no influye en la farmacocinética de voriconazol administrado por vía oral. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis oral en pacientes con alteración renal de leve a grave (véase el apartado 5.2).

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

#### Utilización en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática aguda, manifestada por un aumento de los valores de las pruebas de función hepática (ALAT, ASAT) (si bien, se recomienda una monitorización continuada de las pruebas de la función hepática por si hubiera elevaciones posteriores).

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

El uso de VFEND no ha sido estudiado en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).

Se ha asociado VFEND con elevaciones de las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo debe usarse en pacientes con alteración hepática grave si el beneficio es superior al riesgo potencial. Los pacientes con alteración hepática deben ser controlados cuidadosamente por si hubiese toxicidad farmacológica (véase también el apartado 4.8).

#### Utilización en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con una edad inferior a 2 años (véanse también los apartados 4.8 y 5.1). Por tanto, no se recomienda el uso de voriconazol en niños menores de 2 años de edad.

El régimen de dosis de mantenimiento recomendado en pacientes pediátricos de 2 a <12 años es el siguiente:

	Vía intravenosa*	Vía oral**
<b>Dosis de carga</b>	No se recomienda dosis de carga ni por vía oral ni intravenosa	
<b>Dosis de mantenimiento</b>	7 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día

\*Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 82 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad

\*\*Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 47 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con insuficiencia hepática o renal (véanse los apartados 4.8 y 5.2).

Estas recomendaciones posológicas pediátricas están basadas en estudios en los que se administró VFEND en forma de polvo para suspensión oral. La bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y los comprimidos no se ha investigado en la población pediátrica. La absorción de los comprimidos podría ser diferente en la población pediátrica en comparación con los adultos debido a que el tiempo de tránsito gastrointestinal es más corto en la población pediátrica. Por tanto, en niños de 2 a <12 años de edad, se recomienda usar la suspensión oral.

Adolescentes (12 a 16 años de edad): la dosificación deberá ser como la de los adultos.

### **4.3 Contraindicaciones**

VFEND está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a voriconazol o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicada la administración concomitante de sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con VFEND ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de *torsades de pointes* (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de VFEND con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de dosis estándar de VFEND con efavirenz ya que efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y a su vez, VFEND aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (véase el apartado 4.5; para la utilización de dosis ajustadas de voriconazol con dosis ajustadas de efavirenz, véanse las secciones 4.4 y 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de VFEND con dosis alta de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día) ya que ritonavir disminuye de forma significativa la

concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis (véase el apartado 4.5, para dosis más bajas véase el apartado 4.4).

Está contraindicada la administración concomitante de alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa (véase el apartado 4.5).

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

**Hipersensibilidad:** Se recomienda tener precaución al prescribir VFEND a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos (véase también el apartado 4.8).

##### Cardiovascular:

Se ha asociado prolongación del intervalo QT con algunos azoles, incluyendo voriconazol. Raramente, se han comunicado casos de torsade de pointes en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de haber sido tratados con quimioterapia cardiopática, cardiomiopatía, hipocaliemia y medicaciones concomitantes, que pueden haber contribuido a la aparición de estos casos. Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas tales como,

- Prolongación del intervalo QT adquirida o congénita
- Cardiomiopatía, en particular cuando está presente una insuficiencia cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas
- Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QT.

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (véase el apartado 4.2). Se ha llevado a cabo un estudio en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QT del tratamiento con voriconazol a dosis únicas hasta cuatro veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica (véase el apartado 5.1).

**Toxicidad hepática:** En los ensayos clínicos se han comunicado casos infrecuentes de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con VFEND (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluyendo fallecimientos). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Ha habido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La disfunción hepática generalmente ha sido reversible tras la suspensión del tratamiento (véase el apartado 4.8).

**Control de la función hepática:** Los pacientes al comienzo del tratamiento con voriconazol y los pacientes que presenten alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con VFEND deben ser controlados rutinariamente por si se desarrollara una alteración hepática más grave. El control del paciente deberá incluir una evaluación analítica de la función hepática (concretamente pruebas de función hepática y bilirrubina). Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con VFEND si existen signos y síntomas clínicos compatibles con el desarrollo de una enfermedad hepática.

Este control de la función hepática debería realizarse tanto en adultos como en niños.

**Acontecimientos adversos renales:** Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con VFEND. Los pacientes que están siendo tratados con voriconazol suelen

ser tratados al mismo tiempo con otras medicaciones nefrotóxicas y tienen patologías concurrentes que pueden ocasionar la disminución de la función renal (véase el apartado 4.8).

Control de la función renal: Los pacientes deben ser controlados por si se produjese alteración de la función renal. Deberá realizarse una evaluación analítica, concretamente de creatinina sérica.

Reacciones dermatológicas: Durante el tratamiento con VFEND, algunos pacientes han presentado excepcionalmente reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson. Si los pacientes presentan una erupción cutánea, deben ser controlados cuidadosamente y si las lesiones progresan debe suspenderse el tratamiento con VFEND.

Además, se ha asociado el uso de VFEND con reacciones cutáneas de fotosensibilidad especialmente durante tratamientos prolongados. Se recomienda que se informe a los pacientes para que eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento.

Uso en pediatría: No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años (véanse también los apartados 4.8 y 5.1). Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Debería monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral podría estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450). Se recomienda monitorizar cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo (véase el apartado 4.5).

Rifabutina (inductor del CYP450): Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los acontecimientos adversos a rifabutina (p.ej.: uveitis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo (véase el apartado 4.5).

Metadona (sustrato del CYP3A4): Se recomienda una monitorización frecuente de los efectos adversos y la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (véase el apartado 4.5)

Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol (véase el apartado 4.5, para dosis más altas de ritonavir véase el apartado 4.3)

Efavirenz (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de voriconazol debe aumentarse a 400mg cada 12 horas y la de efavirenz debe reducirse a 300mg cada 24 horas (véase la sección 4.5; para la contraindicación con dosis estándar de voriconazol, véase la sección 4.3).

Los comprimidos de VFEND contienen lactosa y no deberán administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

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

Salvo que se especifique lo contrario, los estudios de interacción farmacológica han sido realizados en varones sanos utilizando dosis múltiples por vía oral de 200 mg de voriconazol administrado dos veces al día hasta alcanzar el equilibrio estacionario. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Este apartado se refiere a los efectos de otros fármacos sobre voriconazol, los efectos de voriconazol sobre otros fármacos y los que ocurran en ambos sentidos. Las interacciones en los dos primeros casos se presentan en el siguiente orden: contraindicaciones, aquéllas que precisen ajuste de dosis y un control clínico y/o biológico cuidadoso y finalmente, aquéllas que no presenten interacción farmacocinética significativa pero que pueden ser de interés desde el punto de vista clínico en este campo terapéutico.

#### Efectos de otros medicamentos sobre voriconazol

Voriconazol se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol.

Rifampicina (inductor del CYP450): La administración de rifampicina (600 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) y el  $AUC_{\tau}$  (área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo en un intervalo de dosis) de voriconazol en un 93% y 96%, respectivamente. La administración concomitante de voriconazol y rifampicina está contraindicada (véase el apartado 4.3.).

Ritonavir (potente inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): Se investigó el efecto de la administración concomitante de voriconazol oral (200 mg dos veces al día) y dosis alta (400 mg) y dosis baja (100 mg) de ritonavir oral en dos estudios diferentes en voluntarios sanos. La dosis alta de ritonavir (400 mg dos veces al día) disminuyó la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol oral en una media del 66% y 82%, mientras que la dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  en una media del 24% y el 39% respectivamente. La administración de voriconazol no tuvo un efecto significativo sobre la  $C_{max}$  media ni sobre el  $AUC_{\tau}$  de ritonavir en el estudio de dosis alta, aunque se observó una disminución menor en la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de ritonavir con una media del 25% y del 13% respectivamente en el estudio de interacciones con dosis baja de ritonavir. Se identificó un sujeto fuera del límite de la normalidad con niveles elevados de voriconazol en cada estudio de interacción con ritonavir. La administración concomitante de voriconazol y dosis altas de ritonavir (400 mg y superiores, dos veces al día) está contraindicada. Debería evitarse la administración concomitante de voriconazol y dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (véanse los apartados 4.3 y 4.4).

Carbamazepina y fenobarbital (potentes inductores del CYP450): Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina o fenobarbital disminuyan significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol. La administración concomitante de voriconazol con carbamazepina y fenobarbital está contraindicada (véase el apartado 4.3).

Cimetidina (inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico): La administración de cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 18% y 23%, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.

Ranitidina (aumenta el pH gástrico): La administración de ranitidina (150 mg dos veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

Antibióticos macrólidos: La administración de eritromicina (inhibidor del CYP3A4, 1 g dos veces al día) y azitromicina (500 mg una vez al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

#### Efectos de voriconazol sobre otros medicamentos

Voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Por lo tanto, es posible que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante de la que se conoce que prolonga el intervalo QT. También está contraindicada la coadministración en los casos en los que voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el isoenzima CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida) (véase el apartado 4.3).

Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida y quinidina (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de voriconazol con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina está contraindicada, puesto que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y la aparición ocasional de *torsades de pointes* (véase el apartado 4.3).

Sirolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol incrementó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de sirolimus (dosis única de 2 mg) en un 556% y 1014%, respectivamente. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus (véase el apartado 4.3).

Alcaloides ergotamínicos (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de alcaloides ergotamínicos (ergotamina y dihidroergotamina) y provocar ergotismo. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y alcaloides ergotamínicos (véase el apartado 4.3).

Ciclosporina (sustrato del CYP3A4): En pacientes receptores de trasplante renal estabilizados, el tratamiento con voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de ciclosporina al menos en un 13% y 70%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tratamiento con ciclosporina, se recomienda disminuir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina. Se han asociado niveles altos de ciclosporina con nefrotoxicidad. Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben monitorizarse cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y aumentarse la dosis según sea necesario.

Metadona (sustrato del CYP3A4): La coadministración de voriconazol (400 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 200 mg dos veces al día durante cuatro días) en sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento de metadona (32-100 mg una vez al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de la R-metadona farmacológicamente activa un 31% y 47% respectivamente, mientras que la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  del enantiómero-S incrementaron en aproximadamente el 65% y 103% respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de voriconazol durante la administración concomitante de metadona resultaron comparables a los niveles de voriconazol (datos históricos) en sujetos sanos sin ninguna medicación concomitante. Se recomienda una monitorización frecuente durante la administración concomitante de las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con el aumento de las concentraciones plasmáticas de metadona, incluyendo la prolongación del QT. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.

Tacrolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  (área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo hasta la última determinación cuantificable) de tacrolimus (0,1 mg/kg en dosis única) en un 117% y 221%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tacrolimus, se recomienda disminuir a la tercera parte la dosis original de tacrolimus y monitorizar cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben monitorizarse cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus y aumentarse la dosis según sea necesario.

Anticoagulantes orales:

Warfarina (sustrato del CYP2C9): La administración concomitante de voriconazol (300 mg dos veces al día) con warfarina (30 mg en dosis única) aumentó el tiempo máximo de protrombina en un 93%.

Se recomienda controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina si se administran concomitantemente warfarina y voriconazol.

Otros anticoagulantes orales p.ej.: fenprocumon, acenocumarol (sustratos del CYP2C9, CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes tipo cumarínico y, por lo tanto, puede causar un incremento en el tiempo de protrombina. En pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarínico simultáneamente con voriconazol deberá controlarse cuidadosamente el tiempo de protrombina a intervalos cortos y ajustar la dosis del anticoagulante de acuerdo a éste.

Sulfonilureas (sustratos del CYP2C9): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (p.ej.: tolbutamida, glipizida y gliburida) y producir, por lo tanto, hipoglucemia. Durante la administración concomitante con estos fármacos se recomienda un control estrecho de la glucemia.

Estatinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha comprobado que voriconazol inhibe el metabolismo de lovastatina *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de las estatinas que se metabolizan por el CYP3A4. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de estatinas durante la administración concomitante. Se han asociado concentraciones elevadas de estatinas con rabdomiolisis.

Benzodiazepinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha observado que voriconazol inhibe el metabolismo de midazolam *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de benzodiazepinas que sean metabolizadas por el CYP3A4 (midazolam y triazolam) y prolongue el efecto sedante. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de las benzodiazepinas durante la administración concomitante.

Alcaloides de la vinca (sustratos del CYP3A4): Aunque no se han estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (p. ej.: vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad.

Prednisolona (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de prednisolona (dosis única de 60 mg) en un 11% y 34%, respectivamente. No se recomienda realizar ajuste de dosis.

Digoxina (transporte mediado por la P-glicoproteína): Voriconazol no tuvo ningún efecto significativo sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de digoxina (0,25 mg una vez al día).

Ácido micofenólico (sustrato de la UDP-glucuronil transferasa): Voriconazol no tuvo efecto sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  del ácido micofenólico (dosis única de 1g).

### Interacciones bidireccionales

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo. La administración de fenitoína (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 49% y 69%, respectivamente. La administración de voriconazol (400 mg dos veces al día, véase el apartado 4.2) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de fenitoína (300 mg una vez al día) alrededor de un 67% y un 81%, respectivamente. Se recomienda realizar un control cuidadoso de las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se administre junto con voriconazol.

Se puede administrar fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día o de 200 mg a 400 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg administrados por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg), véase el apartado 4.2.

Rifabutin (inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y rifabutin a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Rifabutinina (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día en un 69% y un 78%, respectivamente. Durante la administración concomitante con rifabutinina, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 350 mg dos veces al día fueron un 96% y un 68% respecto a los niveles alcanzados cuando se administró sólo a la dosis de 200 mg dos veces al día. La  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 400 mg dos veces al día fueron un 104% y un 87% más altos, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos con la administración sola de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día. Voriconazol a una dosis de 400 mg dos veces al día incrementó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de rifabutinina en un 195% y un 331%, respectivamente.

Si la administración concomitante de rifabutinina y voriconazol está justificada, la dosis de mantenimiento de voriconazol se puede incrementar a 5 mg/kg por vía intravenosa, dos veces al día, o de 200 mg a 350 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral, dos veces al día en pacientes con peso inferior a 40kg) (véase el apartado 4.2). Se recomienda controlar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los acontecimientos adversos a rifabutinina (p.ej.: uveitis) cuando se administra concomitantemente rifabutinina con voriconazol.

Omeprazol (inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4): La administración de omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 15% y un 41%, respectivamente. No se recomienda el ajuste de dosis de voriconazol.

La administración de voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de omeprazol en un 116% y 280%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en pacientes que ya reciben omeprazol, se recomienda reducir a la mitad la dosis de omeprazol.

Voriconazol también puede inhibir el metabolismo de otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19.

Anticonceptivos orales: La administración concomitante de voriconazol y un anticonceptivo oral (1mg noretisterona y 0.035 mg de etinilestradiol; una vez al día) en mujeres sanas resultó en un aumento de la  $C_{max}$  y del  $AUC_{\tau}$  de etinilestradiol (36% y 61% respectivamente) y de noretisterona (15% y 53% respectivamente).

La  $C_{max}$  y  $AUC_{\tau}$  de voriconazol aumentó un 14% y un 46% respectivamente. Se espera que los niveles de voriconazol vuelvan a los valores estándar durante la semana en la que no se administra anticonceptivo. Como la relación entre noretisterona y etinilestradiol se mantuvo similar durante la interacción con voriconazol, probablemente no se vea afectada su actividad anticonceptiva. Aunque no se observó aumento de la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la hormona durante el estudio clínico de interacciones, los niveles más altos de estrógeno y progestágeno podrían producir náuseas y alteraciones menstruales notables.

No se han estudiado anticonceptivos orales que contienen dosis distintas a 1 mg de noretisterona y 0.035 mg de etinilestradiol.

Agentes antirretrovirales:

Indinavir (sustrato e inhibidor del CYP3A4): La administración de indinavir (800 mg tres veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

La administración de voriconazol no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de indinavir (800 mg tres veces al día).

Otros inhibidores de la proteasa del VIH (inhibidores del CYP3A4): Estudios *in vitro* sugieren que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej.: saquinavir, amprenavir y nelfinavir). Los estudios *in vitro* también demuestran que los inhibidores de la proteasa del VIH pueden inhibir el metabolismo de voriconazol. Sin embargo, los resultados de la combinación de voriconazol con otros inhibidores de la proteasa del VIH pueden no ser predecibles en humanos sólo a partir de los estudios *in vitro*. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia durante la administración concomitante de voriconazol e inhibidores de la proteasa del VIH.

Efavirenz (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido) (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): efavirenz en estado estacionario (400 mg vía oral una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en una media del 61% y 77% respectivamente, en sujetos sanos. En el mismo estudio voriconazol en estado estacionario aumentó la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de efavirenz en una media del 38% y 44% respectivamente, en sujetos sanos. La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol y efavirenz está contraindicada (véase el apartado 4.3).

Tras la administración concomitante de 300 mg de voriconazol dos veces al día y 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día en voluntarios sanos, el  $AUC_{\tau}$  y la  $C_{max}$  de voriconazol disminuyeron en un 55% y un 36% respectivamente, en comparación con los valores alcanzados tras la administración de 200 mg de voriconazol dos veces al día sin efavirenz; el  $AUC_{\tau}$  de efavirenz fue equivalente, pero la  $C_{max}$  disminuyó un 14% comparado con el valor alcanzado tras la administración de 600 mg una vez al día sin voriconazol.

Tras la administración concomitante de 400 mg de voriconazol dos veces al día con 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día, en voluntarios sanos, el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol disminuyó en un 7% y la  $C_{max}$  se incrementó en un 23% en comparación con los valores alcanzados cuando se administra 200 mg de voriconazol dos veces al día sin efavirenz. Estas diferencias no se consideraron; clínicamente significativas. El  $AUC_{\tau}$  de efavirenz aumentó un 17% y la  $C_{max}$  fue equivalente en comparación con los valores alcanzados tras la administración de 600 mg de efavirenz una vez al día sin voriconazol.

Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe incrementarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe reducirse en un 50%, por ejemplo, 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, se restaurará la dosis inicial de efavirenz.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) (sustratos e inhibidores del CYP3A4, o inductores del CYP450): Estudios *in vitro* demuestran que delavirdina puede inhibir el metabolismo de voriconazol. Aunque no se ha estudiado, nevirapina puede inducir el metabolismo de voriconazol. Un estudio *in vivo* demostró que voriconazol inhibió el metabolismo de efavirenz. La administración de voriconazol puede también inhibir el metabolismo de los ITINN, además de efavirenz. Debe controlarse cuidadosamente a los pacientes durante la administración concomitante de voriconazol e ITINN por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia. La administración concomitante de voriconazol y efavirenz está contraindicada (véase el apartado 4.3).

## **4.6 Embarazo y lactancia**

### Embarazo

No se dispone de información adecuada sobre la utilización de VFEND en mujeres embarazadas.

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

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

### Mujeres en edad fértil

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

### Lactancia

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

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

La administración de voriconazol puede producir cambios transitorios y reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinaria mientras presenten estos síntomas.

#### 4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad de voriconazol se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (1655 pacientes en ensayos terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos. La duración del tratamiento con voriconazol fue superior a 12 semanas en 561 pacientes y superior a 6 meses en 136 pacientes.

Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la tabla siguiente, se enumeran todos los acontecimientos adversos, con una posible relación causal con el tratamiento, por sistemas orgánicos y frecuencias (muy frecuente >1/10; frecuente >1/100 y <1/10; infrecuente >1/1000 y <1/100 y raro <1/1000). Los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia fueron alteraciones de la visión, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal. La intensidad de los acontecimientos adversos fue generalmente de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo.

#### Efectos adversos comunicados en sujetos recibiendo voriconazol

Sistema orgánico	Reacciones adversas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	síndrome gripal, gastroenteritis
Raros	Colitis pseudomembranosa
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Trombocitopenia, anemia, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, púrpura
Poco frecuentes	Linfadenopatía, eosinofilia, coagulación intravascular diseminada, agranulocitosis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	Sinusitis
Poco frecuentes	Hipersensibilidad, reacción anafilactoide
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Raros	Hipertiroidismo, hipotiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Hipoglucemia, hipocaliemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, alucinaciones
Raros	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea

<b>Sistema orgánico</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Frecuentes	Mareos, estado confusional, temblores, agitación, parestesia
Poco frecuentes	Ataxia, edema cerebral, diplopia, vértigo, hipoestesia
Raros	Síndrome de Guillain-Barre, síntomas extrapiramidales, encefalopatía, somnolencia durante la perfusión, convulsión
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy frecuentes	Alteración de la visión
Poco frecuentes	Blefaritis, trastorno del nervio óptico, papiledema, escleritis, nistagmus
raros	Hemorragia de la retina, opacidad corneal, atrofia óptica, movimiento oculógiro
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Raros	Hipoacusia, tinnitus
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy Frecuentes	Edema periférico
Poco frecuentes	Arritmia supraventricular, bradicardia, síncope, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia supraventricular
Raros	Bloqueo AV completo, bloqueo de rama, arritmia nodal, taquicardia ventricular, torsade de pointes
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis, flebitis
Raros	Linfangitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Distrés respiratorio, síndrome de <i>distrés</i> respiratorio agudo, edema pulmonar, dolor torácico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea
Poco frecuentes	Estreñimiento, duodenitis, dispepsia, gingivitis, glositis, pancreatitis, lengua hinchada, peritonitis,
Raros	Disgeusia
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Ictericia, ictericia colestásica
Poco frecuentes	Hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis, hepatitis, insuficiencia hepática
Raros	Coma hepático
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Erupción
Frecuentes	Eritema, queilitis, edema facial, prurito, erupción maculopapular, erupción macular, erupción papular, reacción de fotosensibilización, alopecia, dermatitis exfoliativa
Poco frecuentes	Dermatitis alérgica, edema angioneurótico, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, urticaria, hipersensibilidad medicamentosa.
Raros	Lupus eritematoso discoide, eritema multiforme, necrolisis tóxica epidérmica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Dolor de espalda
Poco frecuentes	Artritis
Raros	Hipertonía

<b>Sistema orgánico</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Insuficiencia renal aguda, hematuria
Poco frecuentes	Nefritis, proteinuria
Raros	Necrosis tubular renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy Frecuentes	Pirexia
Frecuentes	Escalofríos, astenia, reacción o inflamación en el punto de inyección,
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas (incluyendo ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, GGT, LDH, bilirrubina), niveles aumentados de creatinina en sangre
Poco frecuentes	Niveles aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre, prolongación del intervalo QT corregido en electrocardiograma

#### Alteraciones visuales

Fueron muy frecuentes las alteraciones visuales relacionadas con el tratamiento con voriconazol. En los ensayos clínicos, tanto con tratamiento a corto plazo como con tratamiento a largo plazo, aproximadamente el 30% de los sujetos sufrieron una alteración/intensificación de la percepción visual, visión borrosa, cambio en la visión de los colores o fotofobia. Los trastornos visuales son transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hay evidencias de atenuación con la administración repetida de voriconazol. El trastorno visual suele ser generalmente leve, raramente obliga al abandono del tratamiento y no se ha asociado con secuelas a largo plazo. Los trastornos visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el lugar de acción sea en la retina. En un estudio con voluntarios sanos en el que se investigaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.

#### Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado ocasionalmente reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica y eritema multiforme durante el tratamiento con VFEND.

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con VFEND si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, especialmente durante tratamientos prolongados (véase también el apartado 4.4).

#### Pruebas de función hepática

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global de alteraciones clínicamente significativas de transaminasas fue del 13,4% (200/1493) en los sujetos tratados con voriconazol. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. La mayoría de las alteraciones de las pruebas de función hepática se resolvieron bien durante el tratamiento sin ajuste de dosis o tras ajustar la dosis, incluyendo la suspensión del tratamiento.

De forma poco frecuente se ha asociado voriconazol a casos de toxicidad hepática grave en pacientes con otros trastornos subyacentes graves. Estos incluyen casos de ictericia y casos ocasionales de hepatitis e insuficiencia hepática con resultado de muerte (véase el apartado 4.4).

#### Uso Pediátrico

Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 245 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad que fueron tratados con voriconazol en estudios farmacocinéticos (87 pacientes pediátricos) y en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de acontecimientos adversos en estos 245 pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron voriconazol en un programa de uso compasivo, se notificaron los siguientes acontecimientos adversos (para los que no se pudo excluir su relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), niveles aumentados de bilirrubina en sangre (1), elevación de enzimas hepáticas (1), rash (1) y papiledema (1).

### **4.9 Sobredosis**

En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se comunicó un único acontecimiento adverso de fotofobia de 10 minutos de duración.

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar voriconazol del organismo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: J02A C03  
Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos

#### Mecanismo de acción

Voriconazol muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo aquellos como *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes. Su mecanismo de acción es la inhibición de la 14- $\alpha$ -esterol desmetilasa fúngica dependiente del citocromo P450, una enzima esencial en la biosíntesis del ergosterol.

En estudios en animales existe una correlación entre los valores de concentración mínima inhibitoria y la eficacia frente a micosis experimentales. Por el contrario, en los estudios clínicos, no parece existir correlación entre los valores de la concentración mínima inhibitoria y la evolución clínica. Tampoco parece existir una correlación entre los niveles plasmáticos y la evolución clínica. Este hecho es característico de los antimicóticos azólicos.

#### Microbiología

Se ha demostrado eficacia clínica (con respuesta parcial o completa, véase más adelante en Experiencia clínica) frente a *Aspergillus* spp., incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y frente a un número limitado de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, y *C. guilliermondii*; *Scedosporium* spp., incluyendo *S. apiospermum*, *S. prolificans* y *Fusarium* spp.

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

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

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

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

Se han identificado aislados clínicos con sensibilidad disminuida a voriconazol. Sin embargo, las concentraciones mínimas inhibitorias elevadas no siempre se correlacionaban con el fracaso clínico observándose éxito clínico en pacientes infectados con microorganismos resistentes a otros azoles. La correlación entre la actividad *in vitro* y el resultado clínico es difícil debido a la complejidad de los pacientes estudiados en los ensayos clínicos; no se han establecido todavía los puntos de corte de voriconazol.

#### Experiencia clínica

En este apartado se define el resultado satisfactorio como respuesta completa o parcial.

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

Voriconazol presenta actividad fungicida *in vitro* frente a *Aspergillus* spp. Se demostró la eficacia y beneficio en la supervivencia de voriconazol frente a anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda en un estudio abierto, randomizado, multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, alteraciones radiográficas/broncoscópicas presentes al inicio del tratamiento) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol frente al 31% en pacientes tratados con el fármaco comparativo. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior de forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparativo y se demostró un beneficio estadística y clínicamente significativo a favor de voriconazol tanto con relación al tiempo hasta el fallecimiento como al momento de abandono debido a la toxicidad.

Este estudio confirmó hallazgos de un estudio anterior, diseñado prospectivamente en donde se obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo de mala evolución, incluyendo enfermedad injerto contra huésped, y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad de casi el 100%).

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

#### Candidemia en pacientes no neutropénicos

La eficacia de voriconazol comparada con el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol en el tratamiento primario de candidemia fue demostrada en un estudio abierto y comparativo.

Trescientos setenta pacientes no neutropénicos (mayores de 12 años de edad) con candidemia documentada fueron incluidos en el estudio, de los cuales 248 fueron tratados con voriconazol. Nueve sujetos en el grupo de voriconazol y cinco en el grupo de anfotericina B seguido de fluconazol tuvieron también confirmación micológica de infección en tejidos profundos. Fueron excluidos de este estudio los pacientes con fallo renal. La duración media del tratamiento fue de 15 días en ambos brazos de tratamiento. En el análisis primario, la respuesta favorable, tal cual fue evaluada por el Comité de Revisión de Datos (CRD) ciego a la medicación del estudio, se definió como resolución/mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de la infección con erradicación de *Candida* de la sangre y tejidos profundos a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento (EOT). Los pacientes que no fueron evaluados 12 semanas después del EOT se contabilizaron como fallos. En este análisis se encontró una respuesta favorable en el 41% de los pacientes en ambos brazos de tratamiento.

En un análisis secundario, que utilizó las evaluaciones del CRD para el último tiempo de medida evaluable (EOT, ó 2, 6, ó 12 semanas después del EOT) voriconazol y el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol mostraron una tasa de respuesta favorable del 65% y del 71% respectivamente. La evaluación por parte del investigador del resultado favorable para cada uno de esos tiempos de evaluación se muestra en la siguiente tabla:

Tiempo de evaluación	Voriconazol (N=248)	Anfotericina B→fluconazol (N=122)
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 semanas después del EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 semanas después del EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 semanas después del EOT	105 (42%)	51 (42%)

#### Infecciones refractarias graves por *Candida*

El estudio incluyó a 55 pacientes con infecciones sistémicas refractarias graves por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas) en las que el tratamiento antifúngico previo, en particular con fluconazol, fue ineficaz. Se observaron resultados favorables en 24 pacientes (15 respuestas completas y 9 respuestas parciales). En especies no *albicans* resistentes a fluconazol se observó un resultado favorable en 3/3 en el caso de infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y en 6/8 en el caso de infecciones por *C. glabrata* (5 respuestas completas, 1 respuesta parcial). Los datos de eficacia clínica estaban apoyados por datos limitados de sensibilidad.

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

Se ha demostrado que voriconazol es eficaz frente a los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes:

*Scedosporium* spp.: Se observó una respuesta favorable a voriconazol en 16 (6 respuestas completas, 10 respuestas parciales) de 28 pacientes con infección por *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de 7 pacientes con infección por *S. prolificans*. Además, se observó una respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un microorganismo incluyendo *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp.: El tratamiento con voriconazol tuvo éxito en 7 (3 respuestas completas, 4 respuestas parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaron infecciones oculares, 1 sinusal y 3

diseminadas. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis padecían una infección por varios microorganismos; en dos de ellos el resultado fue favorable.

La mayoría de los pacientes que recibían el tratamiento con voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente habían sido intolerantes o refractarios a tratamientos antifúngicos previos.

#### Duración del tratamiento

En los ensayos clínicos, 561 pacientes recibieron tratamiento con voriconazol durante más de 12 semanas y 136 pacientes lo recibieron durante más de 6 meses.

#### Experiencia en pacientes pediátricos

Sesenta y un niños de entre 9 meses y 15 años de edad con infecciones fúngicas invasivas demostradas o probables recibieron tratamiento con voriconazol. Esta población incluyó 34 pacientes entre 2 y 12 años de edad y 20 pacientes de 12-15 años de edad.

La mayoría (57/61) habían recibido tratamientos antifúngicos previos que habían fracasado. En los estudios terapéuticos se incluyeron 5 pacientes de entre 12 y 15 años, y el resto de los pacientes recibieron voriconazol en los programas de uso compasivo. Las enfermedades subyacentes de estos pacientes incluyeron neoplasias hematológicas y anemia aplásica (27 pacientes) y enfermedad granulomatosa crónica (14 pacientes). La infección fúngica tratada con más frecuencia fue la aspergilosis (43/61; 70%).

#### Estudios clínicos sobre el intervalo QT

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Características farmacocinéticas generales

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

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

#### Absorción

Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) en 1-2 horas tras la administración. La biodisponibilidad absoluta de voriconazol tras la administración oral se calcula que es del 96%. Cuando se administran

dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  se reducen en un 34% y 24%, respectivamente.

La absorción de voriconazol no se ve afectada por los cambios del pH gástrico.

### Distribución

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

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

### Metabolismo

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

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

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

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

### Excreción

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

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

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

### Relación farmacocinética-farmacodinámica

En 10 estudios terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima en cada sujeto en los estudios fue de 2425 ng/ml (rango intercuartil 1193 a 4380 ng/ml) y 3742 ng/ml (rango intercuartil 2027 a 6302 ng/ml), respectivamente. En los estudios terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima de voriconazol y la eficacia.

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de los ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y las alteraciones tanto de las pruebas de función hepática como de la visión.

### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

#### Sexo

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  en las mujeres sanas jóvenes fueron un 83% y un 113% más altos, respectivamente, con respecto a los varones sanos jóvenes (18-45 años de edad). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas del  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  entre los varones ancianos sanos y las mujeres ancianas sanas ( $\geq 65$  años).

En el programa clínico no se realizó ajuste de dosis según el sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes varones y mujeres fueron similares. Por lo tanto, no es necesario ajuste de dosis según el sexo.

#### Ancianos

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de varones ancianos sanos ( $\geq 65$  años) fueron un 61% y 86% superiores, respectivamente, que la de los varones jóvenes sanos (18-45 años). No se observaron diferencias significativas en la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  entre las mujeres ancianas sanas ( $\geq 65$  años) y las mujeres jóvenes sanas (18-45 años).

En los estudios terapéuticos, no se realizó ajuste de dosis según la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y ancianos fue similar y, por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en los ancianos.

#### Insuficiencia renal

En un estudio con una dosis única oral (200 mg) en sujetos con función renal normal y alteración renal de leve (aclaramiento de creatinina 41-60 ml/min) a grave (aclaramiento de creatinina  $< 20$  ml/min), la alteración renal no influyó significativamente sobre la farmacocinética de voriconazol. La unión a proteínas plasmáticas de voriconazol fue similar en los sujetos con distinto grado de alteración renal. Véanse las recomendaciones de posología y monitorización en los apartados 4.2 y 4.4.

#### Niños

La dosis oral recomendada en niños se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de 47 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a  $< 12$  años de edad que fueron evaluados en un estudio farmacocinético en el que se administraban dosis múltiples de 4 y 6 mg/kg de suspensión oral dos veces al día. Una comparación entre los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta indicó que para obtener exposiciones comparables a las obtenidas en adultos tras la administración de la dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día, se requieren 200 mg de suspensión oral en pacientes pediátricos, independientemente del peso corporal. En pacientes pediátricos hay una tendencia general hacia la baja biodisponibilidad con los pesos corporales más bajos y hacia la alta biodisponibilidad con los pesos corporales más altos (acercándose a las cifras observadas en adultos). En base al análisis farmacocinético poblacional, se garantiza que no se requiere ajuste de dosis en función de la edad o del peso en pacientes de 2 a  $< 12$  años de edad en el régimen posológico de 200 mg b.i.d. de suspensión oral. No está indicada la dosis de carga en pacientes pediátricos. La biodisponibilidad oral podría, sin embargo, estar limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

#### Insuficiencia hepática

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

En un estudio con dosis múltiples administradas por vía oral, el  $AUC_{\tau}$  fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child Pugh B) a los que se administró una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y en los sujetos con función hepática normal a los que se administraron 200 mg dos veces al día. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con cirrosis hepática grave (Child Pugh C). Véanse las recomendaciones de posología y monitorización en los apartados 4.2 y 4.4.

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

Estudios de toxicidad con dosis-repetidas de voriconazol indicaron que el hígado es el órgano diana. La hepatotoxicidad ocurrió a exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, al igual que con otros fármacos antifúngicos. En ratas, ratones y perros, voriconazol indujo también cambios adrenales mínimos. Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico, no han revelado un riesgo especial para los humanos.

En estudios de reproducción, voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos con exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas expuestas a dosis más bajas que las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas, voriconazol prolongó la duración de la gestación y del parto y originó distocia con la consecuente mortalidad materna y menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están probablemente mediados por mecanismos específicos de especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros fármacos antifúngicos azólicos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Almidón pregelatinizado

Croscarmelosa de sodio

Povidona

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Lactosa monohidrato

Triacetato de glicerol

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No se precisan condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Envases de HDPE para 2, 30 y 100 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Blisters de PVC / aluminio en envases de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 y 100 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

*Ninguna especial*

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

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido

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

EU/1/02/212/013-024

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

19 de marzo de 2002

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

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

VFEND 200 mg polvo para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los viales contienen 200 mg de voriconazol, equivalentes a una solución de 10 mg/ml tras la reconstitución (véase el apartado 6.6).

Para excipientes, ver la sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

VFEND polvo para solución para perfusión es un polvo blanco liofilizado que contiene 200 mg de voriconazol, presentado en viales de vidrio transparente de 30 ml de capacidad.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

VFEND, voriconazol, es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro con las indicaciones siguientes:

Tratamiento de aspergilosis invasiva.

Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.

Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol.

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

VFEND se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas con posible amenaza para la vida.

### 4.2 Posología y forma de administración

VFEND precisa ser reconstituído y diluido (véase el apartado 6.6) antes de la administración en perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de bolus.

Se recomienda administrar VFEND a una velocidad de perfusión máxima de 3 mg/kg/hora durante 1 a 2 horas.

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

VFEND también se presenta en comprimidos de 50 mg y de 200 mg recubiertos con película y en polvo para suspensión oral de 40 mg/ml.

#### Utilización en adultos

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de VFEND intravenoso u oral para alcanzar concentraciones plasmáticas el Día 1 cercanas al equilibrio estacionario. Dada su alta

biodisponibilidad oral (96%; véase el apartado 5.2), cuando clínicamente esté indicado es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

En la tabla siguiente se proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

	Vía Intravenosa	Vía Oral	
		Pacientes con peso igual o superior a 40kg	Pacientes con peso inferior a 40kg
<b><u>Dosis de carga (primeras 24 horas)</u></b>	6 mg/kg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)	400 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)	200 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)
<b><u>Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas)</u></b>	4 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

#### Ajuste de dosis

Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento con 4 mg/kg dos veces al día, se reducirá la dosis por vía intravenosa a 3 mg/kg dos veces al día.

Se puede administrar rifabutina o fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, véanse los apartados 4.4 y 4.5.

La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y micológica del paciente. La duración del tratamiento con la presentación intravenosa no debe ser superior a 6 meses (véase apartado 5.3).

#### Utilización en ancianos

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes ancianos (véase el apartado 5.2).

#### Utilización en pacientes con insuficiencia renal

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

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

El excipiente de la forma intravenosa, SBECD, es hemodializado con un aclaramiento de 55 ml/min.

#### Utilización en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática aguda, manifestada por un aumento de los valores de las pruebas de función hepática (ALAT, ASAT) (si bien, se recomienda una monitorización continuada de las pruebas de la función hepática por si hubiera elevaciones posteriores).

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

El uso de VFEND no ha sido estudiado en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).

Se ha asociado VFEND con elevaciones de las pruebas de la función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo debe usarse en pacientes con alteración hepática grave si el beneficio es superior al riesgo potencial. Los pacientes con alteración hepática grave deben ser controlados cuidadosamente por si hubiese toxicidad farmacológica (véase también el apartado 4.8).

#### Utilización en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con una edad inferior a 2 años (véanse también los apartados 4.8 y 5.1). Por tanto, no se recomienda el uso de voriconazol en niños menores de 2 años de edad.

El régimen de dosis de mantenimiento recomendado en pacientes pediátricos de 2 a <12 años es el siguiente:

	Vía Intravenosa*	Vía Oral**
<b>Dosis de carga</b>	No se recomienda dosis de carga ni por vía oral ni intravenosa	
<b>Dosis de mantenimiento</b>	7 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día

\*Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 82 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad

\*\*Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 47 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con insuficiencia hepática o renal (véanse los apartados 4.8 y 5.2).

Si los pacientes pediátricos no toleran una dosis intravenosa de 7 mg/kg dos veces al día, puede considerarse una reducción de dosis de 7 mg/kg a 4 mg/kg dos veces al día en base al análisis farmacocinético poblacional y a la experiencia clínica previa. Esto origina una exposición equivalente a la de 3 mg/kg dos veces al día en adultos (véanse los apartados 4.8 y 5.2).

Adolescentes (12 a 16 años de edad): la dosificación deberá ser como la de los adultos.

### **4.3 Contraindicaciones**

VFEND está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a voriconazol o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicada la administración concomitante de sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con VFEND ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de *torsades de pointes* (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de VFEND con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de dosis estándar de VFEND con efavirenz ya que efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y a su vez, VFEND aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (véase el apartado 4.5; para la utilización de dosis ajustadas de voriconazol con dosis ajustadas de efavirenz, véanse las secciones 4.4 y 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de VFEND con dosis alta de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día) ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis (véase el apartado 4.5, para dosis más bajas véase el apartado 4.4).

Está contraindicada la administración concomitante de alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa (véase el apartado 4.5).

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

Hipersensibilidad: Se recomienda tener precaución al prescribir VFEND a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos (véase también el apartado 4.8).

##### Cardiovascular:

Se ha asociado prolongación del intervalo QT con algunos azoles, incluyendo voriconazol. Raramente, se han comunicado casos de torsade de pointes en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de haber sido tratados con quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, hipocaliemia y medicaciones concomitantes, que pueden haber contribuido a la aparición de estos casos. Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas tales como,

- Prolongación del intervalo QT adquirida o congénita
- Cardiomiopatía, en particular cuando está presente una insuficiencia cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas
- Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QT.

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (véase el apartado 4.2). Se ha llevado a cabo un estudio en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QT del tratamiento con voriconazol a dosis únicas hasta cuatro veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica (véase el apartado 5.1).

Reacciones relacionadas con la perfusión: Se han observado reacciones relacionadas con la perfusión, principalmente enrojecimiento facial y náuseas, durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol. En función de la gravedad de los síntomas, debe considerarse la interrupción del tratamiento (véase apartado 4.8).

Toxicidad hepática: En los ensayos clínicos se han comunicado casos infrecuentes de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con VFEND (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluyendo fallecimientos). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Ha habido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La disfunción hepática generalmente ha sido reversible tras la suspensión del tratamiento (véase el apartado 4.8).

Control de la función hepática: Los pacientes al comienzo del tratamiento con voriconazol y los pacientes que presenten alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con VFEND deben ser controlados rutinariamente por si se desarrollara una alteración hepática más grave. El control del paciente deberá incluir una evaluación analítica de la función hepática (concretamente, pruebas de la función hepática y bilirrubina). Debe considerarse la suspensión del tratamiento con VFEND si existen signos y síntomas clínicos compatibles con el desarrollo de una enfermedad hepática.

Este control de la función hepática debería realizarse tanto en adultos como en niños.

Acontecimientos adversos renales: Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con VFEND. Los pacientes que están siendo tratados con voriconazol suelen ser tratados al mismo tiempo con otras medicaciones nefrotóxicas y tienen patologías concurrentes que pueden ocasionar la disminución de la función renal (véase el apartado 4.8).

Control de la función renal: Los pacientes deben ser controlados por si se produjese alteración de la función renal. Deberá realizarse una evaluación analítica, concretamente de creatinina sérica.

Reacciones dermatológicas: Durante el tratamiento con VFEND, algunos pacientes han presentado excepcionalmente reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson. Si los pacientes presentan una erupción cutánea, deben ser controlados cuidadosamente y si las lesiones progresan debe suspenderse el tratamiento con VFEND. Además, se ha asociado el uso de VFEND con reacciones cutáneas de fotosensibilidad especialmente durante tratamientos prolongados. Se recomienda que se informe a los pacientes para que eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento.

Uso en pediatría: No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años (véanse también los apartados 4.8 y 5.1). Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Debería monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral podría estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450): Se recomienda monitorizar cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo (véase el apartado 4.5).

Rifabutina (potente inductor del CYP450): Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los acontecimientos adversos a rifabutina (p.ej.: uveitis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo (véase el apartado 4.5).

Metadona (sustrato del CYP3A4): Se recomienda una monitorización frecuente de los efectos adversos y la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (véase el apartado 4.5)

Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol (véase el apartado 4.5, para dosis más altas de ritonavir véase el apartado 4.3)

Efavirenz (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de voriconazol debe aumentarse a 400mg cada 12 horas y la de efavirenz debe reducirse a 300mg cada 24 horas (véase la sección 4.5; para la contraindicación con dosis estándar de voriconazol, véase la sección 4.3).

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

Salvo que se especifique lo contrario, los estudios de interacción farmacológica han sido realizados en varones sanos utilizando dosis múltiples por vía oral de 200 mg de voriconazol administrado dos veces al día hasta alcanzar el equilibrio estacionario. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Este apartado se refiere a los efectos de otros fármacos sobre voriconazol, los efectos de voriconazol sobre otros fármacos y los que ocurran en ambos sentidos. Las interacciones en los dos primeros casos

se presentan en el siguiente orden: contraindicaciones, aquéllas que precisen ajuste de dosis y un control clínico y/o biológico cuidadoso y finalmente, aquéllas que no presenten interacción farmacocinética significativa pero que pueden ser de interés desde el punto de vista clínico en este campo terapéutico.

#### Efectos de otros medicamentos sobre voriconazol

Voriconazol se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol.

Rifampicina (inductor del CYP450): La administración de rifampicina (600 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) y el  $AUC_{\tau}$  (área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo en un intervalo de dosis) de voriconazol en un 93% y 96%, respectivamente. La administración concomitante de voriconazol y rifampicina está contraindicada (véase el apartado 4.3).

