

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voriconazol Hikma 200 mg polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 200 mg de voriconazol.

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

Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene 217,6 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión (polvo para perfusión).

Polvo compacto liofilizado blanco o blanquecino.

El pH de la solución reconstituida es de 4 a 7.

Osmolaridad: 500± 50 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Voriconazol es un medicamento antifúngico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de dos o más años de edad , para:

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

Tratamiento

Adultos

Voriconazol Hikma 200 mg polvo para solución para perfusión es sólo para uso intravenoso. Existen formas farmacéuticas orales de voriconazol de otros fabricantes.

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

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

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

* Existen formas farmacéuticas orales de otros fabricantes.

**Pacientes con una edad de 15 años o superior.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible en función de la respuesta clínica y micológica del paciente. En caso de tratamientos prolongados con voriconazol que superen los 180 días (6 meses) es necesario realizar una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 5.1).

Ajuste de la dosis (adultos)

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

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

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

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

Niños (de 2 a <12 años) y adolescentes jóvenes con bajo peso corporal (de 12 a 14 años y <50 kg)
Voriconazol debe dosificarse como en los niños ya que, en dichos adolescentes jóvenes, el metabolismo de voriconazol puede ser mas similar al de niños que al de adultos.

El régimen de dosis recomendado es el siguiente:

	Vía intravenosa	Vía oral *
Dosis de carga (primeras 24	9 mg/kg cada 12 horas	No se recomienda

horas)		
Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)	8 mg/kg dos veces al día	9 mg/kg dos veces al día (una dosis máxima de 350 mg dos veces al día)

* Existen formas farmacéuticas orales de otros fabricantes.

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

Se recomienda iniciar el tratamiento con el régimen intravenoso y solo debe considerarse el régimen oral tras una mejoría clínica significativa. Se debe tener en cuenta que una dosis intravenosa de 8 mg/kg de voriconazol proporcionará una exposición dos veces mayor que una dosis oral de 9 mg/kg.

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

Voriconazol debe dosificarse como en los adultos.

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

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

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

Profilaxis en adultos y niños

La profilaxis se debe iniciar el día del trasplante y puede durar hasta 100 días.

Debe ser lo más corta posible en función del riesgo de presentar infección fúngica invasiva (IFI) determinada por neutropenia o inmunosupresión. Únicamente puede prolongarse hasta 180 días tras el trasplante en caso de inmunosupresión persistente o enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (ver sección 5.1).

Dosis

El régimen posológico recomendado para la profilaxis es el mismo que para el tratamiento en los respectivos grupos de edad.

Consulte las tablas de tratamiento anteriores.

Duración de la profilaxis

No se han estudiado adecuadamente en los ensayos clínicos la seguridad y la eficacia del uso de voriconazol durante periodos superiores a 180 días.

El uso de voriconazol en la profilaxis durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 5.1).

Las siguientes instrucciones son aplicables tanto al tratamiento como a la profilaxis.

Ajuste de la dosis

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

Ajustes de la dosis en caso de administración concomitante

Se puede administrar de forma concomitante rifabutina o fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, ver secciones 4.4 y 4.5.

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), se produce acumulación del excipiente de la forma intravenosa, 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 (ver sección 5.2).

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

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

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de voriconazol en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Voriconazol Hikma precisa ser reconstituido y diluido (ver la sección 6.6) antes de la administración en perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de bolus.

4.3 Contraindicaciones

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

La administración concomitante con sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con Voriconazol Hikma, 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* (ver sección 4.5).

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

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

La administración concomitante con dosis altas de ritonavir (dosis de 400 mg y superiores, dos veces al día), ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis (ver sección 4.5, para dosis más bajas ver sección 4.4).

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

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

El uso concomitante con la hierba de San Juan o hipérico (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

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

Duración del tratamiento

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

Cardiovascular

Se ha asociado prolongación del intervalo QTc con voriconazol. Raramente se han comunicado casos de *torsades de pointes* en pacientes que recibían voriconazol y que presentaban factores de riesgo, tales como antecedentes de haber sido tratados con quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, 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 QTc adquirida o congénita
- Cardiomiopatía, en particular con insuficiencia cardíaca asociada
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas
- Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QTc. Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deben monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver sección 4.2). Se ha llevado a cabo un ensayo en voluntarios sanos, en el que se examinó el efecto sobre el intervalo QTc del tratamiento con voriconazol a dosis únicas hasta 4 veces la dosis diaria habitual. Ningún individuo experimentó un intervalo que excediese el umbral de 500 mseg, considerado como de potencial relevancia clínica (ver sección 5.1).

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

Toxicidad hepática

En los ensayos clínicos se han notificado casos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluso letalidad). Los casos de reacciones hepáticas tuvieron lugar principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes (predominantemente neoplasias hematológicas). Ha habido reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, en pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. La insuficiencia hepática generalmente era reversible tras la suspensión del tratamiento (ver sección 4.8).