Ritonavir (potente inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): Se investigó el efecto de la administración concomitante de voriconazol oral (200 mg dos veces al día) y dosis altas (400 mg) y dosis baja (100 mg al día) de ritonavir en dos estudios diferentes en voluntarios sanos. La dosis alta de ritonavir (400 mg dos veces al día) disminuyó la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol oral en una media del 66% y 82%, mientras que la dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  en una media del 24% y del 39% respectivamente. La administración de voriconazol no tuvo un efecto significativo sobre la  $C_{max}$  media ni sobre el  $AUC_{\tau}$  de ritonavir en el estudio de dosis alta, aunque se observó una disminución menor en la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de ritonavir con una media del 25% y del 13% respectivamente en el estudio de interacciones con dosis baja de ritonavir. Se identificó un sujeto fuera del límite de la normalidad con niveles elevados de voriconazol en cada estudio de interacción con ritonavir. La administración concomitante de voriconazol y dosis altas de ritonavir (400 mg y superiores, dos veces al día) está contraindicada. Debería evitarse la administración concomitante de voriconazol y dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (véanse los apartados 4.3 y 4.4).

Carbamazepina y fenobarbital (potentes inductores del CYP450): Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina o fenobarbital disminuyan significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol. La administración de voriconazol junto con carbamazepina y fenobarbital está contraindicada (véase el apartado 4.3).

Cimetidina (inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico): La administración de cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 18% y 23%, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.

Ranitidina (aumenta el pH gástrico): La administración de ranitidina (150 mg dos veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

Antibióticos macrólidos: La administración de eritromicina (inhibidor del CYP3A4, 1 g dos veces al día) y azitromicina (500 mg una vez al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

#### Efectos de voriconazol sobre otros medicamentos

Voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Por lo tanto, es posible que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante de la que se conoce que prolonga el intervalo QT. También está contraindicada la coadministración en los casos

en los que voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el isoenzima CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida) (véase el apartado 4.3).

Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida y quinidina (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de voriconazol con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina está contraindicada, puesto que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede producir una prolongación del intervalo QTc y la aparición ocasional de *torsades de pointes* (véase el apartado 4.3).

Sirolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol incrementó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de sirolimus (dosis única de 2 mg) en un 556% y 1014%, respectivamente. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus (véase el apartado 4.3).

Alcaloides ergotamínicos (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de alcaloides ergotamínicos (ergotamina y dihidroergotamina) y provocar ergotismo. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y alcaloides ergotamínicos (véase el apartado 4.3).

Ciclosporina (sustrato del CYP3A4): En pacientes receptores de trasplante renal estabilizados, el tratamiento con voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de ciclosporina al menos en un 13% y 70%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tratamiento con ciclosporina, se recomienda disminuir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina. Se han asociado niveles altos de ciclosporina con nefrotoxicidad. Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y aumentarse la dosis según sea necesario.

Metadona (sustrato del CYP3A4): La coadministración de voriconazol (400 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 200 mg dos veces al día durante cuatro días) en sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento de metadona (32-100 mg una vez al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de la R-metadona farmacológicamente activa un 31% y 47% respectivamente, mientras que la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  del enantiómero-S incrementaron en aproximadamente el 65% y 103% respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de voriconazol durante la administración concomitante de metadona resultaron comparables a los niveles de voriconazol (datos históricos) en sujetos sanos sin ninguna medicación concomitante. Se recomienda una monitorización frecuente durante la administración concomitante de las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con el aumento de las concentraciones plasmáticas de metadona, incluyendo la prolongación del QT. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.

Tacrolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  (área bajo la curva de concentración frente al tiempo hasta la última determinación cuantificable) de tacrolimus (0,1 mg/kg en dosis única) en un 117% y 221%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tacrolimus, se recomienda disminuir a la tercera parte la dosis original de tacrolimus y monitorizar cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben monitorizarse cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus y aumentarse la dosis según sea necesario.

#### Anticoagulantes orales:

Warfarina (sustrato del CYP2C9): La administración concomitante de voriconazol (300 mg dos veces al día) con warfarina (30 mg en dosis única) aumentó el tiempo máximo de protrombina en un 93%. Se recomienda controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina si se administran concomitantemente warfarina y voriconazol.

Otros anticoagulantes orales p.ej.: fenprocumon, acenocumarol (sustratos del CYP2C9, CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes tipo cumarínico y, por lo tanto, puede causar un incremento en el tiempo de

protrombina. En pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarínico simultáneamente con voriconazol deberá controlarse cuidadosamente el tiempo de protrombina a intervalos cortos y ajustar la dosis del anticoagulante de acuerdo a éste.

Sulfonilureas (sustratos del CYP2C9): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (p.ej.: tolbutamida, glipizida y gliburida) y producir, por lo tanto, hipoglucemia. Durante la administración concomitante con estos fármacos se recomienda un control estrecho de la glucemia.

Estatinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha comprobado que voriconazol inhibe el metabolismo de lovastatina *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de las estatinas que se metabolizan por el CYP3A4. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de estatinas durante la administración concomitante. Se han asociado concentraciones elevadas de estatinas con rhabdomiolisis.

Benzodiazepinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha observado que voriconazol inhibe el metabolismo de midazolam *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de benzodiazepinas que sean metabolizadas por el CYP3A4 (midazolam y triazolam) y prolongue el efecto sedante. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de las benzodiazepinas durante la administración concomitante.

Alcaloides de la vinca (sustratos del CYP3A4): Aunque no se han estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (p. ej.: vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad.

Prednisolona (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de prednisolona (dosis única de 60 mg) alrededor de un 11% y 34%, respectivamente. No se recomienda realizar ajuste de dosis.

Digoxina (transporte mediado por la P-glicoproteína): Voriconazol no tuvo ningún efecto significativo sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de digoxina (0,25 mg una vez al día).

Ácido micofenólico (sustrato de la UDP-glucuronil transferasa): Voriconazol no tuvo efecto sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  del ácido micofenólico (dosis única de 1g).

### Interacciones bidireccionales

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

La administración de fenitoína (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 49% y 69%, respectivamente. La administración de voriconazol (400 mg dos veces al día, véase el apartado 4.2) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de fenitoína (300 mg una vez al día) alrededor de un 67% y un 81%, respectivamente. Se recomienda realizar un control cuidadoso de las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se administre junto con voriconazol.

Se puede administrar fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día o de 200 mg a 400 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg administrados por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg), véase el apartado 4.2.

Rifabutina (inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día en un 69% y un 78%, respectivamente. Durante la administración concomitante con rifabutina, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 350 mg dos veces al día fueron un 96% y un

68% respecto a los niveles alcanzados cuando se administró sólo a la dosis de 200 mg dos veces al día. La  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 400 mg dos veces al día fueron un 104% y un 87% más altos, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos con la administración sola de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día. Voriconazol a una dosis de 400 mg dos veces al día incrementó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de rifabutin en un 195% y un 331%, respectivamente.

Si la administración concomitante de rifabutin y voriconazol está justificada, la dosis de mantenimiento de voriconazol se puede incrementar a 5 mg/kg por vía intravenosa, dos veces al día, o de 200 mg a 350 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral, dos veces al día en pacientes con peso inferior a 40kg) (véase el apartado 4.2). Se recomienda controlar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y los acontecimientos adversos a rifabutin (p.ej.: uveitis) cuando se administra concomitantemente rifabutin con voriconazol.

Omeprazol (inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4): La administración de omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 15% y un 41%, respectivamente. No se recomienda el ajuste de dosis de voriconazol. La administración de voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de omeprazol en un 116% y 280%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en pacientes que ya reciben omeprazol, se recomienda reducir a la mitad la dosis de omeprazol. Voriconazol también puede inhibir el metabolismo de otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19.

Anticonceptivos orales: La administración concomitante de voriconazol y un anticonceptivo oral (1 mg noretisterona y 0.035 mg de etinilestradiol; una vez al día) en mujeres sanas resultó en un aumento de la  $C_{max}$  y del  $AUC_{\tau}$  de etinilestradiol (36% y 61% respectivamente) y de noretisterona (15% y 53% respectivamente).

La  $C_{max}$  y  $AUC_{\tau}$  de voriconazol aumentó un 14% y un 46% respectivamente. Se espera que los niveles de voriconazol vuelvan a los valores estándar durante la semana en la que no se administra anticonceptivo. Como la relación entre noretisterona y etinilestradiol se mantuvo similar durante la interacción con voriconazol, probablemente no se vea afectada su actividad anticonceptiva. Aunque no se observó aumento de la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la hormona durante el estudio clínico de interacciones, los niveles más altos de estrógeno y progestágeno podrían producir náuseas y alteraciones menstruales notables.

No se han estudiado anticonceptivos orales que contienen dosis distintas a 1 mg de noretisterona y 0.035 mg de etinilestradiol.

Agentes antirretrovirales:

Indinavir (sustrato e inhibidor del CYP3A4): La administración de indinavir (800 mg tres veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

La administración de voriconazol no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de indinavir (800 mg tres veces al día).

Otros inhibidores de la proteasa del VIH (inhibidores del CYP3A4): Estudios *in vitro* sugieren que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej.: saquinavir, amprenavir y nelfinavir). Los estudios *in vitro* también demuestran que los inhibidores de la proteasa del VIH pueden inhibir el metabolismo de voriconazol. Sin embargo, los resultados de la combinación de voriconazol con otros inhibidores de la proteasa del VIH pueden no ser predecibles en humanos sólo a partir de los estudios *in vitro*. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia durante la administración concomitante de voriconazol e inhibidores de la proteasa del VIH

Efavirenz (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido) (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): efavirenz en estado estacionario (400 mg vía oral una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en una media del 61% y 77% respectivamente, en sujetos sanos. En el mismo estudio voriconazol en estado estacionario aumentó la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de efavirenz en una media del 38% y 44% respectivamente, en

sujetos sanos. La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol y efavirenz está contraindicada (véase el apartado 4.3).

Tras la administración concomitante de 300 mg de voriconazol dos veces al día y 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día en voluntarios sanos, el  $AUC_{\tau}$  y la  $C_{max}$  de voriconazol disminuyeron en un 55% y un 36% respectivamente, en comparación con los valores alcanzados tras la administración de 200 mg de voriconazol dos veces al día sin efavirenz; el  $AUC_{\tau}$  de efavirenz fue equivalente, pero la  $C_{max}$  disminuyó un 14% comparado con el valor alcanzado tras la administración de 600 mg una vez al día sin voriconazol.

Tras la administración concomitante de 400 mg de voriconazol dos veces al día con 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día, en voluntarios sanos, el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol disminuyó en un 7% y la  $C_{max}$  se incrementó en un 23% en comparación con los valores alcanzados cuando se administra 200 mg de voriconazol dos veces al día sin efavirenz. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. El  $AUC_{\tau}$  de efavirenz aumentó un 17% y la  $C_{max}$  fue equivalente en comparación con los valores alcanzados tras la administración de 600 mg de efavirenz una vez al día sin voriconazol.

Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe incrementarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe reducirse en un 50%, por ejemplo, 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, se restaurará la dosis inicial de efavirenz.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) (sustratos e inhibidores del CYP3A4, o inductores del CYP450): Estudios *in vitro* demuestran que delavirdina puede inhibir el metabolismo de voriconazol. Aunque no se ha estudiado, nevirapina puede inducir el metabolismo de voriconazol. Un estudio *in vivo* demostró que voriconazol inhibió el metabolismo de efavirenz. La administración de voriconazol puede también inhibir el metabolismo de los ITINN, además de efavirenz. Debe controlarse cuidadosamente a los pacientes durante la administración concomitante de voriconazol e ITINN por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia. La administración concomitante de voriconazol y efavirenz está contraindicada (véase el apartado 4.3).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se dispone de información adecuada sobre la utilización de VFEND en mujeres embarazadas.

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

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

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Lactancia

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

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

La administración de voriconazol puede producir cambios transitorios y reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben

evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinaria mientras presenten estos síntomas.

#### 4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad de voriconazol se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (1655 pacientes en ensayos terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos. La duración del tratamiento con voriconazol fue superior a 12 semanas en 561 pacientes y superior a 6 meses en 136 pacientes.

Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la tabla siguiente se enumeran todos los acontecimientos adversos, con una posible relación causal con el tratamiento, por sistemas orgánicos y frecuencias (muy frecuente >1/10; frecuente >1/100 y <1/10; infrecuente >1/1000 y <1/100 y raro <1/1000). Los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia fueron alteraciones de la visión, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal. La intensidad de los acontecimientos adversos fue generalmente de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo.

#### Efectos adversos comunicados en sujetos recibiendo voriconazol

Sistema orgánico	Reacciones adversas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	síndrome gripal, gastroenteritis
Raros	Colitis pseudomembranosa
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Trombocitopenia, anemia, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, púrpura
Poco frecuentes	Linfadenopatía, eosinofilia, coagulación intravascular diseminada, agranulocitosis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	Sinusitis
Poco frecuentes	Hipersensibilidad, reacción anafilactoide
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Raros	Hipertiroidismo, hipotiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Hipoglucemia, hipocaliemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, alucinaciones
Raros	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos, estado confusional, temblores, agitación, parestesia
Poco frecuentes	Ataxia, edema cerebral, diplopia, vértigo, hipoestesia
Raros	Síndrome de Guillain-Barre, síntomas extrapiramidales, encefalopatía, somnolencia durante la perfusión, convulsión

<b>Sistema orgánico</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy frecuentes	Alteración de la visión
Poco frecuentes	Blefaritis, trastorno del nervio óptico, papiledema, escleritis, nistagmus
raros	Hemorragia de la retina, opacidad corneal, atrofia óptica, movimiento oculógiro
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Raros	Hipoacusia, tinnitus
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy Frecuentes	Edema periférico
Poco frecuentes	Arritmia supraventricular, bradicardia, síncope, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia supraventricular
Raros	Bloqueo AV completo, bloqueo de rama, arritmia nodal, taquicardia ventricular, torsade de pointes
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis, flebitis
Raros	Linfangitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Distrés respiratorio, síndrome de <i>distrés</i> respiratorio agudo, edema pulmonar, dolor torácico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea
Poco frecuentes	Estreñimiento, duodenitis, dispepsia, gingivitis, glositis, pancreatitis, lengua hinchada, peritonitis,
Raros	Disgeusia
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes	Ictericia, ictericia colestásica
Poco frecuentes	Hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis, hepatitis, insuficiencia hepática
Raros	Coma hepático
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Erupción
Frecuentes	Eritema, queilitis, edema facial, prurito, erupción maculopapular, erupción macular, erupción papular, reacción de fotosensibilización, alopecia, dermatitis exfoliativa
Poco frecuentes	Dermatitis alérgica, edema angioneurótico, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, urticaria, hipersensibilidad medicamentosa.
Raros	Lupus eritematoso discoide, eritema multiforme, necrolisis tóxica epidérmica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Dolor de espalda
Poco frecuentes	Artritis
Raros	Hipertonía
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Insuficiencia renal aguda, hematuria
Poco frecuentes	Nefritis, proteinuria
Raros	Necrosis tubular renal

Sistema orgánico	Reacciones adversas
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy Frecuentes	Pirexia
Frecuentes	Escalofríos, astenia, reacción o inflamación en el punto de inyección,
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas (incluyendo ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, GGT, LDH, bilirrubina), niveles aumentados de creatinina en sangre
Poco frecuentes	Niveles aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre, prolongación del intervalo QT corregido en electrocardiograma

### Alteraciones visuales

Fueron muy frecuentes las alteraciones visuales relacionadas con el tratamiento con voriconazol. En los ensayos clínicos, tanto con tratamiento a corto plazo como con tratamiento a largo plazo, aproximadamente el 30% de los sujetos sufrieron una alteración/intensificación de la percepción visual, visión borrosa, cambio en la visión de los colores o fotofobia. Los trastornos visuales son transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hay evidencias de atenuación con la administración repetida de voriconazol. El trastorno visual suele ser generalmente leve, raramente obliga al abandono del tratamiento y no se ha asociado con secuelas a largo plazo. Los trastornos visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el lugar de acción sea en la retina. En un estudio con voluntarios sanos en el que se investigaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.

### Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado ocasionalmente reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica y eritema multiforme durante el tratamiento con VFEND. Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con VFEND si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, especialmente durante tratamientos prolongados (véase también el apartado 4.4).

### Pruebas de función hepática

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global de alteraciones clínicamente significativas de transaminasas fue del 13,4% (200/1493) en los sujetos tratados con voriconazol. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas con mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. La mayoría de las alteraciones de las pruebas de función hepática se resolvieron durante el tratamiento sin ajuste de dosis o tras ajustar la dosis, incluyendo la suspensión del tratamiento.

De forma poco frecuente se ha relacionado voriconazol con casos de toxicidad hepática grave en pacientes con otros trastornos subyacentes graves. Estos incluyen casos de ictericia y casos ocasionales de hepatitis e insuficiencia hepática con resultado de muerte (véase el apartado 4.4).

### Reacciones relacionadas con la perfusión

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

### Uso Pediátrico

Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 245 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad que fueron tratados con voriconazol en estudios farmacocinéticos (87 pacientes pediátricos) y en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de acontecimientos adversos en estos 245 pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron voriconazol en un programa de uso compasivo, se notificaron los siguientes acontecimientos adversos (para los que no se pudo excluir su relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), niveles aumentados de bilirrubina en sangre (1), elevación de enzimas hepáticas (1), rash (1) y papiledema (1).

### **4.9 Sobredosis**

En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se comunicó un único acontecimiento adverso de fotofobia de 10 minutos de duración.

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min. El excipiente intravenoso, SBECD, es hemodializado con un aclaramiento de 55 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede contribuir a la eliminación de voriconazol y de SBECD del organismo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: J02A C03  
Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos

#### Mecanismo de acción

Voriconazol muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo aquellos como *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes. Su mecanismo de acción es la inhibición de la 14- $\alpha$ -esterol desmetilasa fúngica dependiente del citocromo P450, una enzima esencial en la biosíntesis del ergosterol.

En estudios en animales, existe una correlación entre los valores de concentración mínima inhibitoria y la eficacia frente a micosis experimentales. Por el contrario, en los estudios clínicos, no parece existir correlación entre los valores de la concentración mínima inhibitoria y la evolución clínica. Tampoco parece existir una correlación entre los niveles plasmáticos y la evolución clínica. Este hecho es característico de los antimicóticos azólicos.

#### Microbiología

Se ha demostrado eficacia clínica (con respuesta parcial o completa, véase más adelante en Experiencia clínica) frente a *Aspergillus* spp., incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C.*

*tropicalis* y frente a un número limitado de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* y *C. guilliermondii*; *Scedosporium* spp., incluyendo *S. apiospermum*, *S. prolificans* y *Fusarium* spp.

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

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

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

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

Se han identificado aislados clínicos con sensibilidad disminuida a voriconazol. Sin embargo, las concentraciones mínimas inhibitorias elevadas no siempre se correlacionaban con el fracaso clínico observándose éxito clínico en pacientes infectados con microorganismos resistentes a otros azoles. La correlación entre la actividad *in vitro* y el resultado clínico es difícil debido a la complejidad de los pacientes estudiados en los ensayos clínicos; no se han establecido todavía los puntos de corte de voriconazol.

### Experiencia clínica

En este apartado se define el resultado satisfactorio como respuesta completa o parcial.

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

Voriconazol presenta actividad fungicida *in vitro* frente a *Aspergillus* spp. Se demostró la eficacia y beneficio en la supervivencia de voriconazol frente a anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda, en un estudio abierto, randomizado, y multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, alteraciones radiográficas/broncoscópicas presentes al inicio del tratamiento) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol frente al 31% en pacientes tratados con el fármaco comparativo. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior de forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparativo y se demostró un beneficio estadístico y clínicamente significativo a favor de voriconazol tanto con relación al tiempo hasta el fallecimiento como al momento de abandono debido a la toxicidad.

Este estudio confirmó hallazgos de un estudio anterior, diseñado prospectivamente en donde se obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo de mala evolución, incluyendo enfermedad injerto contra huésped y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad de casi el 100%).

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

#### Candidemia en pacientes no neutropénicos

La eficacia de voriconazol comparada con el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol en el tratamiento primario de candidemia fue demostrada en un estudio abierto y comparativo. Trescientos setenta pacientes no neutropénicos (mayores de 12 años de edad) con candidemia documentada fueron incluidos en el estudio, de los cuales 248 fueron tratados con voriconazol. Nueve sujetos en el grupo de voriconazol y cinco en el grupo de anfotericina B seguido de fluconazol tuvieron también confirmación micológica de infección en tejidos profundos. Fueron excluidos de este estudio los pacientes con fallo renal. La duración media del tratamiento fue de 15 días en ambos brazos de tratamiento. En el análisis primario, la respuesta favorable, tal cual fue evaluada por el Comité de Revisión de Datos (CRD) ciego a la medicación del estudio, se definió como resolución/mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de la infección con erradicación de *Candida* de la sangre y tejidos profundos a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento (EOT). Los pacientes que no fueron evaluados 12 semanas después del EOT se contabilizaron como fallos. En este análisis se encontró una respuesta favorable en el 41% de los pacientes en ambos brazos de tratamiento.

En un análisis secundario, que utilizó las evaluaciones del CRD para el último tiempo de medida evaluable (EOT, ó 2, 6, ó 12 semanas después del EOT) voriconazol y el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol mostraron una tasa de respuesta favorable del 65% y del 71% respectivamente. La evaluación por parte del investigador del resultado favorable para cada uno de esos tiempos de evaluación se muestra en la siguiente tabla:

Tiempo de evaluación	Voriconazol (N=248)	Anfotericina B→fluconazol (N=122)
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 semanas después del EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 semanas después del EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 semanas después del EOT	105 (42%)	51 (42%)

#### Infecciones refractarias graves por *Candida*

El estudio incluyó a 55 pacientes con infecciones sistémicas refractarias graves por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas) en las que el tratamiento antifúngico previo, en particular con fluconazol, fue ineficaz. Se observaron resultados favorables en 24 pacientes (15 respuestas completas y 9 respuestas parciales). En especies no *albicans* resistentes a fluconazol se observó un resultado favorable en 3/3 en el caso de infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y en 6/8 en el caso de infecciones por *C. glabrata* (5 respuestas completas, 1 respuesta parcial). Los datos de eficacia clínica estaban apoyados por datos limitados de sensibilidad.

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

Se ha demostrado que voriconazol es eficaz frente a los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes:

*Scedosporium* spp.: Se observó una respuesta favorable a voriconazol en 16 (6 respuestas completas, 10 respuestas parciales) de 28 pacientes con infección por *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de 7 pacientes con infección por *S. prolificans*. Además, se observó una respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un microorganismo incluyendo *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp.: El tratamiento con voriconazol tuvo éxito en 7 (3 respuestas completas, 4 respuestas parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaron infecciones oculares, 1 sinusal y 3

diseminadas. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis padecían una infección por varios microorganismos; en dos de ellos el resultado fue favorable.

La mayoría de los pacientes que recibían el tratamiento con voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente habían sido intolerantes o refractarios a tratamientos antifúngicos previos.

### Duración del tratamiento

En los ensayos clínicos, 561 pacientes recibieron tratamiento con voriconazol durante más de 12 semanas y 136 pacientes lo recibieron durante más de 6 meses.