Monitorización de la función hepática

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes que estén recibiendo voriconazol por si se produjera toxicidad hepática. El control clínico deberá incluir la evaluación analítica de la función hepática (en concreto de AST y ALT) al inicio del tratamiento con voriconazol y, al menos, una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento. La duración del tratamiento deberá ser lo más breve posible; no obstante, si basándose en la evaluación del balance beneficio-riesgo, el tratamiento se prolongase (ver sección 4.2), la frecuencia del control clínico puede reducirse a 1 vez al mes siempre que no se produzcan cambios en las pruebas de función hepática.

Si se produjera una elevación considerable en las pruebas de función hepática, deberá suspenderse el tratamiento con Voriconazol Hikma, a menos que la valoración médica del balance beneficio-riesgo del tratamiento para el paciente justifique la prolongación de su uso.

La monitorización de la función hepática se debe realizar tanto en adultos como en niños.

Reacciones adversas dermatológicas graves

- Fototoxicidad

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

- Carcinoma de células escamosas de la piel (CCE)

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel en pacientes, algunos de los cuales habían notificado reacciones fototóxicas previas. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe solicitar una consulta multidisciplinar, considerar la interrupción del tratamiento con VORICONAZOL HIKMA y el uso de agentes antifúngicos alternativos y remitir al paciente a un dermatólogo. Si se continúa el tratamiento con VORICONAZOL HIKMA, aún así, se debe realizar una evaluación dermatológica de manera sistemática y regular, para permitir la detección y manejo temprano de las lesiones precancerosas. Se debe interrumpir el tratamiento con VORICONAZOL HIKMA si se identifican lesiones cutáneas precancerosas o carcinoma de células escamosas (ver más abajo la sección Tratamiento a largo plazo).

- Reacciones cutáneas exfoliativas

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo como síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), que pueden ser potencialmente mortales o mortales con el uso de voriconazol. Si un paciente presenta una erupción cutánea, se debe controlar estrechamente e interrumpir el tratamiento con VORICONAZOL HIKMA si las lesiones progresan.

Tratamiento a largo plazo

La exposición prolongada (ya sea terapéutica o profiláctica) durante más de 180 días (6 meses) requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo y, por lo tanto, los médicos deben considerar la necesidad de limitar la exposición a VORICONAZOL HIKMA (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Se ha notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel (CCE) relacionados con el tratamiento con VORICONAZOL HIKMA a largo plazo.

En pacientes trasplantados, se han notificado casos de periostitis no infecciosa con niveles elevados de fluoruro y fosfatasa alcalina. Si un paciente desarrolla dolor óseo y existen hallazgos radiológicos compatibles con periostitis, la interrupción del tratamiento con VORICONAZOL HIKMA se debe considerar tras la consulta multidisciplinar.

Reacciones adversas visuales

Se han notificado casos de reacciones adversas visuales prolongados, incluida visión borrosa, neuritis óptica y papiledema (ver sección 4.8).

Reacciones adversas renales

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos en tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes tratados con voriconazol estén recibiendo al mismo tiempo otros medicamentos nefrotóxicos y tengan patologías concurrentes que puedan ocasionar insuficiencia renal (ver sección 4.8).

Monitorización de la función renal

Los pacientes deben ser monitorizados por si se produjese una insuficiencia renal, lo que debe incluir una evaluación analítica, especialmente de la creatinina sérica.

Monitorización de la función pancreática

Debe monitorizarse cuidadosamente la función pancreática durante el tratamiento con Voriconazol Hikma en los pacientes, especialmente niños, con factores de riesgo de pancreatitis aguda (por ejemplo, quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas [HSCT]). En estos casos, puede considerarse la monitorización de la amilasa sérica o de la lipasa.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños menores de dos años (ver también secciones 4.8 y 5.1). Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Se observó una mayor frecuencia del aumento de las enzimas hepáticas en la población pediátrica (ver sección 4.8). Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso.

- Reacciones adversas dermatológicas graves (incluyendo CCE).

La frecuencia de las reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Se ha notificado una evolución hacia el CCE, por lo que la adopción de medidas rigurosas en relación con la fotoprotección está justificada en esta población de pacientes. En los niños que presenten lesiones de fotoenvejecimiento, como lentigos y efélides, se recomienda evitar el sol y realizar un seguimiento dermatológico, incluso tras la suspensión del tratamiento.

Profilaxis

En caso de aparición de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (hepatotoxicidad, reacciones cutáneas graves, como fototoxicidad y CCE, trastornos visuales graves o prolongados y periostitis), se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol y el empleo de fármacos antifúngicos alternativos.

Fenitoína (sustrato del CYP2C9 y potente inductor del CYP450)

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

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

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

Rifabutina (inductor potente del CYP450)

Se recomienda monitorizar cuidadosamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de la rifabutina (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutina de forma concomitante con voriconazol. Debe evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio sea superior al riesgo (ver sección 4.5).

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

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

Everolimus (sustrato del CYP3A4, sustrato de la gp-P)

No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus, ya que se espera que voriconazol incremente significativamente los niveles de everolimus. Actualmente no hay datos suficientes para realizar recomendaciones de dosis en esta situación (ver sección 4.5).

Metadona (sustrato del CYP3A4)

Se recomienda una monitorización frecuente de las reacciones adversas y de la toxicidad relacionadas con metadona, incluyendo la prolongación del QTc, cuando se administra concomitantemente con voriconazol, puesto que se incrementan los niveles de metadona tras la coadministración de voriconazol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de metadona (ver sección 4.5).

Opiáceos de acción corta (sustratos del CYP3A4)

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

Opiáceos de acción prolongada (sustratos del CYP3A4)

Debería considerarse una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan a través del CYP3A4 (por ejemplo, hidrocodona) cuando se administran concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesaria una monitorización frecuente de las reacciones adversas asociadas a opiáceos (ver sección 4.5).

Fluconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)

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

Contenido en sodio

Este medicamento contiene 217,6 mg de sodio por vial equivalente a 10,9% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Voriconazol es metabolizado por, e inhibe, las enzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden incrementar o reducir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y voriconazol tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustancias que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

A menos que se indique otra cosa, los estudios de interacción han sido realizados en adultos varones sanos utilizando dosis múltiples hasta alcanzar el estado estacionario, con 200 mg de voriconazol por vía oral dos veces al día (BID). Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Voriconazol debe administrarse con precaución en pacientes con medicación concomitante que se sabe que prolonga el intervalo QTc. Cuando además existe la posibilidad de que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (ciertos antihistamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida), está contraindicada la administración concomitante (ver a continuación y la sección 4.3).

Tabla de interacciones

En la siguiente tabla se enumeran las interacciones entre voriconazol y otros medicamentos (“QD” significa una vez al día, “BID” dos veces al día como, “TID” tres veces al día y “ND” no determinado). La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la tasa media geométrica, estando dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del rango del 80-125%. El asterisco (*) indica una interacción bidireccional. AUC_τ, AUC_t and AUC_{0-∞} representa el área bajo la curva sobre un intervalo de dosis, desde tiempo cero hasta el tiempo con medida detectable, y de tiempo cero hasta el infinito, respectivamente.

Las interacciones se presentan en la tabla en el siguiente orden: contraindicaciones, aquellas que requieren ajuste de dosis y monitorización clínica y/o biológica cuidadosa, y finalmente aquellas que no representan interacciones farmacocinéticas significativas pero que pueden ser de interés clínico en este campo terapéutico

Medicamento [Mecanismo de interacción]	Interacción cambios en la media Geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina y terfenadina [<i>sustratos del CYP3A4</i>]	Aunque no se ha estudiado, el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede producir prolongación del intervalo QTc y casos raros de torsades de pointes.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Carbamazepina y barbitúricos de	Aunque no se ha estudiado, es	Contraindicado (ver sección 4.3)

acción prolongada (p.ej. fenobarbital, mefobarbital) [inductores potentes del CYP450]	probable que carbamazepina y los barbitúricos de acción prolongada reduzcan de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol.	
Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) [inductor del CYP450 ; inhibidor y sustrato del CYP3A4] Efavirenz (400 mg QD administrado concomitantemente con voriconazol 200 mg BID Efavirenz 300 mg QD, administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID	C_{max} efavirenz ↑ 38% AUC _τ efavirenz ↑ 44% C_{max} voriconazol ↓ 61% AUC _τ voriconazol ↓ 77% Comparado con efavirenz 600 mg QD, C_{max} efavirenz ↔ AUC _τ efavirenz ↑ 17% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑ 23% AUC _τ voriconazol ↓ 7%	El uso de dosis estándar de voriconazol con efavirenz, dosis de 400 mg QD o superiores, está contraindicado (ver sección 4.3). Voriconazol puede ser administrado concomitantemente con efavirenz si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 400 mg BID y la dosis de efavirenz se reduce a 300 mg QD. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, debe restablecerse la dosis inicial de efavirenz (ver sección 4.2 y 4.4).
Alcaloides ergotamínicos (p.ej. ergotamina y dihidroergotamina) [sustratos del CYP3A4]	Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergotamínicos y produzca ergotismo.	Contraindicado (ver sección 4.3)
Rifabutin [inductor potente del CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (administrado concomitantemente con 350 mg de voriconazol BID)* 300 mg QD (administrado concomitantemente con 400 mg de voriconazol BID)*	C_{max} voriconazol ↓ 69% AUC _τ voriconazol ↓ 78% Comparado con 200 mg BID de voriconazol, C_{max} voriconazol ↓ 4% AUC _τ voriconazol ↓ 32% C_{max} rifabutin ↑ 195% AUC _τ rifabutin ↑ 331% Comparado con 200 mg de voriconazol BID, C_{max} voriconazol ↑ 104% AUC _τ voriconazol ↑ 87%	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y rifabutin, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se debe incrementar la dosis de mantenimiento de voriconazol a 5 mg/kg BID por vía intravenosa, o de 200 a 350 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver sección 4.2). Se recomienda monitorizar estrechamente el recuento total de células sanguíneas y las reacciones adversas de rifabutin (p.ej. uveítis) cuando se administra rifabutin concomitantemente con voriconazol.
Rifampicina (600 mg QD)	C_{max} voriconazol ↓ 93%	Contraindicado (ver sección 4.3)