### Experiencia en pacientes pediátricos

Sesenta y un niños de entre 9 meses y 15 años de edad con infecciones fúngicas invasivas demostradas o probables recibieron tratamiento con voriconazol. Esta población incluyó 34 pacientes entre 2 y 12 años de edad y 20 pacientes de 12-15 años de edad.

La mayoría (57/61) habían recibido tratamientos antifúngicos previos que habían fracasado. En los estudios terapéuticos se incluyeron 5 pacientes de entre 12 y 15 años, y el resto de los pacientes recibieron voriconazol en los programas de uso compasivo. Las enfermedades subyacentes de estos pacientes fueron neoplasias hematológicas y anemia aplásica (27 pacientes) y enfermedad granulomatosa crónica (14 pacientes). La infección fúngica tratada con más frecuencia fue la aspergilosis (43/61; 70%).

### Estudios clínicos sobre el intervalo QT

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Características farmacocinéticas generales

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

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

### Absorción

Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) en 1-2 horas tras la administración. La biodisponibilidad

absoluta de voriconazol tras la administración oral se calcula que es del 96%. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  se reducen en un 34% y 24%, respectivamente.

La absorción de voriconazol no se ve afectada por los cambios del pH gástrico.

### Distribución

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

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

### Metabolismo

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

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

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

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

### Excreción

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

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

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

### Relación farmacocinética-farmacodinámica

En 10 estudios terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima en cada sujeto en los estudios fue de 2425 ng/ml (rango intercuartil 1193 a 4380 ng/ml) y 3742 ng/ml (rango intercuartil 2027 a 6302 ng/ml), respectivamente. En los estudios terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, mínima y máxima de voriconazol y la eficacia.

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de los ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y las alteraciones tanto de las pruebas de función hepática como de la visión.

## Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

### Sexo

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  en las mujeres sanas jóvenes fueron un 83% y un 113% más altos, respectivamente, con respecto a los varones sanos jóvenes (18-45 años de edad). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas del  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  entre los varones ancianos sanos y las mujeres ancianas sanas ( $\geq 65$  años).

En el programa clínico no se realizó ajuste de dosis según el sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes varones y mujeres fueron similares. Por lo tanto, no es necesario ajuste de dosis según el sexo.

### Ancianos

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de varones ancianos sanos ( $\geq 65$  años) fueron un 61% y 86% superiores, respectivamente, que la de los varones jóvenes sanos (18-45 años). No se observaron diferencias significativas en la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  entre las mujeres ancianas sanas ( $\geq 65$  años) y las mujeres jóvenes sanas (18-45 años).

En los estudios terapéuticos, no se realizó ajuste de dosis según la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y ancianos fue similar y, por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en los ancianos (véase el apartado 4.2).

### Niños

La dosis intravenosa recomendada en pacientes pediátricos se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos combinados procedentes de 82 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad que fueron evaluados en tres estudios farmacocinéticos (estudiando dosis únicas intravenosas de 3 y 4 mg/kg dos veces al día, dosis múltiples intravenosas de 3, 4, 6 y 8 mg/kg dos veces al día y dosis múltiples de 4 y 6 mg/kg dos veces al día de suspensión oral). La mayoría de los pacientes recibieron más de un nivel de dosis con una duración máxima de tratamiento de 30 días.

Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta indicó que para obtener exposiciones comparables a las obtenidas en adultos tras la administración de la dosis intravenosa de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día, se requirieron dosis intravenosas de mantenimiento de 7 mg/kg dos veces al día en pacientes pediátricos. La mayor dosis intravenosa de mantenimiento en pacientes pediátricos comparado con la de adultos refleja la mayor capacidad de eliminación en pacientes pediátricos debido al mayor tamaño del hígado en relación a la masa corporal. Para conseguir exposiciones similares a las obtenidas en adultos tras la administración de la dosis intravenosa de mantenimiento de 3 mg/kg dos veces al día, se requiere una dosis intravenosa de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día en pacientes pediátricos.

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, se garantiza que en pacientes de 2 a <12 años de edad no se requiere dosis de carga ni ajustes de dosis en función de la edad.

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (niveles de creatinina sérica  $> 2,5$  mg/dl), se produce acumulación del excipiente intravenoso, SBECD. Véanse las recomendaciones de posología y monitorización en los apartados 4.2 y 4.4.

### Insuficiencia hepática

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

En un estudio con dosis múltiples administradas por vía oral, el  $AUC_{\tau}$  fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child Pugh B) a los que se administró una dosis de mantenimiento de 100

mg dos veces al día y en los sujetos con función hepática normal a los que se administraron 200 mg dos veces al día. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con cirrosis hepática grave (Child Pugh C). Véanse las recomendaciones de posología y monitorización en los apartados 4.2 y 4.4.

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

Estudios de toxicidad con dosis repetidas de voriconazol indicaron que el hígado es el órgano diana. La hepatotoxicidad ocurrió a exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, al igual que con otros fármacos antifúngicos. En ratas, ratones y perros, voriconazol indujo también cambios adrenales mínimos. Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico, no revelaron un riesgo especial para los humanos.

En estudios de reproducción, voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos con exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En los estudios de desarrollo pre y postnatal en ratas expuestas a dosis más bajas que las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas, voriconazol prolongó la duración de la gestación y del parto y originó distocia con la consecuente mortalidad materna y menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están probablemente mediados por mecanismos específicos de especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros fármacos antifúngicos azólicos.

Los datos preclínicos sobre el excipiente intravenoso, SBECD, indicaron que los principales efectos fueron vacuolización del epitelio del tracto urinario y activación de los macrófagos en hígado y pulmones, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas. Como el resultado del GPTM (prueba de maximización en cobaya), fue positivo, el médico debe tener en cuenta el posible potencial de hipersensibilidad a la formulación de administración intravenosa. Los estudios estándar de genotoxicidad y los estudios de reproducción con el excipiente SBECD, no revelaron la existencia de un riesgo especial para el hombre. No se realizaron estudios de carcinogenicidad con SBECD. Se ha demostrado que una impureza, presente en el excipiente SBECD, es un agente alquilante mutagénico, con evidencia de carcinogenicidad en roedores. Esta impureza debe ser considerada como una sustancia de potencial carcinogénico para el hombre. A la vista de estos datos, la duración del tratamiento con la presentación de administración por vía intravenosa no debe ser superior a 6 meses.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sulfobutiléter beta ciclodextrina de sodio (SBECD).

### **6.2 Incompatibilidades**

No debe perfundirse VFEND por la misma vía o cánula simultáneamente con otras perfusiones de fármacos, incluida la nutrición parenteral (por ejemplo, aminofusin 10% Plus). El suero de bicarbonato sódico al 4,2% no es compatible con VFEND y no se recomienda su uso como diluyente. No se conoce la compatibilidad con otras concentraciones.

No se debe mezclar este producto con ningún otro exceptuando los mencionados en el apartado 6.6.

No se deben realizar perfusiones de productos hematológicos simultáneamente a la administración de voriconazol.

La perfusión de nutrición parenteral total puede realizarse simultáneamente con la administración de voriconazol, pero no en la misma vía o cánula.

### **6.3 Periodo de validez**

VFEND polvo para solución para perfusión intravenosa: 3 años

VFEND es un liofilizado estéril sin conservantes de dosis única. Por lo tanto, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación antes de su utilización, son responsabilidad del usuario, debiéndose mantener a 2-8°C durante un periodo máximo de 24 horas a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

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

#### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Concentrado reconstituido: Conservar entre 2°C-8°C hasta 24 horas (en nevera).

#### 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Envases conteniendo un vial de vidrio tipo I, de un solo uso, de 30 ml, provisto de un tapón de goma y cápsula de aluminio con sello de plástico.

#### 6.6 Instrucciones de uso y manipulación

El polvo se reconstituye con 19 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente conteniendo 10 mg/ml de voriconazol. Desechar el vial de VFEND si el vacío no permite introducir el diluyente dentro del vial. Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para asegurar la dispensación de la cantidad exacta (19,0 ml) de agua para preparaciones inyectables. Esta especialidad es para un único uso y cualquier solución no utilizada debe ser desechada debiéndose utilizar únicamente soluciones transparentes sin partículas.

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

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

Peso corporal (kg)	Volumen de VFEND concentrado (10 mg/ml) requerido para:			
	Dosis de 3 mg/kg (número de viales)	Dosis de 4 mg/kg (número de viales)	Dosis de 6 mg/kg (número de viales)	Dosis de 7 mg/kg (número de viales)
10	-	4,0 ml (1)	-	7,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	10,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	14,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	17,5 ml (1)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	21,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	24,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	28,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	31,5 ml (2)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	35,0 ml (2)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	-
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	-
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	-
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-

85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-

Voriconazol se presenta como un liofilizado estéril, sin conservantes, de dosis única. Por lo tanto, desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debería ser administrada inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su uso son responsabilidad de la persona que lo utilice, debiéndose mantener a 2-8°C durante un periodo máximo de 24 horas a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución reconstituida puede diluirse con:

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

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

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

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido

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

EU/1/02/212/025

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

19 de marzo de 2002

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

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

VFEND 40 mg/ml polvo para suspensión oral

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene 45g de polvo para suspensión oral que equivale a 40 mg/ml de voriconazol, una vez reconstituido con agua.

Para excipientes, ver la sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo de blanco a blanquecino para suspensión oral que una vez reconstituido da lugar a una suspensión de color blanco a blanquecino, con sabor a naranja.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

VFEND, voriconazol, es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro con las indicaciones siguientes:

Tratamiento de aspergilosis invasiva.

Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.

Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol.

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

VFEND se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas con posible amenaza para la vida.

### 4.2 Posología y forma de administración

VFEND suspensión oral debe tomarse al menos una hora antes o dos horas después de las comidas.

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

VFEND también se presenta en comprimidos de 50 y 200 mg recubiertos con película y en polvo para solución para perfusión 200 mg.

#### Utilización en adultos

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de VFEND intravenoso u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el Día 1 cercanas al equilibrio estacionario. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%; véase el apartado 5.2), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

En la tabla siguiente se proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

	Vía Intravenosa	Suspensión Oral	
		Pacientes con peso igual o superior a 40kg	Pacientes con peso inferior a 40kg
<b><u>Dosis de carga (primeras 24 horas)</u></b>	6 mg/kg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)	400 mg (10 ml) cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)	200 mg (5 ml) cada 12 horas (durante las primeras 24 horas)
<b><u>Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas)</u></b>	4 mg/kg dos veces al día	200 mg (5 ml) dos veces al día	100 mg (2.5 ml) dos veces al día

#### Ajuste de dosis

Si la respuesta del paciente es insuficiente, la dosis de mantenimiento puede aumentarse a 300 mg dos veces al día por vía oral. En los pacientes con un peso inferior a 40kg, la dosis oral puede aumentarse a 150 mg dos veces al día.

Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento con estas dosis más altas, se reducirá la dosis oral en pasos de 50 mg hasta la dosis de 200 mg dos veces al día (o 100 mg dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg) como dosis de mantenimiento.

Se puede administrar fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa de 200 a 400 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg), véanse los apartados 4.4 y 4.5.

Se puede administrar rifabutina con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta de 200 a 350 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg), véanse los apartados 4.4 y 4.5.

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

#### Utilización en pacientes de edad avanzada

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

#### Utilización en pacientes con insuficiencia renal

La alteración renal no influye en la farmacocinética de voriconazol administrado por vía oral. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis oral en pacientes con alteración renal de leve a grave (Ver sección 5.2).

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

#### Utilización en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática aguda, manifestada por un aumento de los valores de las pruebas de función hepática (ALAT, ASAT) (si bien, se recomienda una monitorización continuada de las pruebas de la función hepática por si hubiera elevaciones posteriores).

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

El uso de VFEND no ha sido estudiado en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C).

Se ha asociado VFEND con elevaciones de las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y sólo debe usarse en pacientes con alteración hepática grave si el beneficio es superior al riesgo potencial. Los pacientes con alteración hepática deben ser controlados cuidadosamente por si hubiese toxicidad farmacológica (véase también el apartado 4.8).

#### Utilización en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con una edad inferior a 2 años (véanse también los apartados 4.8 y 5.1). Por tanto, no se recomienda el uso de voriconazol en niños menores de 2 años de edad.

El régimen de dosis de mantenimiento recomendado en pacientes pediátricos de 2 a <12 años es el siguiente:

	Vía intravenosa*	Suspensión Oral**
<b>Dosis de carga</b>	No se recomienda dosis de carga ni por vía oral ni intravenosa	
<b>Dosis de mantenimiento</b>	7 mg/kg dos veces al día	200 mg dos veces al día

\*Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 82 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad

\*\*Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 47 pacientes inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con insuficiencia hepática o renal (véanse los apartados 4.8 y 5.2).

Estas recomendaciones posológicas pediátricas están basadas en estudios en los que se administró VFEND en forma de polvo para suspensión oral. La bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y los comprimidos no se ha investigado en la población pediátrica. La absorción de los comprimidos podría ser diferente en la población pediátrica en comparación con los adultos debido a que el tiempo de tránsito gastrointestinal es más corto en la población pediátrica. Por tanto, en niños de 2 a <12 años de edad, se recomienda usar la suspensión oral.

Adolescentes (12 a 16 años de edad): la dosificación deberá ser como la de los adultos.

### **4.3 Contraindicaciones**

VFEND está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a voriconazol o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicada la administración concomitante de sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con VFEND ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos poco frecuentes de *torsades de pointes* (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de VFEND con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de dosis estándar de VFEND con efavirenz ya que efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y a su vez, VFEND aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (véase el apartado 4.5; para la utilización de dosis ajustadas de voriconazol con dosis ajustadas de efavirenz, véanse las secciones 4.4 y 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de VFEND con dosis alta de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día) ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis (véase el apartado 4.5, para dosis más bajas véase el apartado 4.4).

Está contraindicada la administración concomitante de alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo (véase el apartado 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa (véase el apartado 4.5).

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

Hipersensibilidad: Se recomienda tener precaución al prescribir VFEND a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a otros compuestos azólicos (véase también el apartado 4.8).

##### Cardiovascular:

Se ha asociado prolongación del intervalo QT con algunos azoles, incluyendo voriconazol. Raramente, se han comunicado casos de torsade de pointes en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de tratamiento con quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, hipopotasemia y medicación concomitante que podría haber contribuido a la aparición de estos casos. Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas tales como,

- Prolongación del intervalo QT adquirida o congénita
- Cardiomiopatía, en particular cuando está presente una insuficiencia cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas
- Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QT.

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (véase el apartado 4.2). Se ha realizado un estudio en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QT del tratamiento con voriconazol a dosis únicas de hasta cuatro veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica (véase el apartado 5.1).

Toxicidad hepática: En los ensayos clínicos se han comunicado casos raros de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con VFEND (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluyendo fallecimientos). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Ha habido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La disfunción hepática generalmente ha sido reversible tras la suspensión del tratamiento (véase el apartado 4.8).

Control de la función hepática: Los pacientes al comienzo del tratamiento con voriconazol y los pacientes que presenten alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con VFEND deben ser controlados rutinariamente por si se desarrollara una alteración hepática más grave. El control del paciente deberá incluir una evaluación analítica de la función hepática (concretamente pruebas de función hepática y bilirrubina). Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con VFEND si existen signos y síntomas clínicos compatibles con el desarrollo de una enfermedad hepática.

Este control de la función hepática debería realizarse tanto en adultos como en niños.

Acontecimientos adversos renales: Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con VFEND. Los pacientes que están siendo tratados con voriconazol suelen ser tratados al mismo tiempo con otras medicaciones nefrotóxicas y tienen patologías concurrentes que pueden ocasionar la disminución de la función renal (véase el apartado 4.8).

Control de la función renal: Los pacientes deben ser controlados por si se produjese alteración de la función renal. Deberá realizarse una evaluación analítica, concretamente de creatinina sérica.

Reacciones dermatológicas: Durante el tratamiento con VFEND, algunos pacientes han presentado excepcionalmente reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson. Si los pacientes presentan una erupción cutánea, deben ser controlados cuidadosamente y si las lesiones progresan debe suspenderse el tratamiento con VFEND. Además, se ha asociado el uso de VFEND con reacciones cutáneas de fotosensibilidad especialmente durante tratamientos prolongados. Se recomienda que se informe a los pacientes para que eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento.

Uso en pediatría: No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años (véanse también los apartados 4.8 y 5.1). Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Debería monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral podría estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450). Se recomienda monitorizar cuidadosamente las concentraciones de fenitoína cuando se administra de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo (véase el apartado 4.5).

Rifabutin (inductor del CYP450): Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas a rifabutin (p.ej.: uveítis) cuando se administra rifabutin de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutin a menos que el beneficio sea superior al riesgo (véase el apartado 4.5).

Metadona (sustrato del CYP3A4): Se recomienda una monitorización frecuente de los efectos adversos y la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (véase el apartado 4.5).

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

Efavirenz (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de voriconazol debe aumentarse a 400mg cada 12 horas y la de efavirenz debe reducirse a 300mg cada 24 horas (véase la sección 4.5; para la contraindicación con dosis estándar de voriconazol, véase la sección 4.3).

VFEND suspensión oral contiene sacarosa y no deberá administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a fructosa, deficiencia de sacarosa-isomaltasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

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

Salvo que se especifique lo contrario, los estudios de interacción farmacológica han sido realizados en varones sanos utilizando dosis múltiples por vía oral de 200 mg de voriconazol administrado dos veces

al día hasta alcanzar el equilibrio estacionario. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Este apartado se refiere a los efectos de otros fármacos sobre voriconazol, los efectos de voriconazol sobre otros fármacos y los que ocurran en ambos sentidos. Las interacciones en los dos primeros casos se presentan en el siguiente orden: contraindicaciones, aquéllas que precisen ajuste de dosis y un control clínico y/o biológico cuidadoso y finalmente, aquéllas que no presenten interacción farmacocinética significativa pero que pueden ser de interés desde el punto de vista clínico en este campo terapéutico.

#### Efectos de otros medicamentos sobre voriconazol

Voriconazol se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol.

Rifampicina (inductor del CYP450): La administración de rifampicina (600 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) y el  $AUC_{\tau}$  (área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo en un intervalo de dosis) de voriconazol en un 93% y 96%, respectivamente. La administración concomitante de voriconazol y rifampicina está contraindicada (véase el apartado 4.3.).

Ritonavir (potente inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): Se investigó el efecto de la administración concomitante de voriconazol oral (200 mg dos veces al día) y dosis alta (400 mg) y dosis baja (100 mg) de ritonavir oral en dos estudios diferentes en voluntarios sanos. La dosis alta de ritonavir (400 mg dos veces al día) disminuyó la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol oral en una media del 66% y 82%, mientras que la dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  en una media del 24% y el 39% respectivamente. La administración de voriconazol no tuvo un efecto significativo sobre la  $C_{max}$  media ni sobre el  $AUC_{\tau}$  de ritonavir en el estudio de dosis alta, aunque se observó una disminución menor en la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de ritonavir con una media del 25% y del 13% respectivamente en el estudio de interacciones con dosis baja de ritonavir. Se identificó un sujeto fuera del límite de la normalidad con niveles elevados de voriconazol en cada estudio de interacción con ritonavir. La administración concomitante de voriconazol y dosis altas de ritonavir (400 mg y superiores, dos veces al día) está contraindicada. Debería evitarse la administración concomitante de voriconazol y dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (véanse los apartados 4.3 y 4.4).

Carbamazepina y fenobarbital (potentes inductores del CYP450): Aunque no se ha estudiado, es probable que carbamazepina o fenobarbital disminuyan significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol. La administración concomitante de voriconazol con carbamazepina y fenobarbital está contraindicada (véase el apartado 4.3).

Cimetidina (inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico): La administración de cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 18% y 23%, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.

Ranitidina (aumenta el pH gástrico): La administración de ranitidina (150 mg dos veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

Antibióticos macrólidos: La administración de eritromicina (inhibidor del CYP3A4, 1g dos veces al día) y azitromicina (500 mg una vez al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

#### Efectos de voriconazol sobre otros medicamentos

Voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Por lo tanto, es posible que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante de la que se conoce que prolonga el intervalo QT. También está contraindicada la coadministración en los casos en los que voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el isoenzima CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida) (véase el apartado 4.3).

Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida y quinidina (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de voriconazol con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina está contraindicada, puesto que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y la aparición ocasional de *torsades de pointes* (véase el apartado 4.3).

Sirolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol incrementó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de sirolimus (dosis única de 2 mg) en un 556% y 1014%, respectivamente. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus (véase el apartado 4.3).

Alcaloides ergotamínicos (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de alcaloides ergotamínicos (ergotamina y dihidroergotamina) y provocar ergotismo. Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y alcaloides ergotamínicos (véase el apartado 4.3).

Ciclosporina (sustrato del CYP3A4): En pacientes receptores de trasplante renal estabilizados, el tratamiento con voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de ciclosporina al menos en un 13 % y 70 %, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tratamiento con ciclosporina, se recomienda disminuir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina. Se han asociado niveles altos de ciclosporina con nefrotoxicidad. Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben monitorizarse cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y aumentarse la dosis según sea necesario.

Metadona (sustrato del CYP3A4): La coadministración de voriconazol (400 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 200 mg dos veces al día durante cuatro días) en sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento de metadona (32-100 mg una vez al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de la R-metadona farmacológicamente activa un 31% y 47% respectivamente, mientras que la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  del enantiómero-S incrementaron en aproximadamente el 65% y 103% respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de voriconazol durante la administración concomitante de metadona resultaron comparables a los niveles de voriconazol (datos históricos) en sujetos sanos sin ninguna medicación concomitante. Se recomienda una monitorización frecuente durante la administración concomitante de las reacciones adversas y la toxicidad relacionadas con el aumento de las concentraciones plasmáticas de metadona, incluyendo la prolongación del QT. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona.

Tacrolimus (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  (área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo hasta la última determinación cuantificable) de tacrolimus (0,1 mg/kg en dosis única) en un 117% y 221%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en un paciente que ya recibe tacrolimus, se recomienda disminuir a la tercera parte la dosis original de tacrolimus y monitorizar cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. Cuando se suspenda el tratamiento con voriconazol, deben monitorizarse cuidadosamente las concentraciones de tacrolimus y aumentarse la dosis según sea necesario.

Anticoagulantes orales:

Warfarina (sustrato del CYP2C9): La administración concomitante de voriconazol (300 mg dos veces al día) con warfarina (30 mg en dosis única) aumentó el tiempo máximo de protrombina en un 93 %. Se recomienda controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina si se administran concomitantemente warfarina y voriconazol.