<i>[inductor potente del CYP450]</i>	AUC _τ voriconazol ↓ 96%	
<p>Ritonavir (inhibidor de la proteasa) <i>[inductor potente del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4]</i></p> <p>Dosis alta (400 mg BID)</p> <p>Dosis baja (100 mg BID)*</p>	<p>C_{max} y AUC_τ ritonavir ↔</p> <p>C_{max} voriconazol ↓ 66%</p> <p>AUC_τ voriconazol ↓ 82%</p> <p>C_{max} ritonavir ↓ 25%</p> <p>AUC_τritonavir ↓ 13%</p> <p>C_{max} voriconazol ↓ 24%</p> <p>AUC_τ voriconazol ↓ 39%</p>	<p>La administración concomitante de voriconazol con dosis altas de ritonavir (400 mg y mayores BID) está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol con dosis bajas de ritonavir (100 mg BID), a menos que el balance beneficio/riesgo para el paciente justifique la utilización de voriconazol.</p>
<p>Hierba de San Juan <i>[inductor del CYP450; inductor de gp-P]</i></p> <p>300 mg TID (administrado concomitantemente con una dosis única de 400 mg de voriconazol)</p>	<p>En un estudio independiente publicado,</p> <p>AUC_{0-∞} voriconazol ↓ 59%</p>	<p>Contraindicado (ver sección 4.3)</p>
<p>Everolimus <i>[sustrato del CYP3A4, sustrato de gp-P]</i></p>	<p>Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente significativamente las concentraciones plasmáticas de everolimus.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de voriconazol con everolimus debido a que se espera que voriconazol incremente significativamente las concentraciones de everolimus (ver sección 4.4).</p>
<p>Fluconazol (200 mg QD) <i>[inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4]</i></p>	<p>C_{max} voriconazol ↑ 57%</p> <p>AUC_τ voriconazol ↑ 79%</p> <p>C_{max} fluconazol ND</p> <p>AUC_τ fluconazol ND</p>	<p>No se ha establecido qué reducción de dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol podría eliminar este efecto. Se recomienda monitorizar las reacciones adversas asociadas a voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol.</p>
<p>Fenitoína <i>[sustrato del CYP2C9 e inductor potente del CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p>	<p>C_{max} voriconazol ↓ 49%</p> <p>AUC_τ voriconazol ↓ 69%</p>	<p>Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y fenitoína, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles plasmáticos de fenitoína.</p>

<p>300 mg QD (administrado concomitantemente con voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>C_{max} fenitoína ↑67% AUC_{τ} fenitoína ↑ 81% Comparado a voriconazol 200 mg BID, C_{max} voriconazol ↑34% AUC_{τ} voriconazol ↑ 39%</p>	<p>Fenitoína puede administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg IV BID, o de 200 mg a 400 mg BID por vía oral (100 mg a 200 mg BID por vía oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg) (ver sección 4.2).</p>
<p>Anticoagulantes Warfarina (dosis única de 30 mg, administrada concomitantemente con 300 mg BID de voriconazol) [sustrato del CYP2C9] Otras cumarinas orales (p.ej., fenprocumon, acenocumarol) [sustratos del CYP2C9 y CYP3A4]</p>	<p>El incremento máximo del tiempo de protrombina fue aproximadamente del orden de dos veces. Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las cumarinas pudiendo provocar un incremento del tiempo de protrombina.</p>	<p>Se recomienda monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de anticoagulación, y se debe ajustar la dosis del anticoagulante convenientemente.</p>
<p>Benzodiazepinas (p.ej. midazolam, triazolam, alprazolam) [sustratos del CYP3A4]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas que se metabolizan por el CYP3A4 causando un efecto sedante prolongado.</p>	<p>Se debe considerar la reducción de la dosis de las benzodiazepinas.</p>
<p>Inmunosupresores [sustratos del CYP3A4] Sirolimus (dosis única de 2 mg) Ciclosporinas (en receptores de trasplante renal estables en tratamiento crónico con ciclosporina) Tacrolimus (0,1 mg/kg en</p>	<p>En un estudio independiente publicado, C_{max} sirolimus ↑ 6,6 veces $AUC_{0-\infty}$ sirolimus ↑ 11 veces C_{max} ciclosporina ↑ 13% AUC_{τ} ciclosporina ↑ 70% C_{max} de tacrolimus ↑117% AUC_{τ} de tacrolimus ↑221%</p>	<p>La administración concomitante de voriconazol con sirolimus está contraindicada (ver sección 4.3) Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con ciclosporina se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina. Se han asociado niveles elevados de ciclosporina con nefrotoxicidad. <u>Cuando se suspende voriconazol se deben monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario.</u> Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en</p>

dosis única)		tratamiento con tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus. Se han asociado niveles altos de tacrolimus con nefrotoxicidad. <u>Cuando se suspende el tratamiento con voriconazol, se deben monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus e incrementar la dosis tanto como sea necesario.</u>
Opiáceos de acción prolongada [sustratos del CYP3A4] Oxicodona (dosis única de 10 mg)	En un estudio independiente, C_{max} oxicodona ↑ 1,7 veces $AUC_{0-\infty}$ oxicodona ↑ 3,6 veces	Se debe considerar una reducción de la dosis de oxicodona y de otros opiáceos de acción prolongada que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. hidrocodona). Puede ser necesario monitorizar frecuentemente las reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
Metadona (32-100 mg QD) [sustrato del CYP3A4]	C_{max} R-metadona (activa) ↑ 31% AUC_{τ} R-metadona (activa) ↑ 47% C_{max} S-metadona ↑ 65% AUC_{τ} S-metadona ↑ 103%	Se recomienda monitorizar frecuentemente las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con metadona, incluida la prolongación del intervalo QTc. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.
Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) [sustratos del CYP2C9] Ibuprofeno (dosis única de 400 mg) Diclofenaco (dosis única de 50 mg)	C_{max} S-Ibuprofeno ↑ 20% $AUC_{0-\infty}$ S-Ibuprofeno ↑ 100% C_{max} diclofenaco ↑ 114% $AUC_{0-\infty}$ diclofenaco ↑ 78%	Se recomienda monitorizar las reacciones adversas y toxicidad relacionadas con los AINEs. Puede ser necesario reducir la dosis de los AINEs.
Omeprazol (40 mg QD)* [Inhibidor del CYP2C19; sustrato del CYP2C19 y CYP3A4]	C_{max} omeprazol ↑ 116% AUC_{τ} omeprazol ↑ 280% C_{max} voriconazol ↑ 15% AUC_{τ} voriconazol ↑ 41% Otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 también podrían ser inhibidos por voriconazol y producir concentraciones plasmáticas incrementadas de estos medicamentos.	No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol. Cuando se inicia voriconazol en pacientes que ya están en tratamiento con dosis de 40 mg o mayores de omeprazol, se recomienda reducir la dosis de omeprazol a la mitad.

<p>Anticonceptivos orales* [sustrato del CYP3A4; inhibidor del CYP2C19] Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)</p>	<p>C_{max} etinilestradiol ↑ 36% AUC$_{\tau}$ etinilestradiol ↑ 61% C_{max} noretisterona ↑ 15% AUC$_{\tau}$ noretisterona ↑ 53% C_{max} voriconazol ↑ 14% AUC$_{\tau}$ voriconazol ↑ 46%</p>	<p>Se recomienda monitorizar las reacciones adversas relacionadas con los anticonceptivos orales, además de los de voriconazol.</p>
<p>Opiáceos de acción corta [sustratos del CYP3A4] Alfentanilo (dosis única de 20 µg/kg, con naloxona de forma concomitante) Fentanilo (dosis única de 5 µg/kg)</p>	<p>En un estudio independiente publicado, AUC$_{0-\infty}$ alfentanilo ↑ 6 veces En un estudio independiente publicado, AUC$_{0-\infty}$ fentanilo ↑ 1,34 veces</p>	<p>Se debe considerar una reducción de la dosis de alfentanilo, de fentanilo y de otros opiáceos de acción corta de estructura similar al fentanilo y que se metabolizan por el CYP3A4 (p.ej. sufentail). Se recomienda monitorizar frecuentemente en busca de síntomas de depresión respiratoria y de otras reacciones adversas asociadas a los opiáceos.</p>
<p>Estatinas (p.ej. lovastatina) [sustratos del CYP3A4]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las estatinas que son metabolizadas por el CYP3A4, pudiendo producir rabdomiolisis.</p>	<p>Se debe considerar reducir la dosis de las estatinas.</p>
<p>Sulfonilureas (p.ej. tolbutamida, glipizida, gliburida) [sustratos del CYP2C9]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas y causar hipoglucemia.</p>	<p>Se recomienda monitorizar estrechamente la glucemia. Se debe considerar reducir la dosis de las sulfonilureas.</p>
<p>Alcaloides de la Vinca (p.ej., vincristina y vinblastina) [sustratos del CYP3A4]</p>	<p>Aunque no se ha estudiado, es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca y causar neurotoxicidad.</p>	<p>Se debe considerar reducir la dosis de los alcaloides de la vinca.</p>
<p>Otros Inhibidores de la Proteasa del VIH (p.ej., saquinavir, amprenavir y nelfinavir)* [sustratos e inhibidores del CYP3A4]</p>	<p>No se ha estudiado clínicamente. En estudios <i>in vitro</i> se ha observado que voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH, y el metabolismo de voriconazol puede también inhibirse por los inhibidores de la proteasa del VIH.</p>	<p>Monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.</p>
<p>Otros Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINNs) (p.ej., delavirdina, nevirapina)* [sustratos del CYP3A4,</p>	<p>No se ha estudiado clínicamente. En estudios <i>in vitro</i> se ha observado que el metabolismo de voriconazol puede ser inhibido por ITINN y que voriconazol puede</p>	<p>Monitorizar cuidadosamente la aparición de toxicidad farmacológica y/o falta de eficacia, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis.</p>