Otros anticoagulantes orales p.ej.: fenprocumon, acenocumarol (sustratos del CYP2C9, CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes tipo cumarínico y, por lo tanto, puede causar un incremento en el tiempo de protrombina. En pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarínico simultáneamente con voriconazol deberá controlarse cuidadosamente el tiempo de protrombina a intervalos cortos y ajustar la dosis del anticoagulante de acuerdo a éste.

Sulfonilureas (sustratos del CYP2C9): Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (p.ej.: tolbutamida, glipizida y gliburida) y producir, por lo tanto, hipoglucemia. Durante la administración concomitante con estos fármacos se recomienda un control estrecho de la glucemia.

Estatinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha comprobado que voriconazol inhibe el metabolismo de lovastatina *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de las estatinas que se metabolizan por el CYP3A4. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de estatinas durante la administración concomitante. Se han asociado concentraciones elevadas de estatinas con rhabdomiolisis.

Benzodiazepinas (sustratos del CYP3A4): Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha observado que voriconazol inhibe el metabolismo de midazolam *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente los niveles plasmáticos de benzodiazepinas que sean metabolizadas por el CYP3A4 (midazolam y triazolam) y prolongue el efecto sedante. Se recomienda considerar un ajuste de la dosis de las benzodiazepinas durante la administración concomitante.

Alcaloides de la vinca (sustratos del CYP3A4): Aunque no se han estudiado, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (p. ej.: vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad.

Prednisolona (sustrato del CYP3A4): Voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de prednisolona (dosis única de 60 mg) en un 11% y 34%, respectivamente. No se recomienda realizar ajuste de dosis.

Digoxina (transporte mediado por la P-glicoproteína): Voriconazol no tuvo ningún efecto significativo sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de digoxina (0,25 mg una vez al día).

Ácido micofenólico (sustrato de la UDP-glucuronil transferasa): Voriconazol no tuvo efecto sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  del ácido micofenólico (dosis única de 1g).

#### Interacciones bidireccionales

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio sea superior al riesgo. La administración de fenitoína (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 49% y 69%, respectivamente. La administración de voriconazol (400 mg dos veces al día, véase el apartado 4.2) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de fenitoína (300 mg una vez al día) alrededor de un 67% y un 81%, respectivamente. Se recomienda realizar un control cuidadoso de las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se administre junto con voriconazol.

Se puede administrar fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día o de 200 mg a 400 mg por vía oral dos veces al día (de 100 mg a 200 mg administrados por vía oral dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg), véase el apartado 4.2.

Rifabutin (inductor del CYP450): Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y rifabutin a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Rifabutin (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día en un 69% y un 78%, respectivamente. Durante la administración concomitante con rifabutin, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 350 mg dos veces al día fueron un 96% y un 68% respecto a los niveles alcanzados cuando se administró sólo a la dosis de 200 mg dos veces al día. La  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol a la dosis de 400 mg dos veces al día fueron un 104% y un 87% más altos, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos con la administración sola de voriconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día. Voriconazol a una dosis de 400 mg dos veces al día incrementó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de rifabutin en un 195% y un 331%, respectivamente.

Si la administración concomitante de rifabutin y voriconazol está justificada, la dosis de mantenimiento de voriconazol se puede incrementar a 5 mg/kg por vía intravenosa, dos veces al día, o de 200 mg a 350 mg por vía oral, dos veces al día (de 100 mg a 200 mg por vía oral, dos veces al día en pacientes con peso inferior a 40kg) (véase el apartado 4.2). Se recomienda controlar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas a rifabutin (p.ej.: uveítis) cuando se administra concomitantemente rifabutin con voriconazol.

Omeprazol (inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4): La administración de omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en un 15% y un 41%, respectivamente. No se recomienda el ajuste de dosis de voriconazol.

La administración de voriconazol aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de omeprazol en un 116% y 280%, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento con voriconazol en pacientes que ya reciben omeprazol, se recomienda reducir a la mitad la dosis de omeprazol.

Voriconazol también puede inhibir el metabolismo de otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19.

Anticonceptivos orales: La administración concomitante de voriconazol y un anticonceptivo oral (1mg noretisterona y 0.035 mg de etinilestradiol; una vez al día) en mujeres sanas resultó en un aumento de la  $C_{max}$  y del  $AUC_{\tau}$  de etinilestradiol (36% y 61% respectivamente) y de noretisterona (15% y 53% respectivamente).

La  $C_{max}$  y  $AUC_{\tau}$  de voriconazol aumentó un 14% y un 46% respectivamente. Se espera que los niveles de voriconazol vuelvan a los valores estándar durante la semana en la que no se administra anticonceptivo. Como la relación entre noretisterona y etinilestradiol se mantuvo similar durante la interacción con voriconazol, probablemente no se vea afectada su actividad anticonceptiva. Aunque no se observó aumento de la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la hormona durante el estudio clínico de interacciones, los niveles más altos de estrógeno y progestágeno podrían producir náuseas y alteraciones menstruales notables.

No se han estudiado anticonceptivos orales que contienen dosis distintas a 1 mg de noretisterona y 0.035 mg de etinilestradiol.

#### Agentes antirretrovirales:

Indinavir (sustrato e inhibidor del CYP3A4): La administración de indinavir (800 mg tres veces al día) no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol.

La administración de voriconazol no tuvo efectos significativos sobre la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de indinavir (800 mg tres veces al día).

Otros inhibidores de la proteasa del VIH (inhibidores del CYP3A4): Estudios *in vitro* sugieren que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej.: saquinavir, amprenavir y nelfinavir). Los estudios *in vitro* también demuestran que los inhibidores de la proteasa del VIH pueden inhibir el metabolismo de voriconazol. Sin embargo, los resultados de la combinación de voriconazol con otros inhibidores de la proteasa del VIH pueden no ser predecibles en humanos sólo a partir de los estudios *in vitro*. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes por si

apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia durante la administración concomitante de voriconazol e inhibidores de la proteasa del VIH.

Efavirenz (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido) (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4): efavirenz en estado estacionario (400 mg vía oral una vez al día) disminuyó la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol en una media del 61% y 77% respectivamente, en sujetos sanos. En el mismo estudio voriconazol en estado estacionario aumentó la  $C_{max}$  en estado estacionario y el  $AUC_{\tau}$  de efavirenz en una media del 38% y 44% respectivamente, en sujetos sanos. La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol y efavirenz está contraindicada (véase el apartado 4.3).

Tras la administración concomitante de 300 mg de voriconazol dos veces al día y 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día en voluntarios sanos, el  $AUC_{\tau}$  y la  $C_{max}$  de voriconazol disminuyeron en un 55% y un 36% respectivamente, en comparación con los valores alcanzados tras la administración de 200 mg de voriconazol dos veces al día sin efavirenz; el  $AUC_{\tau}$  de efavirenz fue equivalente, pero la  $C_{max}$  disminuyó un 14% comparado con el valor alcanzado tras la administración de 600 mg una vez al día sin voriconazol.

Tras la administración concomitante de 400 mg de voriconazol dos veces al día con 300 mg de efavirenz por vía oral una vez al día, en voluntarios sanos, el  $AUC_{\tau}$  de voriconazol disminuyó en un 7% y la  $C_{max}$  se incrementó en un 23% en comparación con los valores alcanzados cuando se administra 200 mg de voriconazol dos veces al día sin efavirenz. Estas diferencias no se consideraron; clínicamente significativas. El  $AUC_{\tau}$  de efavirenz aumentó un 17% y la  $C_{max}$  fue equivalente en comparación con los valores alcanzados tras la administración de 600 mg de efavirenz una vez al día sin voriconazol.

Cuando se administra voriconazol concomitantemente con efavirenz, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe incrementarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe reducirse en un 50%, por ejemplo, 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, se restaurará la dosis inicial de efavirenz.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) (sustratos e inhibidores del CYP3A4, o inductores del CYP450): Estudios *in vitro* demuestran que delavirdina puede inhibir el metabolismo de voriconazol. Aunque no se ha estudiado, nevirapina puede inducir el metabolismo de voriconazol. Un estudio *in vivo* demostró que voriconazol inhibió el metabolismo de efavirenz. La administración de voriconazol puede también inhibir el metabolismo de los ITINN, además de efavirenz. Debe controlarse cuidadosamente a los pacientes durante la administración concomitante de voriconazol e ITINN por si apareciese toxicidad y/o pérdida de eficacia. La administración concomitante de voriconazol y efavirenz está contraindicada (véase el apartado 4.3).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se dispone de información adecuada sobre la utilización de VFEND en mujeres embarazadas.

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

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

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Lactancia

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

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

La administración de voriconazol puede producir cambios transitorios y reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinaria mientras presenten estos síntomas.

#### 4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad de voriconazol se basa en una base de datos de seguridad integrada por más de 2000 sujetos (1655 pacientes en ensayos terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos. La duración del tratamiento con voriconazol fue superior a 12 semanas en 561 pacientes y superior a 6 meses en 136 pacientes.

Dado que la mayoría de los estudios fueron abiertos, en la tabla siguiente, se enumeran todos los acontecimientos adversos, con una posible relación causal con el tratamiento, por sistemas orgánicos y frecuencias (muy frecuente >1/10; frecuente >1/100 y <1/10; poco frecuente >1/1000 y <1/100 y raro <1/1000). Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron alteraciones de la visión, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal. La intensidad de las reacciones adversas fue generalmente de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo.

#### Efectos adversos comunicados en sujetos recibiendo voriconazol

Sistema orgánico	Reacciones adversas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	síndrome gripal, gastroenteritis
Raros	Colitis pseudomembranosa
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Trombocitopenia, anemia, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, púrpura
Poco frecuentes	Linfadenopatía, eosinofilia, coagulación intravascular diseminada, agranulocitosis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	Sinusitis
Poco frecuentes	Hipersensibilidad, reacción anafilactoide
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Raros	Hipertiroidismo, hipotiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Hipoglucemia, hipocaliemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, alucinaciones

<b>Sistema orgánico</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Raros	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos, estado confusional, temblores, agitación, parestesia
Poco frecuentes	Ataxia, edema cerebral, diplopia, vértigo, hipoestesia
Raros	Síndrome de Guillain-Barre, síntomas extrapiramidales, encefalopatía, somnolencia durante la perfusión, convulsión
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy frecuentes	Alteración de la visión
Poco frecuentes	Blefaritis, trastorno del nervio óptico, papiledema, escleritis, nistagmus
raros	Hemorragia de la retina, opacidad corneal, atrofia óptica, movimiento oculógiro
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Raros	Hipoacusia, tinnitus
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy Frecuentes	Edema periférico
Poco frecuentes	Arritmia supraventricular, bradicardia, síncope, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia supraventricular
Raros	Bloqueo AV completo, bloqueo de rama, arritmia nodal, taquicardia ventricular, torsade de pointes
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis, flebitis
Raros	Linfangitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Distrés respiratorio, síndrome de <i>distrés</i> respiratorio agudo, edema pulmonar, dolor torácico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea
Poco frecuentes	Estreñimiento, duodenitis, dispepsia, gingivitis, glositis, pancreatitis, lengua hinchada, peritonitis,
Raros	Disgeusia
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Ictericia, ictericia colestásica
Poco frecuentes	Hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis, hepatitis, insuficiencia hepática
Raros	Coma hepático
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Erupción
Frecuentes	Eritema, queilitis, edema facial, prurito, erupción maculopapular, erupción macular, erupción papular, reacción de fotosensibilización, alopecia, dermatitis exfoliativa
Poco frecuentes	Dermatitis alérgica, edema angioneurótico, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, urticaria, hipersensibilidad medicamentosa.
Raros	Lupus eritematoso discoide, eritema multiforme, necrolisis tóxica epidérmica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	

<b>Sistema orgánico</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Frecuentes	Dolor de espalda
Poco frecuentes	Artritis
Raros	Hipertonía
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Insuficiencia renal aguda, hematuria
Poco frecuentes	Nefritis, proteinuria
Raros	Necrosis tubular renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy Frecuentes	Pirexia
Frecuentes	Escalofríos, astenia, reacción o inflamación en el punto de inyección,
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas (incluyendo ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, GGT, LDH, bilirrubina), niveles aumentados de creatinina en sangre
Poco frecuentes	Niveles aumentados de urea en sangre, niveles aumentados de colesterol en sangre, prolongación del intervalo QT corregido en electrocardiograma

#### Percepción alterada del gusto

En los datos combinados de tres estudios de bioequivalencia utilizando la formulación de polvo para suspensión oral, se ha notificado alteración de la percepción del gusto en 12 (14%) sujetos.

#### Alteraciones visuales

Fueron muy frecuentes las alteraciones visuales relacionadas con el tratamiento con voriconazol. En los ensayos clínicos, tanto con tratamiento a corto plazo como con tratamiento a largo plazo, aproximadamente el 30% de los sujetos sufrieron una alteración/intensificación de la percepción visual, visión borrosa, cambio en la visión de los colores o fotofobia. Los trastornos visuales son transitorios y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hay evidencias de atenuación con la administración repetida de voriconazol. El trastorno visual suele ser generalmente leve, raramente obliga al abandono del tratamiento y no se ha asociado con secuelas a largo plazo. Los trastornos visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el lugar de acción sea en la retina. En un estudio con voluntarios sanos en el que se investigaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Las variaciones en el ERG no progresaron durante 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.

#### Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado ocasionalmente reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica y eritema multiforme durante el tratamiento con VFEND.

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser controlado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con VFEND si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, especialmente durante tratamientos prolongados (véase también el apartado 4.4).

### Pruebas de función hepática

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global de alteraciones clínicamente significativas de transaminasas fue del 13,4% (200/1493) en los sujetos tratados con voriconazol. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. La mayoría de las alteraciones de las pruebas de función hepática se resolvieron bien durante el tratamiento sin ajuste de dosis o tras ajustar la dosis, incluyendo la suspensión del tratamiento.

De forma poco frecuente se ha asociado voriconazol a casos de toxicidad hepática grave en pacientes con otros trastornos subyacentes graves. Estos incluyen casos de ictericia y casos ocasionales de hepatitis e insuficiencia hepática con resultado de muerte (véase el apartado 4.4).

Uso Pediátrico Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 245 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad que fueron tratados con voriconazol en estudios farmacocinéticos (87 pacientes pediátricos) y en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de acontecimientos adversos en estos 245 pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron voriconazol en un programa de uso compasivo, se notificaron los siguientes acontecimientos adversos (para los que no se pudo excluir su relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), niveles aumentados de bilirrubina en sangre (1), elevación de enzimas hepáticas (1), rash (1) y papiledema (1).

## **4.9 Sobredosis**

En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se comunicó una única reacción adversa de fotofobia de 10 minutos de duración.

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar voriconazol del organismo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: J02A C03  
Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos

#### Mecanismo de acción

Voriconazol muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo aquellos como *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes. Su mecanismo de acción es la inhibición de la 14- $\alpha$ -esterol desmetilasa fúngica dependiente del citocromo P450, una enzima esencial en la biosíntesis del ergosterol.

En estudios en animales existe una correlación entre los valores de concentración mínima inhibitoria y la eficacia frente a micosis experimentales. Por el contrario, en los estudios clínicos, no parece existir correlación entre los valores de la concentración mínima inhibitoria y la evolución clínica. Tampoco parece existir una correlación entre los niveles plasmáticos y la evolución clínica. Este hecho es característico de los antimicóticos azólicos.

#### Microbiología

Se ha demostrado eficacia clínica (con respuesta parcial o completa, véase más adelante en Experiencia clínica) frente a *Aspergillus* spp., incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y frente a un número limitado de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, y *C. guilliermondii*; *Scedosporium* spp., incluyendo *S. apiospermum*, *S. prolificans* y *Fusarium* spp.

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

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

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

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

Se han identificado aislados clínicos con sensibilidad disminuida a voriconazol. Sin embargo, las concentraciones mínimas inhibitorias elevadas no siempre se correlacionaban con el fracaso clínico observándose éxito clínico en pacientes infectados con microorganismos resistentes a otros azoles. La correlación entre la actividad *in vitro* y el resultado clínico es difícil debido a la complejidad de los pacientes estudiados en los ensayos clínicos; no se han establecido todavía los puntos de corte de voriconazol.

### Experiencia clínica

En este apartado se define el resultado satisfactorio como respuesta completa o parcial.

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

Voriconazol presenta actividad fungicida *in vitro* frente a *Aspergillus* spp. Se demostró la eficacia y beneficio en la supervivencia de voriconazol frente a anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda en un estudio abierto, randomizado, multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, alteraciones radiográficas/broncoscópicas presentes al inicio del tratamiento) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol frente al 31% en pacientes tratados con el fármaco comparativo. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior de forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparativo y se demostró un beneficio estadística y clínicamente significativo a favor de voriconazol tanto con relación al tiempo hasta el fallecimiento como al momento de abandono debido a la toxicidad.

Este estudio confirmó hallazgos de un estudio anterior, diseñado prospectivamente en donde se obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo de mala evolución, incluyendo enfermedad injerto contra huésped, y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad de casi el 100%).

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

### Candidemia en pacientes no neutropénicos

La eficacia de voriconazol comparada con el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol en el tratamiento primario de candidemia fue demostrada en un estudio abierto y comparativo. Trescientos setenta pacientes no neutropénicos (mayores de 12 años de edad) con candidemia documentada fueron incluidos en el estudio, de los cuales 248 fueron tratados con voriconazol. Nueve sujetos en el grupo de voriconazol y cinco en el grupo de anfotericina B seguido de fluconazol tuvieron también confirmación micológica de infección en tejidos profundos. Fueron excluidos de este estudio los pacientes con fallo renal. La duración media del tratamiento fue de 15 días en ambos brazos de tratamiento. En el análisis primario, la respuesta favorable, tal cual fue evaluada por el Comité de Revisión de Datos (CRD) ciego a la medicación del estudio, se definió como resolución/mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de la infección con erradicación de *Candida* de la sangre y tejidos profundos a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento (EOT). Los pacientes que no fueron evaluados 12 semanas después del EOT se contabilizaron como fallos. En este análisis se encontró una respuesta favorable en el 41% de los pacientes en ambos brazos de tratamiento.

En un análisis secundario, que utilizó las evaluaciones del CRD para el último tiempo de medida evaluable (EOT, ó 2, 6, ó 12 semanas después del EOT) voriconazol y el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol mostraron una tasa de respuesta favorable del 65% y del 71% respectivamente. La evaluación por parte del investigador del resultado favorable para cada uno de esos tiempos de evaluación se muestra en la siguiente tabla:

<b>Tiempo de evaluación</b>	<b>Voriconazol (N=248)</b>	<b>Anfotericina B→fluconazol (N=122)</b>
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 semanas después del EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 semanas después del EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 semanas después del EOT	105 (42%)	51 (42%)

### Infecciones refractarias graves por *Candida*

El estudio incluyó a 55 pacientes con infecciones sistémicas refractarias graves por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas) en las que el tratamiento antifúngico previo, en particular con fluconazol, fue ineficaz. Se observaron resultados favorables en 24 pacientes (15 respuestas completas y 9 respuestas parciales. En especies no *albicans* resistentes a fluconazol se observó un resultado favorable en 3/3 en el caso de infecciones por *C. krusei* (respuestas completas) y en 6/8 en el caso de infecciones por *C. glabrata* (5 respuestas completas, 1 respuesta parcial). Los datos de eficacia clínica estaban apoyados por datos limitados de sensibilidad.

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

Se ha demostrado que voriconazol es eficaz frente a los siguientes patógenos fúngicos poco frecuentes:

*Scedosporium* spp.: Se observó una respuesta favorable a voriconazol en 16 (6 respuestas completas, 10 respuestas parciales) de 28 pacientes con infección por *S. apiospermum* y en 2 (ambas respuestas parciales) de 7 pacientes con infección por *S. prolificans*. Además, se observó una respuesta satisfactoria en 1 de 3 pacientes con infecciones causadas por más de un microorganismo incluyendo *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp.: El tratamiento con voriconazol tuvo éxito en 7 (3 respuestas completas, 4 respuestas parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaron infecciones oculares, 1 sinusal y 3

diseminadas. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis padecían una infección por varios microorganismos; en dos de ellos el resultado fue favorable.

La mayoría de los pacientes que recibían el tratamiento con voriconazol para las infecciones raras mencionadas anteriormente habían sido intolerantes o refractarios a tratamientos antifúngicos previos.

#### Duración del tratamiento

En los ensayos clínicos, 561 pacientes recibieron tratamiento con voriconazol durante más de 12 semanas y 136 pacientes lo recibieron durante más de 6 meses.

#### Experiencia en pacientes pediátricos

Sesenta y un niños de entre 9 meses y 15 años de edad con infecciones fúngicas invasivas demostradas o probables recibieron tratamiento con voriconazol. Esta población incluyó 34 pacientes entre 2 y 12 años de edad y 20 pacientes de 12-15 años de edad.

La mayoría (57/61) habían recibido tratamientos antifúngicos previos que habían fracasado. En los estudios terapéuticos se incluyeron 5 pacientes de entre 12 y 15 años, y el resto de los pacientes recibieron voriconazol en los programas de uso compasivo. Las enfermedades subyacentes de estos pacientes incluyeron neoplasias hematológicas y anemia aplásica (27 pacientes) y enfermedad granulomatosa crónica (14 pacientes). La infección fúngica tratada con más frecuencia fue la aspergilosis (43/61; 70%).

#### Estudios clínicos sobre el intervalo QT

Se realizó un estudio a dosis únicas, cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, con el fin de evaluar el efecto sobre el intervalo QT en voluntarios sanos, con tres dosis de voriconazol y una de ketoconazol administradas por vía oral. Después de la administración de 800, 1.200 y 1.600 mg de voriconazol, se observaron unos incrementos máximos medios ajustados a placebo del QTc sobre el nivel basal de 5,1; 4,8 y 8,2 mseg, respectivamente, y de 7,0 mseg tras la administración de 800 mg de ketoconazol. De todos los grupos, ningún individuo presentó un incremento del QTc  $\geq 60$  mseg desde el basal. En ningún individuo se excedió el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Características farmacocinéticas generales

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

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

#### Absorción

Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) en 1-2 horas tras la administración. La biodisponibilidad absoluta de voriconazol tras la administración oral se calcula que es del 96%.

Se ha demostrado bioequivalencia entre los comprimidos de 200 mg y la suspensión oral de 40 mg/ml cuando se administra una dosis de 200 mg. Cuando se administran dosis múltiples de suspensión oral

de voriconazol con comidas ricas en grasas la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  se reducen un 58% y 37%, respectivamente.

La absorción de voriconazol no se ve afectada por los cambios del pH gástrico.