<i>inhibidores o inductores del CYP450]</i>	inhibir el metabolismo de los ITINNs. Los hallazgos del efecto de efavirenz sobre voriconazol sugieren que el metabolismo de voriconazol puede ser inducido por un ITINN.	
Cimetidina (400 mg BID) <i>[inhibidor no específico del CYP450 y aumenta el pH gástrico]</i>	C_{max} voriconazol ↑ 18% AUC_{τ} voriconazol ↑ 23%	No se precisa ajuste de dosis.
Digoxina (0,25 mg QD) <i>[sustrato de gp-P]</i>	C_{max} digoxina ↔ AUC_{τ} digoxina ↔	No se precisa ajuste de dosis
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibidor y sustrato del CYP3A4]</i>	C_{max} indinavir ↔ AUC_{τ} indinavir ↔ C_{max} voriconazol ↔ AUC_{τ} voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) <i>[inhibidor del CYP3A4]</i> Azitromicina (500 mg QD)	C_{max} y AUC_{τ} voriconazol ↔ C_{max} y AUC_{τ} voriconazol ↔ Se desconoce el efecto de voriconazol sobre eritromicina o azitromicina.	No se precisa ajuste de dosis
Ácido micofenólico (dosis única de 1 g) <i>[sustrato de UDP-glucuronil transferasa]</i>	C_{max} ácido micofenólico ↔ AUC_{τ} ácido micofenólico ↔	No se precisa ajuste de dosis
Prednisolona (dosis única de 60 mg) <i>[sustrato CYP3A4]</i>	C_{max} prednisolona ↑ 11% $AUC_{0-\infty}$ prednisolona ↑ 34%	No se precisa ajuste de dosis
Ranitidina (150 mg BID) <i>[incrementa el pH gástrico]</i>	C_{max} y AUC_{τ} voriconazol ↔	No se precisa ajuste de dosis

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre la utilización de voriconazol en mujeres embarazadas.

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

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

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Voriconazol Hikma sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Puede producir cambios transitorios y reversibles de la visión, incluyendo visión borrosa, percepción visual alterada/aumentada y/o fotofobia. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinaria mientras presenten estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se basa en una base de datos de seguridad compuesta por más de 2000 sujetos (de ellos, 1.603 pacientes adultos en ensayos clínicos terapéuticos) y otros 270 adultos en ensayos clínicos de profilaxis. Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por el VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron alteración visual, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico, prueba anormal de función hepática, dificultad respiratoria y dolor abdominal.

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

Tabla de reacciones adversas

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

Las categorías de frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); No conocidas (no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas notificadas en sujetos tratados con voriconazol