### Distribución

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

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

### Metabolismo

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

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

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

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

### Excreción

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

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

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

### Relación farmacocinética-farmacodinámica

En 10 estudios terapéuticos, la mediana de las concentraciones plasmáticas media y máxima en cada sujeto en los estudios fue de 2425 ng/ml (rango intercuartil 1193 a 4380 ng/ml) y 3742 ng/ml (rango intercuartil 2027 a 6302 ng/ml), respectivamente. En los estudios terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas media, máxima o mínima de voriconazol y la eficacia.

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de los ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y las alteraciones tanto de las pruebas de función hepática como de la visión.

### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

#### Sexo

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  en las mujeres sanas jóvenes fueron un 83% y un 113% más altos, respectivamente, con respecto a los varones sanos jóvenes (18-45 años de edad). En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas del  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  entre los varones ancianos sanos y las mujeres ancianas sanas ( $\geq 65$  años).

En el programa clínico no se realizó ajuste de dosis según el sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes varones y mujeres fueron similares. Por lo tanto, no es necesario ajuste de dosis según el sexo.

#### Pacientes de edad avanzada

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  de varones ancianos sanos ( $\geq 65$  años) fueron un 61% y 86% superiores, respectivamente, que la de los varones jóvenes sanos (18-45 años). No se observaron diferencias significativas en la  $C_{max}$  y el  $AUC_{\tau}$  entre las mujeres ancianas sanas ( $\geq 65$  años) y las mujeres jóvenes sanas (18-45 años).

En los estudios terapéuticos, no se realizó ajuste de dosis según la edad. Se observó una relación entre las concentraciones plasmáticas y la edad. El perfil de seguridad de voriconazol en pacientes jóvenes y ancianos fue similar y, por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en los ancianos (véase el apartado 4.2).

#### Niños

La dosis oral recomendada en niños se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de 47 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a  $<12$  años de edad que fueron evaluados en un estudio farmacocinético en el que se administraban dosis múltiples de 4 y 6 mg/kg de suspensión oral dos veces al día. Una comparación entre los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta indicó que para obtener exposiciones comparables a las obtenidas en adultos tras la administración de la dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día, se requieren 200 mg de solución oral en pacientes pediátricos, independientemente del peso corporal. En pacientes pediátricos hay una tendencia general hacia la baja biodisponibilidad con los pesos corporales más bajos y hacia la alta biodisponibilidad con los pesos corporales más altos (acercándose a las cifras observadas en adultos). En base al análisis farmacocinético poblacional, se garantiza que no se requiere ajuste de dosis en función de la edad o del peso en pacientes de 2 a  $<12$  años de edad en el régimen posológico de 200 mg b.i.d. de suspensión oral. No está indicada la dosis de carga en pacientes pediátricos. La biodisponibilidad oral podría, sin embargo, estar limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

#### Insuficiencia renal

En un estudio con una dosis única oral (200 mg) en sujetos con función renal normal y alteración renal de leve (aclaramiento de creatinina 41-60 ml/min) a grave (aclaramiento de creatinina  $<20$  ml/min), la alteración renal no influyó significativamente sobre la farmacocinética de voriconazol. La unión a proteínas plasmáticas de voriconazol fue similar en los sujetos con distinto grado de alteración renal. Véanse las recomendaciones de posología y monitorización en los apartados 4.2 y 4.4.

#### Insuficiencia hepática

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

En un estudio con dosis múltiples administradas por vía oral, el  $AUC_{\tau}$  fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child Pugh B) a los que se administró una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y en los sujetos con función hepática normal a los que se administraron 200 mg dos veces al día. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con cirrosis hepática grave (Child Pugh C). Véanse las recomendaciones de posología y monitorización en los apartados 4.2 y 4.4.

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

Estudios de toxicidad con dosis-repetidas de voriconazol indicaron que el hígado es el órgano diana. La hepatotoxicidad ocurrió a exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas con dosis terapéuticas en humanos, al igual que con otros fármacos antifúngicos. En ratas, ratones y perros, voriconazol indujo también cambios adrenales mínimos. Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad o potencial carcinogénico, no han revelado un riesgo especial para los humanos.

En estudios de reproducción, voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos con exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas expuestas a dosis más bajas que las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas, voriconazol prolongó la duración de la gestación y del parto y originó distocia con la consecuente mortalidad materna y menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están probablemente mediados por mecanismos específicos de especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros fármacos antifúngicos azólicos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sacarosa (0.54g por ml de suspensión)

Sílice coloidal

Dióxido de titanio (E171)

Goma Xantán

Citrato de sodio

Benzoato de sodio (E211)

Ácido cítrico

Aroma de naranja natural (contiene aceite esencial de naranja, maltodextrina y tocoferol )

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos excepto los mencionados en el apartado 6.6. No diluir la suspensión con agua ni con otros vehículos.

### **6.3 Periodo de validez**

El periodo de validez del polvo para suspensión oral es de 2 años.

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Polvo para suspensión oral: conservar a 2°C-8°C (en nevera) antes de reconstituir.

Suspensión reconstituida: no conservar a temperatura superior a 30°C, no refrigerar ni congelar.

Conservar el frasco bien cerrado.

Todo remanente de suspensión que quede debe desecharse transcurridos 14 días después de su reconstitución.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

El embalaje exterior contiene un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 100 mg (con un cierre de polipropileno a prueba de niños), que contienen 45 g de polvo para suspensión oral. Una vez reconstituido, el volumen de la suspensión es de 75 ml, que proporciona un volumen aprovechable de 70 ml.

También se incluye un vasito graduado (graduado para medir 23 ml), una jeringa oral de 5 ml y un adaptador para colocar a presión en el frasco.

Tamaño del envase: 1 frasco.

## **6.6 Instrucciones de uso y manipulación y eliminación**

### **Instrucciones para la reconstitución:**

1. Dar una palmadita al frasco para desprender el polvo
2. Medir 23 ml de agua llenando el vasito graduado hasta la parte superior de la línea marcada. Añadir el agua al frasco. Utilizar el vasito graduado para medir otros 23 ml de agua y añadirla al frasco.
3. Agitar vigorosamente el frasco cerrado durante aproximadamente 1 minuto.
4. Quitar el cierre a prueba de niños. Colocar a presión el adaptador en el cuello del frasco.
5. Poner el tapón.
6. Anotar la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida en la etiqueta del frasco (el periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 14 días).

### **Instrucciones de uso:**

Agitar el frasco con la suspensión cerrado durante aproximadamente 10 segundos antes de cada uso.

Una vez reconstituido, VFEND suspensión oral deberá administrarse utilizando la jeringa oral que se suministra en cada envase. Para instrucciones más detalladas referir al prospecto.

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

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido

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

EU/1/02/212/026

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

23 de febrero de 2003

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

## **ANEXO II**

- A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES**
  
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

*Comprimidos*

Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co.KG  
Empresa perteneciente al Grupo Pfizer  
Heinrich Mack-Str. 35  
D-89257 Illertissen  
Alemania

*Polvo para solución para perfusión, polvo para suspensión oral:*

Pfizer PGM  
Zone Industrielle  
29 route des Industries  
37530 Pocé-sur-Cisse  
Francia

El etiquetado y prospecto del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a receta médica

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg acondicionados en blísters – Envase de 2 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

2 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/001

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg acondicionados en blísters – Envase de 10 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/002

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg acondicionados en blísters – Envase de 14 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/003

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg acondicionados en blísters – Envase de 20 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

20 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/004

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg acondicionados en blísters – Envase de 28 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/005

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg acondicionados en blísters – Envase de 30 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/006

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg acondicionados en blísters – Envase de 50 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

50 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/007

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película 50 mg acondicionados en blísters – Envase de 56 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/008

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg acondicionados en blísters – Envase de 100 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/009

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

Blisters de aluminio conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg (blisters de todas las presentaciones)

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Ltd (como logo del titular de la autorización de comercialización)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase para un frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg – Envase de 2 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

2 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/010

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg – Envase de 2 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 comprimidos recubiertos con película  
Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

Medicamento sujeto a prescripción médica.  
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.  
Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto.

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

EU/1/02/212/010

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase para un frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg – Envase de 30 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/011

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg – Envase de 30 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

30 comprimidos recubiertos con película  
Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

Medicamento sujeto a prescripción médica.  
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.  
Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto.

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

EU/1/02/212/011

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase para un frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg – Envase de 100 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/012

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 50 mg – Envase de 100 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

100 comprimidos recubiertos con película  
Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol

Medicamento sujeto a prescripción médica.  
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.  
Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto.

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

EU/1/02/212/012

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg acondicionados en blíster – Envase de 2 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

2 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/013

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg acondicionados en blíster – Envase de 10 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/014

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg acondicionados en blíster – Envase de 14 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/015

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg acondicionados en blíster – Envase de 20 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

20 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/016

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg acondicionados en blíster – Envase de 28 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/017

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg acondicionados en blíster – Envase de 30 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos con recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/018

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg acondicionados en blíster – Envase de 50 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

50 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/019

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg acondicionados en blíster – Envase de 56 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/020

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg acondicionados en blíster – Envase de 100 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/021

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

Blisters de aluminio conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg (blisters de todas las presentaciones)

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Ltd (como logo del titular de la autorización de comercialización))

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase para un frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg – Envase de 2 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

2 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/022

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg – Envase de 2 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 comprimidos con recubiertos con película  
Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

Medicamento sujeto a prescripción médica.  
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.  
Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto.

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

EU/1/02/212/022

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase para un frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg – Envase de 30 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/023

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg – Envase de 30 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

30 comprimidos recubiertos con película  
Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

Medicamento sujeto a prescripción médica.  
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.  
Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto.

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

EU/1/02/212/023

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Envase para un frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg – Envase de 100 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Incluye lactosa monohidrato - consultar el prospecto para información adicional

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/024

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del frasco conteniendo comprimidos recubiertos con película de 200 mg – Envase de 100 comprimidos

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

100 comprimidos recubiertos con película  
Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol

Medicamento sujeto a prescripción médica.  
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.  
Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto.

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

EU/1/02/212/024

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Estuche

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 200 mg polvo para solución para perfusión  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Equivalente a 10 mg/ml de voriconazol tras reconstituir según se indica

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipiente: sulfobutiléter beta ciclodextrina sódica

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial de polvo para solución para perfusión  
Vial de un solo uso

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Reconstituir y diluir antes de utilizar.  
Vía exclusivamente intravenosa  
No administrar en forma de bolus

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Lea el prospecto adjunto antes de utilizar el producto  
Infundir a una velocidad máxima de 3 mg/kg por hora.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:  
Período de validez tras la reconstitución: 24 horas almacenado entre 2°C - 8°C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/025

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**  
Etiqueta del vial

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

VFEND 200 mg polvo para solución para perfusión  
Voriconazol  
Vía exclusivamente intravenosa  
Vial de un solo uso

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Reconstituir y diluir antes de usar - consultar el prospecto

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

200 mg por vial (10 mg/ml)  
1 vial

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Cartonaje exterior/ Estuche

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 40 mg/ml polvo para suspensión oral  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml de la suspensión reconstituida contiene 40 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene sacarosa – ver el prospecto para más información

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cada frasco contiene 45g de polvo para suspensión oral para preparar 70 ml de suspensión reconstituida.

**5. FORMA Y VIAS(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para uso oral una vez reconstituida  
Agitar el frasco antes de usar durante 10 segundos aproximadamente  
Utilizar la jeringuilla oral que se incluye en la caja para medir la dosis correcta

Leer el prospecto antes de usar

Instrucciones para reconstitución:  
Dar una palmadita al frasco para desprender el polvo  
Añadir 46 ml de agua y agitar vigorosamente durante 1 minuto aproximadamente  
No se debe diluir más.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Tirar la cantidad sobrante de suspensión transcurridos 14 días después de su reconstitución

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Polvo para suspensión oral: conservar a 2 °C-8°C (en nevera) antes de su reconstitución

Para la suspensión reconstituida:

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No refrigerar ni congelar

Conservar el frasco bien cerrado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited

Sandwich

Kent CT13 9NJ, Reino Unido

**12. NUMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/212/026

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN EL ENVASE PRIMARIO**

Frasco

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

VFEND 40 mg/ml polvo para suspensión oral  
Voriconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml de la suspensión reconstituida contiene 40 mg de voriconazol

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene sacarosa – ver el prospecto para más información

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cada frasco contiene 45g de polvo para suspensión oral que se reconstituye para dar 70 ml de suspensión.

**5. FORMA Y VIAS(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para uso oral una vez reconstituida  
Agitar el frasco antes de usar durante 10 segundos aproximadamente  
Utilizar la jeringuilla oral que se incluye en la caja para medir la dosis correcta

Leer el prospecto antes de usar

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Tirar la cantidad sobrante de suspensión transcurridos 14 días después de su reconstitución  
Fecha de caducidad de la suspensión reconstituida

**8. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Polvo para suspensión oral: conservar a 2 °C-8°C (en nevera) antes de su reconstitución

Para la suspensión reconstituida:

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No refrigerar ni congelar

Conservar el frasco bien cerrado.

**9. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited

Sandwich

Kent CT13 9NJ, Reino Unido

**10. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**11. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO

VFEND 50 mg comprimidos recubiertos con película  
voriconazol

### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

### **En este prospecto se explica:**

1. Qué es VFEND y para qué se utiliza
2. Antes de tomar VFEND
3. Cómo tomar VFEND
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VFEND
6. Información adicional

- El principio activo es voriconazol. Cada comprimido contiene 50 mg de voriconazol.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio, que constituyen el núcleo del comprimido, e hipromelosa, dióxido de titanio (E171), lactosa monohidrato y triacetato de glicerol, que constituyen el recubrimiento.

El titular de la autorización de comercialización de VFEND es:  
Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.

VFEND es fabricado por:  
Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG  
Heinrich-Mack-Str. 35 D-89257, Illertissen, Alemania (perteneciente a Pfizer Inc.)

## **1. QUÉ ES VFEND Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

VFEND se presenta en forma de comprimidos con cubierta pelicular, de color blanco, de forma redondeada, con Pfizer grabado en una cara y VOR50 en la otra.

VFEND pertenece a un grupo de medicamentos denominados antifúngicos triazólicos. Estos medicamentos se utilizan para el tratamiento de una gran variedad de infecciones fúngicas. VFEND actúa eliminando o inhibiendo el crecimiento de los hongos que originan infecciones.

### **¿Qué infecciones fúngicas se tratan con VFEND?**

VFEND se utiliza para tratar infecciones fúngicas graves originadas por *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* y *Candida*.

La información de este prospecto corresponde sólo a VFEND 50 mg comprimidos. Para más información sobre VFEND 200 mg comprimidos, VFEND polvo para solución para perfusión ó VFEND polvo para suspensión oral, vea el prospecto de esos productos.

### **VFEND ha sido prescrito para usted. No permita que nadie más lo tome.**

Este producto debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica. VFEND se utiliza principalmente en pacientes gravemente enfermos.

## **2. ANTES DE TOMAR VFEND**

**No tome VFEND:**

- Si es alérgico a voriconazol o a cualquiera de los demás componentes de VFEND.

Es muy importante que comunique al médico o farmacéutico si está usted tomando o ha tomado cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden afectar al modo en que actúa VFEND, o bien VFEND puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos.

En el apartado “Toma de otros medicamentos con VFEND” se muestra una lista de los medicamentos que pueden afectar a VFEND. No obstante, durante el tratamiento con VFEND usted no debe tomar los medicamentos listados a continuación:

- Terfenadina (utilizado para la alergia)
- Astemizol (utilizado para la alergia)
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos)
- Pimozida (utilizado para trastornos mentales)
- Quinidina (utilizado para arritmias cardíacas)
- Rifampicina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Carbamazepina (utilizado para las convulsiones)
- Fenobarbital (utilizado para el insomnio grave y las convulsiones)
- Alcaloides ergotamínicos (p.ej.: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para las migrañas)
- Sirolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) (algunas dosis de efavirenz se pueden tomar al mismo tiempo que VFEND, pero primero debe consultarlo con su médico).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día.

**Tenga especial cuidado con VFEND:**

- Si sabe que padece una anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada “prolongación del intervalo QT”.

**Antes de ser tratado con VFEND, comunique a su médico si:**

- Ha tenido usted una reacción alérgica con otros azoles.
- Padece o ha padecido una enfermedad hepática. Si padece usted una enfermedad hepática, el médico puede prescribirle una dosis menor de VFEND. Su médico, además, deberá controlar su función hepática mediante análisis de sangre mientras Vd. está siendo tratado con VFEND.
- Ya está siendo tratado con fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia). Durante el tratamiento con VFEND debe ser controlada la concentración plasmática de fenitoína y la dosis puede necesitar ajustes.
- Ya está siendo tratado con rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis). El recuento de células sanguíneas y los efectos secundarios de rifabutina deberán ser controlados.

**Mientras recibe VFEND:**

- Comunique a su médico inmediatamente si presenta erupción de la piel grave o ampollas.
- Evite la exposición a la luz solar mientras esté recibiendo VFEND ya que puede presentar una mayor sensibilidad de la piel a los rayos UV del sol.
- Su médico deberá controlar su función hepática y renal mediante análisis de sangre.

**Toma de VFEND con los alimentos y bebidas:**

Los comprimidos de VFEND deben tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

### **Embarazo**

No debe tomarse VFEND durante el embarazo a menos que lo indique su médico. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces. Póngase en contacto inmediatamente con su médico si se queda embarazada mientras recibe tratamiento con VFEND.

### **Lactancia**

No debe tomarse VFEND durante la lactancia. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento mientras esté en período de lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas:**

VFEND puede producir visión borrosa o una sensibilidad molesta a la luz. En caso de que le ocurra, no conduzca ni maneje herramientas ni máquinas. Si le ocurre, comuníquese a su médico.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de VFEND:**

Los comprimidos de VFEND contienen lactosa y no deberán administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

### **Uso de otros medicamentos con VFEND:**

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos, cuando se usan al mismo tiempo que VFEND, pueden afectar a la acción de VFEND o bien VFEND puede afectar a la acción de otros medicamentos. Comuníquese a su médico si está usando alguno de los medicamentos siguientes, ya que no debe tomar VFEND si ya está siendo tratado con alguno de estos medicamentos (véase también el apartado 2 “No tome VFEND”):

- Terfenadina (utilizado para la alergia)
- Astemizol (utilizado para la alergia)
- Carbamazepina (utilizado para las convulsiones)
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos)
- Pimozida (utilizado para trastornos mentales)
- Quinidina (utilizado para arritmias cardíacas)
- Rifampicina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Fenobarbital (utilizado para el insomnio grave y las convulsiones)
- Alcaloides ergotámicos (p.ej.: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para la migraña)
- Sirolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) (algunas dosis de efavirenz se pueden tomar al mismo tiempo que VFEND, pero primero debe consultarlo con su médico)
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día.

Comuníquese a su médico si está tomando los siguientes medicamentos, ya que el tratamiento simultáneo con VFEND debería evitarse si es posible:

- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) a dosis de 100 mg dos veces al día

Comuníquese a su médico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes, ya que debe evitarse en la medida de lo posible el tratamiento al mismo tiempo con VFEND, y se puede necesitar un ajuste de la dosis de voriconazol:

- Rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia)

Comuníquese a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, ya que puede necesitar que se ajuste la dosis o un control para comprobar que siguen produciendo el efecto deseado.

- Warfarina y otros anticoagulantes (p.ej.: fenprocumon, acenocumarol; utilizados para disminuir la coagulación de la sangre)
- Ciclosporina (utilizado en pacientes trasplantados)
- Tacrolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Sulfonilureas (utilizados para la diabetes)
- Estatinas (utilizados para reducir los niveles de colesterol)
- Benzodiazepinas (utilizados para el insomnio grave y el estrés)
- Omeprazol (utilizado para el tratamiento de úlceras)
- Anticonceptivos orales
- Alcaloides de la vinca (utilizados contra el cáncer)
- Indinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH (utilizados para tratar la infección por VIH)
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (utilizados para tratar la infección por VIH)
- Metadona (utilizada para tratar la adicción a la heroína)

### 3. CÓMO TOMAR VFEND

VFEND debe administrarse exactamente tal como le indique su médico. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.

El médico determinará la dosis dependiendo de su peso y del tipo de infección que tenga.

- La dosis habitual en adultos (incluyendo pacientes ancianos) es la siguiente:

	Comprimidos	
	<u>Pacientes con peso igual o superior a 40kg</u>	<u>Pacientes con peso inferior a 40kg</u>
<b><u>Dosis durante las primeras 24 horas</u></b> (dosis de carga)	400 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas	200 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas
<b><u>Dosis tras las primeras 24 horas</u></b> (dosis de mantenimiento)	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

- La dosis habitual en niños desde 2 hasta menos de 12 años es 200 mg dos veces al día.

Los comprimidos sólo deben administrarse si el niño es capaz de tragar comprimidos enteros.

VFEND no se debe administrar a niños menores de 2 años de edad.

- Los adolescentes (12 a 16 años de edad) deberán recibir la misma dosis que los adultos.

Tome los comprimidos al menos una hora antes o una después de la comida. Trague el comprimido entero con algo de agua.

Continúe tomando VFEND hasta que el médico le indique que lo deje. No suspenda el tratamiento antes de tiempo, porque puede que la infección no esté curada. Los pacientes con el sistema inmunológico deprimido o con infecciones difíciles pueden precisar un tratamiento de larga duración para evitar que vuelva a aparecer la infección.

**Si Vd. toma más VFEND del que debiera:**

Si toma más comprimidos de los que le han prescrito (o si otra persona toma sus comprimidos), debe solicitar asistencia médica o acudir al servicio de urgencias hospitalario más cercano. Lleve la caja de comprimidos de VFEND.

**Si olvidó tomar VFEND:**

Es importante tomar los comprimidos de VFEND de forma regular a la misma hora del día. Si olvida tomar una dosis, tome la siguiente cuando le toque. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento con VFEND:**

Se ha demostrado que la toma de todas las dosis a las horas adecuadas puede incrementar la eficacia de este medicamento. Por lo tanto, a menos que el médico le indique que deje el tratamiento, es importante seguir tomando VFEND correctamente como se ha indicado anteriormente.

Cuando el médico suspenda el tratamiento con VFEND, usted no debe presentar ningún efecto. No obstante, si está tomando medicamentos conteniendo ciclosporina o tacrolimus debe comunicárselo a su médico, puesto que la dosis debe ajustarse.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, VFEND puede tener efectos adversos. Si aparece alguno, lo más probable es que sea leve y transitorio. No obstante, algunos pueden ser graves y precisar atención médica.

Los efectos adversos comunicados con más frecuencia (aquellos que en los ensayos clínicos ocurren en más de 1 de cada 10 pacientes) son alteraciones de la visión, fiebre, erupción de la piel, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, hinchazón de las extremidades y dolor de estómago.