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		sinusitis	colitis pseudomembranosa		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)					carcinoma de células escamosas*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		agranulocitosis ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia	insuficiencia de médula ósea, linfadenopatía, eosinofilia	coagulación intravascular diseminada	
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	reacción anafilactoide	
Trastornos endocrinos			insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo	hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema periférico	hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia			
Trastornos psiquiátricos		depresión, alucinación, ansiedad, insomnio, agitación, estado confusional			
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	convulsión, síncope, temblor, hipertonía ³ , parestesia, somnolencia, mareo	edema en el cerebro, encefalopatía ⁴ , trastorno extrapiramidal ⁵ , neuropatía periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	encefalopatía hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Trastornos oculares	alteración visual ⁶	hemorragia retiniana	trastorno del nervio óptico ⁷ , papiledema ⁸ , crisis oclógica, diplopía, escleritis, blefaritis	atrofia óptica, opacidad corneal	
Trastornos del oído y del laberinto			hipoacusia, vértigo, acúfenos		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos cardiacos		arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, taquicardia supraventricular	torsades de pointes, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama, ritmo nodal	
Trastornos vasculares		hipotensión, flebitis	tromboflebitis, linfangitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	dificultad respiratoria ⁹	síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, edema pulmonar,			
Trastornos gastrointestinales	diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas	queilitis, dispepsia, estreñimiento, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, lengua hinchada, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Trastornos hepatobiliares	prueba anormal de función hepática	ictericia, ictericia colestática, hepatitis ¹⁰	insuficiencia hepática, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción cutánea	dermatitis exfoliativa, alopecia, erupción maculopapular, prurito, eritema	síndrome de Stevens-Johnson, fototoxicidad, purpura, urticaria, dermatitis alérgica, erupción papular, erupción macular, eczema	Necrolisis epidérmica tóxica, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, queratosis actínica*, pseudoporfiria eritema multiforme, psoriasis, erupción medicamentosa	lupus eritematoso cutáneo, efélides*, lentigo**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda	artritis		periostitis*
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal aguda, hematuria	necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia	dolor torácico, edema de cara ¹¹ , astenia, escalofrío	reacción en el lugar de perfusión, enfermedad de tipo gripal		
Exploraciones complementarias		creatinina elevada en sangre	urea elevada en sangre, colesterol elevado en sangre		

* RA identificada después de comercialización

¹ Incluye neutropenia febril y neutropenia.

² Incluye púrpura trombocitopénica inmune.

³ Incluye rigidez de nuca y tetania.

⁴ Incluye encefalopatía hipoxico-isquémica y encefalopatía metabólica.

⁵ Incluye acatisia y parkinsonismo.

⁶ Ver el párrafo «Alteraciones visuales» de la sección 4.8.

⁷ Se ha notificado neuritis óptica prolongada tras la comercialización. Ver sección 4.4.

⁸ Ver sección 4.4.

⁹ Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

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

¹¹ Incluye edema periorbital, edema de labio y edema de la boca.

Descripción de algunas reacciones adversas

Alteraciones visuales

En los ensayos clínicos fueron muy frecuentes las alteraciones visuales (como visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, ceguera para los colores, cianopsia, trastorno del ojo, halo visual, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual disminuida, claridad visual, defecto del campo visual, células flotantes en el vítreo y xantopsia) con voriconazol. Estas alteraciones visuales fueron transitorias y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en 60 minutos y no se han observado efectos visuales clínicamente significativos a largo plazo. Hubo evidencias de atenuación con la administración repetida de voriconazol. Las alteraciones visuales fueron generalmente leves, raramente obligaron al abandono del tratamiento y no se asociaron con secuelas a largo plazo. Las alteraciones visuales pueden asociarse a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis.

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

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

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol en ensayos clínicos, si bien estos pacientes padecían enfermedades subyacentes graves y recibían múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada. Algunos pacientes han presentado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) durante el tratamiento con voriconazol, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (poco frecuente), necrosis tóxica epidérmica (TEN) (rara) reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (rara) y eritema multiforme (rara) (ver sección 4.4).

Si un paciente desarrolla una erupción cutánea, debe ser monitorizado cuidadosamente y suspenderse el tratamiento con Voriconazol Hikma si las lesiones progresan. Se han registrado reacciones de fotosensibilidad, como efélides, lentigo y queratosis actínica, especialmente durante tratamientos prolongados (ver sección 4.4).

Ha habido notificaciones de carcinoma de células escamosas en la piel en pacientes tratados con VORICONAZOL HIKMA durante largos períodos de tiempo; no se ha establecido el mecanismo (ver sección 4.4).

Pruebas de función hepática

En el programa clínico de voriconazol, la incidencia global del aumento de las transaminasas $> 3 \times$ LSN (que no constituían necesariamente un acontecimiento adverso) fue del 18,0% (319/1.768) en los adultos y del 25,8% (73/283) en los sujetos pediátricos que recibieron voriconazol para los usos terapéutico y profiláctico agrupados. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. En la mayoría de los casos se resolvieron durante el tratamiento con o sin ajuste de dosis, siendo necesaria, en algunos casos, la suspensión del tratamiento.

En pacientes con otros trastornos subyacentes graves se ha asociado voriconazol a casos de toxicidad hepática grave, incluyendo ictericia, hepatitis y fallo hepático letales (ver sección 4.4).