Puesto que se ha observado que VFEND afecta al hígado y al riñón, su médico deberá controlar la función hepática y renal mediante análisis de sangre. Comunique a su médico si tiene dolor de estómago o si las heces presentan una consistencia distinta.

Otros efectos adversos comunicados son: cambios en la velocidad o en el ritmo cardíaco, cambios en la presión sanguínea, cambios en las células sanguíneas, cambios en la analítica sanguínea, mareos, picor, debilidad, dolor de espalda, dolor en el pecho, síntomas parecidos a una gripe, hinchazón facial, alucinaciones y otros síntomas nerviosos, hormigueo, tos, dificultad al respirar, pérdida de cabello, dolor e irritación de los ojos, dificultades auditivas, dolor en las articulaciones, alteración de la actividad cerebral, insomnio, convulsión.

Si cualquiera de estos efectos adversos persisten o son molestos, comuníquese a su médico.

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.

**5. CONSERVACIÓN DE VFEND**

Mantenga VFEND fuera del alcance y de la vista de los niños.

No se precisan condiciones especiales de conservación.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

**6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

- Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico
- Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België /Belgique / Belgien**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A.  
Tél: +32 (0)2 554 62 11

**Česká republika**  
Pfizer s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
PfizerKft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel : +356 21 22 01 74

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)721 6101 9000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 42 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg  
SARL, Eesti filiaal  
Tel: +372 6 405 328

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**  
Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**España**  
Pfizer S.A.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 214 235 5000

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +353 1800 633 363

**Slovenija**  
Pfizer H.C.P. Corporation, Luxembourg  
SARL, Podružnica Ljubljana  
Tel: + 386/1/52 11 400

**Ísland**  
PharmaNor hf.,  
Tel: + 354 535 7000

**Slovenská republika**  
Pfizer , Luxembourg  
SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-5941 8500

**Italia**  
Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

**Κύπρος**  
GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,  
Τηλ: +35722818087

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 5505 2000

**Latvija**

**United Kingdom**

Pfizer Luxembourg  
SARL  
Tel: +371 70 35 775

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1737 331111

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg  
SARL  
Filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Este prospecto fue aprobado el**

## PROSPECTO

VFEND 200 mg comprimidos recubiertos con película  
Voriconazol

### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

### **En este prospecto se explica:**

1. Qué es VFEND y para qué se utiliza
2. Antes de tomar VFEND
3. Cómo tomar VFEND
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VFEND
6. Información adicional

- El principio activo es voriconazol. Cada comprimido contiene 200 mg de voriconazol.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio, que constituyen el núcleo del comprimido, e hipromelosa, dióxido de titanio (E171), lactosa monohidrato y triacetato de glicerol, que constituyen el recubrimiento.

El titular de la autorización de comercialización de VFEND es:  
Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.

VFEND es fabricado por:  
Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG  
Heinrich-Mack-Str. 35 D-89257, Illertissen, Alemania (pertenece a Pfizer Inc.)

## **1. QUÉ ES VFEND Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

VFEND se presenta en forma de comprimidos con cubierta pelicular, de color blanco, de forma capsular, con Pfizer grabado en una cara y VOR200 en la otra.

VFEND pertenece a un grupo de medicamentos denominados antifúngicos triazólicos. Estos medicamentos se utilizan para el tratamiento de una gran variedad de infecciones fúngicas. VFEND actúa eliminando o inhibiendo el crecimiento de los hongos que originan infecciones.

### **¿Qué infecciones fúngicas se tratan con VFEND?**

VFEND se utiliza para tratar infecciones fúngicas graves originadas por *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* y *Candida*.

La información de este prospecto corresponde sólo a VFEND 200 mg comprimidos. Para más información sobre VFEND 50 mg comprimidos, VFEND polvo para solución para perfusión ó VFEND polvo para suspensión oral, vea el prospecto de esos productos.

### **VFEND ha sido prescrito para usted. No permita que nadie más lo tome.**

Este producto debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica. VFEND se utiliza principalmente en pacientes gravemente enfermos.

## 2. ANTES DE TOMAR VFEND

### No tome VFEND:

- Si es alérgico a voriconazol o a cualquiera de los demás componentes de VFEND.

Es muy importante que comunique al médico o farmacéutico si está usted tomando o ha tomado cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden afectar al modo en que actúa VFEND, o bien VFEND puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos.

En el apartado “Toma de otros medicamentos con VFEND” se muestra una lista de los medicamentos que pueden afectar a VFEND. No obstante, durante el tratamiento con VFEND usted no debe tomar los medicamentos listados a continuación:

- Terfenadina (utilizado para la alergia)
- Astemizol (utilizado para la alergia)
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos)
- Pimozida (utilizado para trastornos mentales)
- Quinidina (utilizado para arritmias cardíacas)
- Rifampicina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Carbamazepina (utilizado para las convulsiones)
- Fenobarbital (utilizado para el insomnio grave y las convulsiones)
- Alcaloides ergotamínicos (p.ej.: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para las migrañas)
- Sirolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) (algunas dosis de efavirenz se pueden tomar al mismo tiempo que VFEND, pero primero debe consultarlo con su médico).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día.

### Tenga especial cuidado con VFEND:

- Si sabe que padece una anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada “prolongación del intervalo QT”.

### Antes de ser tratado con VFEND, comunique a su médico si:

- Ha tenido usted una reacción alérgica con otros azoles.
- Padece o ha padecido una enfermedad hepática. Si padece usted una enfermedad hepática, el médico puede prescribirle una dosis menor de VFEND. Su médico, además, deberá controlar su función hepática mediante análisis de sangre mientras Ud. está siendo tratado con VFEND.
- Ya está siendo tratado con fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia). Durante el tratamiento con VFEND debe ser controlada la concentración plasmática de fenitoína y la dosis puede necesitar ajustes.
- Ya está siendo tratado con rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis). El recuento de células sanguíneas y los efectos secundarios de rifabutina deberán ser controlados.

### Mientras recibe VFEND:

- Comunique a su médico inmediatamente si presenta erupción de la piel grave o ampollas.
- Evite la exposición a la luz solar mientras esté recibiendo VFEND ya que puede presentar una mayor sensibilidad de la piel a los rayos UV del sol.
- Su médico deberá controlar su función hepática y renal mediante análisis de sangre.

### Toma de VFEND con los alimentos y bebidas:

Los comprimidos de VFEND deben tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

### **Embarazo**

No debe tomarse VFEND durante el embarazo a menos que lo indique su médico. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces. Póngase en contacto inmediatamente con su médico si se queda embarazada mientras recibe tratamiento con VFEND.

### **Lactancia**

No debe tomarse VFEND durante la lactancia. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento mientras esté en período de lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas:**

VFEND puede producir visión borrosa o una sensibilidad molesta a la luz. En caso de que le ocurra, no conduzca ni maneje herramientas ni máquinas. Si le ocurre, comuníquese a su médico.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de VFEND:**

Los comprimidos de VFEND contienen lactosa y no deberán administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

### **Uso de otros medicamentos con VFEND:**

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos, cuando se usan al mismo tiempo que VFEND, pueden afectar a la acción de VFEND o bien VFEND puede afectar a la acción de otros medicamentos. Comunique a su médico si está usando alguno de los medicamentos siguientes, ya que no debe tomar VFEND si ya está siendo tratado con alguno de estos medicamentos (véase también el apartado 2 “No tome VFEND”):

- Terfenadina (utilizado para la alergia)
- Astemizol (utilizado para la alergia)
- Carbamazepina (utilizado para las convulsiones)
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos)
- Pimozida (utilizado para trastornos mentales)
- Quinidina (utilizado para arritmias cardíacas)
- Rifampicina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Fenobarbital (utilizado para el insomnio grave y las convulsiones)
- Alcaloides ergotámicos (p.ej.: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para la migraña)
- Sirolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) (algunas dosis de efavirenz se pueden tomar al mismo tiempo que VFEND, pero primero debe consultarlo con su médico).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día.

Comuníquese a su médico si está tomando los siguientes medicamentos, ya que el tratamiento simultáneo con VFEND debería evitarse si es posible:

- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) a dosis de 100 mg dos veces al día

Comuníquese a su médico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes, ya que debe evitarse en la medida de lo posible el tratamiento al mismo tiempo con VFEND, y se puede necesitar un ajuste de la dosis de voriconazol:

- Rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia)

Comuníquese a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, ya que puede necesitar que se ajuste la dosis o un control para comprobar que siguen produciendo el efecto deseado.

- Warfarina y otros anticoagulantes (p.ej.: fenprocumon, acenocumarol; utilizados para disminuir la coagulación de la sangre)
- Ciclosporina (utilizado en pacientes trasplantados)
- Tacrolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Sulfonilureas (utilizados para la diabetes)
- Estatinas (utilizados para reducir los niveles de colesterol)
- Benzodiazepinas (utilizados para el insomnio grave y el estrés)
- Omeprazol (utilizado para el tratamiento de úlceras)
- Anticonceptivos orales
- Alcaloides de la vinca (utilizados contra el cáncer)
- Indinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH (utilizados para tratar la infección por VIH)
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (utilizados para tratar la infección por VIH)
- Metadona (utilizada para tratar la adicción a la heroína)

### 3. CÓMO TOMAR VFEND

VFEND debe administrarse exactamente tal como le indique su médico. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.

El médico determinará la dosis dependiendo de su peso y del tipo de infección que tenga.

- La dosis habitual en adultos (incluyendo pacientes ancianos) es la siguiente:

	<b>Comprimidos</b>	
	<u>Pacientes con peso igual o superior a 40kg</u>	<u>Pacientes con peso inferior a 40kg</u>
<b><u>Dosis durante las primeras 24 horas</u></b> (dosis de carga)	400 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas	200 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas
<b><u>Dosis tras las primeras 24 horas</u></b> (dosis de mantenimiento)	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

- La dosis habitual en niños desde 2 hasta menos de 12 años es 200 mg dos veces al día.

Los comprimidos sólo deben administrarse si el niño es capaz de tragar comprimidos enteros.

VFEND no se debe administrar a niños menores de 2 años de edad.

- Los adolescentes (12 a 16 años de edad) deberán recibir la misma dosis que los adultos.

Tome los comprimidos al menos una hora antes o una después de la comida. Trague el comprimido entero con algo de agua.

Continúe tomando VFEND hasta que el médico le indique que lo deje. No suspenda el tratamiento antes de tiempo, porque puede que la infección no esté curada. Los pacientes con el sistema inmunológico deprimido o con infecciones difíciles pueden precisar un tratamiento de larga duración para evitar que vuelva a aparecer la infección.

**Si Vd. toma más VFEND del que debiera:**

Si toma más comprimidos de los que le han prescrito (o si otra persona toma sus comprimidos), debe solicitar asistencia médica o acudir al servicio de urgencias hospitalario más cercano. Lleve la caja de comprimidos de VFEND.

**Si olvidó tomar VFEND:**

Es importante tomar los comprimidos de VFEND de forma regular a la misma hora del día. Si olvida tomar una dosis, tome la siguiente cuando le toque. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento con VFEND:**

Se ha demostrado que la toma de todas las dosis a las horas adecuadas puede incrementar la eficacia de este medicamento. Por lo tanto, a menos que el médico le indique que deje el tratamiento, es importante seguir tomando VFEND correctamente como se ha indicado anteriormente.

Cuando el médico suspenda el tratamiento con VFEND, usted no debe presentar ningún efecto. No obstante, si está tomando medicamentos conteniendo ciclosporina o tacrolimus debe comunicárselo a su médico, puesto que la dosis debe ajustarse.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, VFEND puede tener efectos adversos. Si aparece alguno, lo más probable es que sea leve y transitorio. No obstante, algunos pueden ser graves y precisar atención médica.

Los efectos adversos comunicados con más frecuencia (aquellos que en los ensayos clínicos ocurren en más de 1 de cada 10 pacientes) son alteraciones de la visión, fiebre, erupción de la piel, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, hinchazón de las extremidades y dolor de estómago.

Puesto que se ha observado que VFEND afecta al hígado y al riñón, su médico deberá controlar la función hepática y renal mediante análisis de sangre. Comunique a su médico si tiene dolor de estómago o si las heces presentan una consistencia distinta.

Otros efectos adversos comunicados son: cambios en la velocidad o en el ritmo cardíaco, cambios en la presión sanguínea, cambios en las células sanguíneas, cambios en la analítica sanguínea, mareos, picor, debilidad, dolor de espalda, dolor en el pecho, síntomas parecidos a una gripe, hinchazón facial, alucinaciones y otros síntomas nerviosos, hormigueo, tos, dificultad al respirar, pérdida de cabello, dolor e irritación de los ojos, dificultades auditivas, dolor en las articulaciones, alteración de la actividad cerebral, insomnio, convulsión.

Si cualquiera de estos efectos adversos persisten o son molestos, comuníquese a su médico.

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **5. CONSERVACIÓN DE VFEND**

Mantenga VFEND fuera del alcance y de la vista de los niños.

No se precisan condiciones especiales de conservación.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

- Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico
- Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### **België /Belgique /Belgien**

Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)721 6101 9000

### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal  
Tel: +372 6 405 328

### **Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ: +30 210 6785 800

### **España**

Pfizer S.A.  
Tel: +34 91 490 99 00

### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +353 1800 633 363

### **Ísland**

Vistorhf.,  
Tel: + 354 535 7000

### **Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

### **Κύπρος**

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,  
Τηλ: +35722818087

### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél: +32 (0)2 554 62 11

### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel : +356 21 22 01 74

### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 42 00

### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 214 235 500

### **Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Podružnica Ljubljana  
Tel: + 386/1/52 11 400

### **Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-5941 8500

### **Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

### **Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 5505 2000

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL

Tel: +371 70 35 775

**United Kingdom**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1737 331111

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL

Filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**Este prospecto fue aprobado el**

## PROSPECTO

### VFEND 200 mg polvo para solución para perfusión voriconazol

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

**En este prospecto se explica:**

1. Qué es VFEND y para qué se utiliza
2. Antes de usar VFEND
3. Cómo usar VFEND
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VFEND
6. Información adicional

- El principio activo es voriconazol. Cada vial contiene 200 mg de voriconazol, equivalentes a una solución de 10 mg/ml una vez reconstituido tal como se indica por el personal de farmacia o de enfermería del hospital (véase la información al final de este prospecto). El otro componente es sulfobutiléter beta ciclodextrina de sodio

El titular de la autorización de comercialización de VFEND es:  
Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.

VFEND es fabricado por:  
Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francia.

## 1. QUÉ ES VFEND Y PARA QUÉ SE UTILIZA

VFEND se presenta en forma de polvo para solución para perfusión en viales de vidrio de un solo uso.

VFEND pertenece a un grupo de medicamentos denominados antifúngicos triazólicos. Estos medicamentos se utilizan para el tratamiento de una gran variedad de infecciones fúngicas. VFEND actúa eliminando o inhibiendo el crecimiento de los hongos que originan infecciones.

### ¿Qué infecciones fúngicas se tratan con VFEND?

VFEND se utiliza para tratar infecciones fúngicas graves originadas por *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* y *Candida*.

La información de este prospecto corresponde sólo a VFEND polvo para solución para perfusión. Para más información sobre VFEND 50 mg comprimidos, VFEND 200 mg comprimidos ó VFEND polvo para suspensión oral, vea el prospecto de esos productos.

### **VFEND ha sido prescrito para usted. No permita que nadie más lo use.**

Este producto debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica. VFEND se utiliza principalmente en pacientes gravemente enfermos.

## 2. ANTES DE USAR VFEND

### **No use VFEND:**

- Si es alérgico al principio activo, voriconazol, o al sulfobutiléter beta ciclodextrina de sodio.

Es muy importante que comunique al médico o farmacéutico si está usted tomando o ha tomado cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden afectar al modo en que actúa VFEND, o bien VFEND puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos.

En el apartado “Toma de otros medicamentos con VFEND” se muestra una lista de los medicamentos que pueden afectar a VFEND. No obstante, durante el tratamiento con VFEND usted no debe tomar los medicamentos listados a continuación:

- Terfenadina (utilizado para la alergia)
- Astemizol (utilizado para la alergia)
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos)
- Pimozida (utilizado para trastornos mentales)
- Quinidina (utilizado para arritmias cardíacas)
- Rifampicina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Carbamazepina (utilizado para tratar las convulsiones)
- Fenobarbital (utilizados para el insomnio grave y las convulsiones)
- Alcaloides ergotamínicos (p.ej.: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para la migraña)
- Sirolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) (algunas dosis de efavirenz se pueden tomar al mismo tiempo que VFEND, pero primero debe consultarlo con su médico).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día.

### **Tenga especial cuidado con VFEND:**

- Si sabe que padece una anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada “prolongación del intervalo QT”.

### **Antes de ser tratado con VFEND, comunique a su médico si:**

- Ha tenido usted una reacción alérgica con otros azoles.
- Padece o ha padecido una enfermedad renal. Dependiendo del grado de enfermedad renal, el médico puede decidir administrarle comprimidos de VFEND. Su médico deberá controlar su función renal mediante análisis de sangre mientras Vd. está siendo tratado con VFEND.
- Padece o ha padecido una enfermedad hepática. Si padece usted una enfermedad hepática, el médico puede prescribirle una dosis menor de VFEND. Su médico, además, deberá controlar su función hepática mediante análisis de sangre mientras Vd. está siendo tratado con VFEND.
- Ya está siendo tratado con fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia). Durante el tratamiento con VFEND debe ser controlada la concentración plasmática de fenitoína y la dosis puede necesitar ajustes.
- Ya está siendo tratado con rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis). El recuento de células sanguíneas y los efectos adversos de rifabutina deberán ser controlados.

### **Mientras recibe VFEND:**

- Comunique a su médico inmediatamente si presenta erupción de la piel grave o ampollas.
- Evite la exposición a la luz solar mientras esté recibiendo VFEND ya que puede presentar una mayor sensibilidad de la piel a los rayos UV del sol.

- Su médico deberá controlar su función hepática y renal mediante análisis de sangre.
- De forma infrecuente se han producido reacciones durante la perfusión con VFEND (incluyendo enrojecimiento facial y náuseas). Si esto ocurre, su médico debe parar la perfusión.

### **Embarazo**

No debe utilizarse VFEND durante el embarazo a menos que lo indique su médico. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces. Póngase en contacto inmediatamente con su médico si se queda embarazada mientras recibe tratamiento con VFEND.

### **Lactancia**

No debe utilizarse VFEND durante la lactancia. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento mientras esté en período de lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas:**

VFEND puede producir visión borrosa o una sensibilidad molesta a la luz. En caso de que le ocurra, no conduzca ni maneje herramientas ni máquinas. Si le ocurre, comuníquese a su médico.

### **Uso de otros medicamentos con VFEND:**

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos, cuando se usan al mismo tiempo que VFEND, pueden afectar a la acción de VFEND o bien VFEND puede afectar a la acción de otros medicamentos. Comuníquese a su médico si está usando alguno de los medicamentos siguientes, ya que no debe usar VFEND si ya está siendo tratado con alguno de estos medicamentos (véase también el apartado 2 “No tome VFEND”):

- Terfenadina (utilizado para la alergia)
- Astemizol (utilizado para la alergia)
- Carbamazepina (utilizado para tratar las convulsiones)
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos)
- Pimozida (utilizado para trastornos mentales)
- Quinidina (utilizado para arritmias cardíacas)
- Rifampicina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Fenobarbital (utilizado para el insomnio grave y las convulsiones)
- Alcaloides ergotamínicos (p.ej.: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para la migraña)
- Sirolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) (algunas dosis de efavirenz se pueden tomar al mismo tiempo que VFEND, pero primero debe consultarlo con su médico).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día.

Comuníquese a su médico si está tomando los siguientes medicamentos, ya que el tratamiento simultáneo con VFEND debería evitarse si es posible:

- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) a dosis de 100 mg dos veces al día

Comuníquese a su médico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes, ya que debe evitarse en la medida de lo posible el tratamiento al mismo tiempo con VFEND, y se puede necesitar un ajuste de la dosis de voriconazol:

- Rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia)

Comuníquese a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, ya que puede necesitar que se ajuste la dosis o un control para comprobar que siguen produciendo el efecto deseado.

- Warfarina y otros anticoagulantes (p.ej.: fenprocumon, acenocumarol; utilizados para disminuir la coagulación de la sangre)

- Ciclosporina (utilizado en pacientes trasplantados)
- Tacrolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Sulfonilureas (utilizados para la diabetes)
- Estatinas (utilizados para reducir los niveles de colesterol)
- Benzodiazepinas (utilizados para el insomnio grave y el estrés)
- Omeprazol (utilizado para el tratamiento de las úlceras)
- Anticonceptivos orales
- Alcaloides de la vinca (utilizados contra el cáncer)
- Indinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH (utilizados para tratar la infección por VIH)
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (utilizados para tratar la infección por VIH)
- Metadona (utilizada para tratar la adicción a la heroína)

### 3. CÓMO USAR VFEND

VFEND debe administrarse únicamente tal como indique su médico.

El médico determinará la dosis dependiendo de su peso y del tipo de infección que tenga. Su médico puede cambiarle la dosis según su situación.

- La dosis habitual en adultos (incluyendo pacientes ancianos) es la siguiente:

	<b>Vía intravenosa</b>
<u>Dosis durante las primeras 24 horas</u> (dosis de carga)	6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas
<u>Dosis tras las primeras 24 horas</u> (dosis de mantenimiento)	4 mg/kg dos veces al día

- La dosis habitual en niños de 2 años de edad o menores de 12 años es 7 mg/kg dos veces al día.
- La dosis habitual en adolescentes (entre 12 y 16 años de edad) es la misma que para adultos.

VFEND no se debe administrar a niños menores de 2 años de edad.

VFEND polvo para solución para perfusión será reconstituido y diluido a la concentración correcta por el personal de farmacia o de enfermería del hospital. (Para más información véase el final de este prospecto).

Se administrará mediante perfusión intravenosa (en vena) con una velocidad máxima de 3 mg/kg por hora durante 1 a 2 horas.

El tratamiento con VFEND se mantendrá durante todo el tiempo que su médico le recomiende, no obstante la duración del tratamiento con VFEND polvo para solución para perfusión no debe superar los 6 meses.

Los pacientes con el sistema inmunológico deprimido o aquellos con infecciones difíciles pueden precisar un tratamiento de larga duración para evitar que vuelva a aparecer la infección.

Una vez que su situación mejore, puede sustituirse la perfusión intravenosa por la toma de comprimidos.

**Si olvidó una dosis de VFEND:**

Teniendo en cuenta que usted recibirá este medicamento bajo estrecha supervisión médica, es poco probable que se olvide una dosis. No obstante, comunique a su médico o farmacéutico si piensa que se ha olvidado una dosis.

**Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento con VFEND:**

Cuando el médico suspenda el tratamiento con VFEND, usted no debe presentar ningún efecto. No obstante, si está recibiendo medicamentos conteniendo ciclosporina o tacrolimus debe comunicárselo a su médico, puesto que la dosis necesita ser ajustada.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, VFEND puede tener efectos adversos. Si aparece alguno, lo más probable es que sea leve y transitorio. No obstante, algunos pueden ser graves y precisar atención médica.

Los efectos adversos comunicados con más frecuencia (aquellos que en los ensayos clínicos ocurren en más de 1 de cada 10 pacientes) son alteraciones de la visión, fiebre, erupción de la piel, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, hinchazón de las extremidades y dolor de estómago. Se ha comunicado también dolor en el punto de la inyección.

Durante la perfusión, de forma infrecuente, ha habido reacciones con VFEND (incluyendo enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, incremento de la velocidad cardíaca y dificultad para respirar). El médico puede interrumpir la infusión si esto sucede.

Puesto que se ha observado que VFEND afecta al hígado y al riñón, su médico deberá controlar la función hepática y renal mediante análisis de sangre. Comunique a su médico si tiene dolor de estómago o si las heces presentan una consistencia distinta.

Otros efectos adversos comunicados son: cambios en la velocidad o en el ritmo cardíaco, cambios en la presión sanguínea, cambios en las células sanguíneas, cambios en la analítica sanguínea, mareos, picor, debilidad, dolor de espalda, dolor en el pecho, irritación en el lugar de inyección, síntomas parecidos a una gripe, hinchazón facial, alucinaciones y otros síntomas nerviosos, hormigueo, tos, dificultad al respirar, pérdida de cabello, dolor e irritación de los ojos, dificultades auditivas, dolor en las articulaciones, alteración de la actividad cerebral, insomnio, sensación de sueño durante la perfusión, convulsión.

Si cualquiera de estos efectos adversos persiste o son molestos, comuníquese a su médico.

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.

**5. CONSERVACIÓN DE VFEND**

Mantenga VFEND fuera del alcance y de la vista de los niños.

Una vez reconstituido, VFEND debe utilizarse inmediatamente, aunque, si es necesario, puede conservarse hasta 24 horas a 2°C-8°C (en nevera). VFEND reconstituido debe diluirse con un diluyente compatible para perfusión antes de ser perfundido. (Para más información véase el final de este prospecto).

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

- Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico
- Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### **België /Belgique /Belgien**

Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)721 6101 9000

### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal  
Tel: +372 6 405 328

### **Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ: +30 210 6785 800

### **España**

Pfizer S.A.  
Tel: +34 91 490 99 00

### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +353 1800 633 363

### **Ísland**

Vistor hf.,  
Tel: + 354 535 7000

### **Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

### **Κύπρος**

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,  
Τηλ: +35722818087

### **Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Tel: +371 70 35 775

### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél: +32 (0)2 554 62 11

### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel : +356 21 22 01 74

### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 42 00

### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 214 235 500

### **Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Podružnica Ljubljana  
Tel: + 386/1/52 11 400

### **Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-5941 8500

### **Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

### **Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 5505 2000

### **United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1737 331111

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Este prospecto fue aprobado el**

---

La siguiente información está destinada solamente a médicos y profesionales sanitarios:

**Información sobre la reconstitución y la dilución**

- VFEND polvo para solución para perfusión necesita ser reconstituido con 19 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente, conteniendo 10 mg/ml de voriconazol.
- Desechar el vial de VFEND si el vacío no permite introducir el diluyente dentro del vial.
- Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para garantizar que se dispensa la cantidad exacta (19,0 ml) de agua para preparaciones inyectables.
- El volumen requerido de concentrado reconstituido es posteriormente añadido a una solución para perfusión compatible que se relacionan a continuación para obtener una solución final de VFEND que contenga de 0,5 a 5 mg/ml de voriconazol.
- Esta especialidad es para un único uso y cualquier solución no utilizada se debe desechar y solamente se deben utilizar soluciones transparentes sin partículas.
- No debe ser administrado en forma de bolus.
- Respecto a la información sobre la conservación, véase el apartado 5 “Conservación de VFEND”.
  - Volúmenes requeridos de VFEND concentrado 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volumen de VFEND concentrado (10 mg/ml) requerido para:			
	Dosis de 3 mg/kg (número de viales)	Dosis de 4 mg/kg (número de viales)	Dosis de 6 mg/kg (número de viales)	Dosis de 7 mg/kg (número de viales)
10	-	4,0 ml (1)	-	7,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	10,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	14,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	17,5 ml (1)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	21,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	24,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	28,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	31,5 ml (2)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	35,0 ml (2)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	-
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	-
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	-
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-

VFEND es un liofilizado estéril sin conservantes de dosis única. Por lo tanto, desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación antes de su utilización, son responsabilidad del usuario, debiéndose mantener a 2-8°C durante un periodo máximo de 24 horas a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### **Soluciones para perfusión compatibles:**

La solución reconstituida puede diluirse con:

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

Se desconoce la compatibilidad de voriconazol con otros diluyentes distintos a los específicamente citados anteriormente (o a los citados a continuación en “Incompatibilidades”).

#### **Incompatibilidades:**

VFEND no debe perfundirse en la misma vía o cánula simultáneamente con otras perfusiones de fármacos, incluida la nutrición parenteral (por ej. Aminofusin 10% Plus).

No se deben realizar perfusiones de productos hematológicos simultáneamente a la administración de VFEND.

La perfusión de nutrición parenteral total puede realizarse simultáneamente con la administración de VFEND pero no en la misma vía o cánula.

VFEND no debe diluirse con suero de bicarbonato sódico al 4,2%.

## PROSPECTO

VFEND 40 mg/ml polvo para suspensión oral  
voriconazol

### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

### **En este prospecto se explica:**

1. Qué es VFEND y para qué se utiliza
2. Antes de tomar VFEND
3. Cómo tomar VFEND
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VFEND
6. Información adicional

- El principio activo es voriconazol. Cada frasco contiene 45g de polvo, que una vez reconstituido con agua siguiendo las instrucciones, da lugar a 70 ml de suspensión. Un ml de la suspensión reconstituida contiene 40 mg de voriconazol. (ver sección 3 ‘Cómo tomar VFEND’)
- Los demás componentes son sacarosa; sílice coloidal; dióxido de titanio; goma Xantán, Citrato de sodio; benzoato de sodio; ácido cítrico ; aroma natural de naranja.

El titular de la autorización de comercialización de VFEND es:  
Pfizer Limited, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.

El responsable de la fabricación es:  
Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francia

## **1. QUÉ ES VFEND Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

VFEND se presenta en forma de polvo blanco a blanquecino para suspensión oral que, una vez reconstituido con agua, da lugar a una suspensión de blanca a blanquecina con sabor a naranja.

VFEND pertenece a un grupo de medicamentos denominados antifúngicos triazólicos. Estos medicamentos se utilizan para el tratamiento de una gran variedad de infecciones de hongos. VFEND actúa eliminando o inhibiendo el crecimiento de los hongos que originan infecciones.

### ¿Qué infecciones de hongos se tratan con VFEND?

VFEND se utiliza para tratar infecciones fúngicas graves originadas por *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* y *Candida*.

La información de este prospecto corresponde sólo para VFEND polvo para suspensión oral. Para más información sobre VFEND 50 mg y 200 mg comprimidos o VFEND polvo para solución para perfusión, ver el prospecto de estos productos.

### **VFEND ha sido prescrito para usted. No permita que nadie más lo tome.**

Este producto debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica. VFEND se utiliza principalmente en pacientes gravemente enfermos.

## **2. ANTES DE TOMAR VFEND**

**No tome VFEND:**

- Si es alérgico a voriconazol o a cualquiera de los demás componentes de VFEND.

Es muy importante que comunique al médico o farmacéutico si está usted tomando o ha tomado cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden afectar al modo en que actúa VFEND, o bien VFEND puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos.

En el apartado “Toma de otros medicamentos con VFEND” se muestra una lista de los medicamentos que pueden afectar a VFEND. No obstante, durante el tratamiento con VFEND usted no debe tomar los medicamentos listados a continuación:

- Terfenadina (utilizado para la alergia)
- Astemizol (utilizado para la alergia)
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos)
- Pimozida (utilizado para trastornos mentales)
- Quinidina (utilizado para arritmias cardíacas)
- Rifampicina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Carbamazepina (utilizado para las convulsiones)
- Fenobarbital (utilizado para el insomnio grave y las convulsiones)
- Alcaloides ergotamínicos (p.ej.: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para las migrañas)
- Sirolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) (algunas dosis de efavirenz se pueden tomar al mismo tiempo que VFEND, pero primero debe consultarlo con su médico).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día.

**Tenga especial cuidado con VFEND:**

- Si sabe que padece una anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada, “prolongación del intervalo QT”.

**Antes de ser tratado con VFEND, comunique a su médico si:**

- Ha tenido usted una reacción alérgica con otros azoles.
- Padece o ha padecido una enfermedad hepática. Si padece usted una enfermedad hepática, el médico puede prescribirle una dosis menor de VFEND. Su médico, además, deberá controlar su función hepática mediante análisis de sangre mientras Ud. está siendo tratado con VFEND.
- Ya está siendo tratado con fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia). Durante el tratamiento con VFEND debe ser controlada la concentración plasmática de fenitoína y la dosis puede necesitar ajustes.
- Ya está siendo tratado con rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis). El recuento de células sanguíneas y los efectos secundarios de rifabutina deberán ser controlados.

**Mientras recibe VFEND:**

- Comunique a su médico inmediatamente si presenta erupción de la piel grave o ampollas.
- Evite la exposición a la luz solar mientras esté recibiendo VFEND ya que puede presentar una mayor sensibilidad de la piel a los rayos UV del sol.
- Su médico deberá controlar su función hepática y renal mediante análisis de sangre.

**Toma de VFEND con los alimentos y bebidas:**

VFEND suspensión debe tomarse al menos una hora antes o dos horas después de las comidas.

**Embarazo**

No debe tomarse VFEND durante el embarazo a menos que lo indique su médico. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces. Póngase en contacto inmediatamente con su médico si se queda embarazada mientras recibe tratamiento con VFEND.

### **Lactancia**

No debe tomarse VFEND durante la lactancia. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento mientras esté en período de lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas:**

VFEND puede producir visión borrosa o una sensibilidad molesta a la luz. En caso de que le ocurra, no conduzca ni maneje herramientas ni máquinas. Si le ocurre, comuníquese a su médico.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de VFEND:**

Cada ml de VFEND suspensión contiene 0.54 g de sacarosa. Este medicamento no es adecuado si tiene problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, deficiencia de sacarosa-isomaltasa o malabsorción de glucosa-galactosa. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

### **Uso de otros medicamentos con VFEND:**

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos, cuando se usan al mismo tiempo que VFEND, pueden afectar a la acción de VFEND o bien VFEND puede afectar a la acción de otros medicamentos. Comuníquese a su médico si está usando alguno de los medicamentos siguientes, ya que no debe tomar VFEND si ya está siendo tratado con alguno de estos medicamentos (véase también el apartado 2 “No tome VFEND”):

- Terfenadina (utilizado para la alergia)
- Astemizol (utilizado para la alergia)
- Carbamazepina (utilizado para las convulsiones)
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos)
- Pimozida (utilizado para trastornos mentales)
- Quinidina (utilizado para arritmias cardíacas)
- Rifampicina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Fenobarbital (utilizado para el insomnio grave y las convulsiones)
- Alcaloides ergotamínicos (p.ej.: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para la migraña)
- Sirolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) (algunas dosis de efavirenz se pueden tomar al mismo tiempo que VFEND, pero primero debe consultarlo con su médico).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día.

Comuníquese a su médico si está tomando los siguientes medicamentos, ya que el tratamiento simultáneo con VFEND debería evitarse si es posible:

- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) a dosis de 100 mg dos veces al día

Comuníquese a su médico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes, ya que debe evitarse en la medida de lo posible el tratamiento al mismo tiempo con VFEND, y se puede necesitar un ajuste de la dosis de voriconazol:

- Rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia)

Comuníquese a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, ya que puede necesitar que se ajuste la dosis o un control para comprobar que siguen produciendo el efecto deseado.

- Warfarina y otros anticoagulantes (p.ej.: fenprocumon, acenocumarol; utilizados para disminuir la coagulación de la sangre)
- Ciclosporina (utilizado en pacientes trasplantados)

- Tacrolimus (utilizado en pacientes trasplantados)
- Sulfonilureas (utilizados para la diabetes)
- Estatinas (utilizados para reducir los niveles de colesterol)
- Benzodiazepinas (utilizados para el insomnio grave y el estrés)
- Omeprazol (utilizado para el tratamiento de úlceras)
- Anticonceptivos orales
- Alcaloides de la vinca (utilizados contra el cáncer)
- Indinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH (utilizados para tratar la infección por VIH)
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (utilizados para tratar la infección por VIH)
- Metadona (utilizada para tratar la adicción a la heroína)

### 3. CÓMO TOMAR VFEND

VFEND debe administrarse exactamente tal como le indique su médico. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.

El médico determinará la dosis dependiendo de su peso y del tipo de infección que tenga.

- La dosis habitual en adultos (incluyendo pacientes ancianos) es la siguiente:

	<b>Suspensión Oral</b>	
	<u>Pacientes con peso igual o superior a 40kg</u>	<u>Pacientes con peso inferior a 40kg</u>
<b><u>Dosis durante las primeras 24 horas</u></b> (dosis de carga)	400 mg (10 ml) cada 12 horas durante las primeras 24 horas	200 mg (5 ml) cada 12 horas durante las primeras 24 horas
<b><u>Dosis tras las primeras 24 horas</u></b> (dosis de mantenimiento)	200 mg (5 ml) dos veces al día	100 mg (2.5 ml) dos veces al día

- La dosis habitual en niños desde 2 hasta menos de 12 años es 200 mg dos veces al día.

VFEND no se debe administrar a niños menores de 2 años de edad.

- Los adolescentes (12 a 16 años de edad) deberán recibir la misma dosis que los adultos.

Tome la suspensión al menos una hora antes o dos horas después de la comida.

Continúe tomando VFEND hasta que el médico le indique que lo deje. No suspenda el tratamiento antes de tiempo, porque puede que la infección no esté curada. Los pacientes con el sistema inmunológico deprimido o con infecciones difíciles pueden precisar un tratamiento de larga duración para evitar que vuelva a aparecer la infección.

VFEND suspensión no debe mezclarse con ninguna otra medicación. La suspensión no debe diluirse más ni con agua ni con otros líquidos.

#### **Si Vd. toma más VFEND del que debiera:**

Si toma más suspensión de la que le han prescrito (o si otra persona toma su suspensión), debe solicitar asistencia médica o acudir al servicio de urgencias hospitalario más cercano. Lleve su frasco de suspensión de VFEND.

### **Si olvidó tomar VFEND:**

Es importante tomar la suspensión de VFEND de forma regular a la misma hora del día. Si olvida tomar una dosis, tome la siguiente cuando le toque. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento con VFEND:**

Se ha demostrado que la toma de todas las dosis a las horas adecuadas puede incrementar la eficacia de este medicamento. Por lo tanto, a menos que el médico le indique que deje el tratamiento, es importante seguir tomando VFEND correctamente como se ha indicado anteriormente.

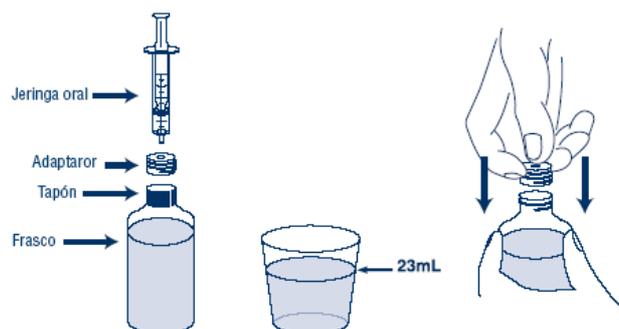
Cuando el médico suspenda el tratamiento con VFEND, usted no debe presentar ningún efecto. No obstante, si está tomando medicamentos conteniendo ciclosporina o tacrolimus debe comunicárselo a su médico, puesto que la dosis debe ajustarse.

### **Instrucciones para preparar la suspensión:**

*Se recomienda que su farmacéutico prepare la suspensión de VFEND antes de dársela.*

*VFEND suspensión está reconstituida si tiene forma líquida. Si parece un polvo seco, debe reconstituirse la suspensión oral siguiendo las instrucciones que se detallan a continuación:*

1. Dar una palmadita al frasco para desprender el polvo.
2. Quitar el tapón.
3. Medir 23 ml de agua llenando el vasito de medida (incluido en la caja) hasta la parte superior de la línea marcada y a continuación añadir el agua medida al frasco. Medir otros 23 ml de agua utilizando el vasito de medida y añadirlos al frasco. Siempre deberá añadir un total de 46 ml (2x23 mL) de agua independientemente de la dosis que está tomando.
4. Poner el tapón y agitar la botella vigorosamente durante 1 minuto aproximadamente.
5. Quitar el tapón. Introducir a presión el adaptador en el cuello del frasco (tal y como se muestra en el dibujo de abajo). El adaptador se suministra para poder llenar la jeringa oral con el medicamento desde el frasco. Colocar el tapón en el frasco.
6. Anotar la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida en la etiqueta del frasco (el periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 14 días). Cualquier resto de suspensión que sobre debe tirarse después de esta fecha.

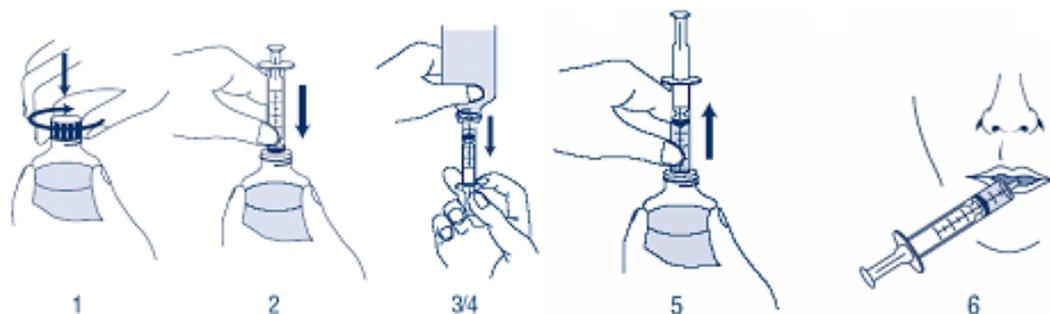


### **Instrucciones de uso:**

*Su farmacéutico debería explicarle cómo medir el medicamento utilizando la jeringa oral multi-dosis que se incluye en la caja. Por favor, lea las siguientes instrucciones antes de utilizar VFEND suspensión.*

1. Agitar el frasco cerrado con la suspensión reconstituida durante aproximadamente 10 segundos antes de su uso.
2. Con el frasco boca arriba, colocado sobre una superficie plana, insertar el extremo de la jeringa oral en el adaptador.
3. Manteniendo la jeringa en su sitio, ponga el frasco boca abajo. Tire lentamente del émbolo de la jeringa oral hasta la marca graduada que corresponde con su dosis. Para medir la dosis de forma exacta, el borde superior del anillo negro debe estar alineado con la marca graduada de la jeringa oral.

4. Si se ven burbujas grandes, presione lentamente el émbolo de la jeringa oral. Con esta operación hará que el medicamento pase de nuevo al frasco. Repetir de nuevo el paso 3.
5. Ponga el frasco boca arriba con la jeringa oral en su sitio. Quite la jeringa oral del frasco.
6. Colocar el extremo de la jeringa en la boca. Apunte la jeringa hacia la parte interior de la mejilla. Presione LENTAMENTE el émbolo de la jeringa oral. No expulsar el medicamento rápidamente. Si va a administrar el medicamento a un niño, asegúrese de que el niño está sentado, o está sujeto, en posición vertical antes de darle el medicamento.
7. Ponga el tapón en el frasco, dejando el adaptador en su sitio. Lave la jeringa oral siguiendo las instrucciones que aparecen a continuación.



#### **Limpieza y conservación de la jeringa**

1. Debe lavarse la jeringa después de cada uso. Saque el émbolo de la jeringa y lave las dos partes con agua templada jabonosa. A continuación aclarar con agua.
2. Seque las dos partes. Ponga el émbolo en la jeringa. Guárdela en un lugar limpio y seguro junto con el medicamento.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, VFEND puede tener efectos adversos. Si aparece alguno, lo más probable es que sea leve y transitorio. No obstante, algunos pueden ser graves y precisar atención médica.

Los efectos adversos comunicados con más frecuencia (aquellos que en los ensayos clínicos ocurren en más de 1 de cada 10 pacientes) son alteraciones de la visión, alteración del gusto, fiebre, erupción de la piel, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, hinchazón de las extremidades y dolor de estómago.

Puesto que se ha observado que VFEND afecta al hígado y al riñón, su médico deberá controlar la función hepática y renal mediante análisis de sangre. Comunique a su médico si tiene dolor de estómago o si las heces presentan una consistencia distinta.

Otros efectos adversos comunicados son: cambios en la velocidad o en el ritmo cardíaco, cambios en la presión sanguínea, cambios en las células sanguíneas, cambios en la analítica sanguínea, mareos, picor, debilidad, dolor de espalda, dolor en el pecho, síntomas parecidos a una gripe, hinchazón facial, alucinaciones y otros síntomas nerviosos, hormigueo, tos, dificultad al respirar, pérdida de cabello, dolor e irritación de los ojos, dificultades auditivas, dolor en las articulaciones, alteración de la actividad cerebral, insomnio, convulsión.

Si cualquiera de estos efectos adversos persisten o son molestos, comuníquese a su médico.

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **5. CONSERVACIÓN DE VFEND**

Mantenga VFEND fuera del alcance y de la vista de los niños.

Polvo para suspensión oral: conservar a 2°C-8°C (en nevera) antes de su reconstitución.  
No utilizar después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta.

Para la suspensión, una vez reconstituida:

No conservar a temperatura superior a 30°C

No guardar en nevera ni congelar

Conservar en su envase original

Mantener el envase bien cerrado

Cualquier cantidad de suspensión que haya sobrado debe tirarse transcurridos 14 días después de su reconstitución.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

- Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico
- Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### **België /Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

### **Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)721 6101 9000

### **Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 42 00

### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

### **Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

### **Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800

### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

### **España**

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

### **France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 214 235 500

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +353 1800 633 363

**Ísland**

Vistor hf.,  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,  
Τηλ: +35722818087

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Tel: +371 70 35 775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL  
Filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Podružnica Ljubljana  
Tel: + 386/1/52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-5941 8500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 5505 2000

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1737 331111

**Este prospecto fue aprobado el**