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

Profilaxis

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

Población pediátrica

Se ha investigado la seguridad de voriconazol en 288 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad (169) y de 12 a <18 años de edad (119) que recibieron voriconazol para uso profiláctico (183) y uso terapéutico (105) en ensayos clínicos. La seguridad de voriconazol también se evaluó en otros 158 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad en programas de uso compasivo. En general, el perfil de seguridad de voriconazol en la población pediátrica fue similar al de los adultos. No obstante, se observó una mayor tendencia de aumentos en la frecuencia de las enzimas hepáticas, notificadas en ensayos clínicos en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos (14,2% de transaminasas elevadas en los pacientes pediátricos frente al 5,3% en los adultos). Los datos de la experiencia pos-comercialización sugieren que podría haber una mayor incidencia de reacciones cutáneas (especialmente eritema) en la población pediátrica en comparación con los adultos. En 22 pacientes de menos de 2 años de edad que recibieron voriconazol bajo

uso compasivo, se notificaron las siguientes reacciones adversas (para las que no se excluye una posible relación con voriconazol): reacción de fotosensibilidad (1), arritmia (1), pancreatitis (1), niveles aumentados de bilirrubina en sangre (1), elevación de enzimas hepáticas (1), erupción cutánea (1) y papiledema (1). Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Voriconazol es un agente antifúngico triazólico. El mecanismo de acción principal del voriconazol es la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediado por el citocromo P-450 fúngico, que constituye un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroides se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de voriconazol. Voriconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que para los sistemas enzimáticos del citocromo P-450 de varios mamíferos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de los datos de los ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y las alteraciones tanto de las pruebas de función hepática como de la visión. No se han estudiado los ajustes de dosis en los ensayos de profilaxis.

Eficacia clínica y seguridad

Voriconazol muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una

actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes.

Se ha demostrado eficacia clínica (definida como respuesta completa o parcial) 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 (a menudo, con respuesta 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. e *Histoplasma capsulatum*, siendo inhibidas la mayoría de las cepas por concentraciones de voriconazol entre 0,05 y 2 µg/ml.

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

Puntos de corte

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

Las especies que están implicadas más frecuentemente en infecciones humanas incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*, todas ellas especies que normalmente muestran concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) menores de 1 mg/L para voriconazol.

Sin embargo, la actividad *in vitro* de voriconazol frente a especies de *Candida* no es uniforme. Específicamente, para *C. glabrata*, las CMI de voriconazol para aislados resistentes a fluconazol son proporcionalmente más altas que las correspondientes a las de aislados sensibles a fluconazol. Por tanto, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar la especie de *Candida*. Si se dispone del test de sensibilidad antifúngico, la CMI resultante debe interpretarse utilizando los criterios de los puntos de corte establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Susceptibilidad a Antimicrobianos (EUCAST).

Puntos de corte EUCAST

Especies de <i>Candida</i>	Punto de corte CMI (mg/L)	
	≤S (Sensible)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida glabrata</i> ²	Evidencia insuficiente	
<i>Candida krusei</i> ³	Evidencia insuficiente	
Otras <i>Candida</i> spp. ⁴	Evidencia insuficiente	

¹ Las cepas con valores de CMI superiores al punto de corte Sensibilidad (S) son raras, o no se han notificado todavía. Debe repetirse la identificación y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana de cada aislado, y si se confirma el resultado debe remitirse el aislado a un laboratorio de referencia.

² En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. glabrata* fue el 21% más baja, en comparación con *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Los datos *in vitro* mostraron un ligero incremento de la resistencia de *C. glabrata* a voriconazol..

³ En ensayos clínicos, la respuesta a voriconazol en pacientes con infecciones causadas por *C. krusei* fue similar a *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, como solo hubo 9 casos disponibles para el análisis EUCAST, la evidencia de que se dispone en la actualidad es insuficiente para establecer puntos de corte clínicos para *C. krusei*.

⁴ EUCAST no han establecido puntos de corte inespecíficos para 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 ensayo abierto, randomizado, multicéntrico en 277 pacientes inmunodeprimidos tratados durante 12 semanas. Voriconazol se administró por vía intravenosa con una dosis de carga de 6mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguido de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas durante 7 días como mínimo. A continuación, la terapia se podía cambiar a una formulación oral a dosis de 200 mg cada 12 horas. La duración media de la terapia intravenosa de voriconazol fue de 10 días (rango 2 – 85 días). Tras la terapia intravenosa, la duración media de la terapia oral de voriconazol fue de 76 días (rango 2 – 232 días).

Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial de todos los síntomas y signos atribuibles, y de las alteraciones radiográficas/broncoscópicas presentes al inicio del tratamiento) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol frente al 31% en pacientes tratados con el fármaco comparador. La tasa de supervivencia con voriconazol en el día 84 fue superior de forma estadísticamente significativa a la obtenida con el fármaco comparador y se demostró un beneficio estadística y clínicamente significativo a favor de voriconazol tanto en lo relativo al tiempo hasta el fallecimiento o hasta el abandono debido a la toxicidad.

Este ensayo confirmó hallazgos de un ensayo anterior prospectivo, que obtuvo un resultado positivo en los pacientes con factores de riesgo para un mal pronóstico, incluyendo enfermedad de injerto contra huésped, y, en particular, infecciones cerebrales (asociadas normalmente con una mortalidad cercana al 100%).

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

Candidemia en pacientes no neutropénicos

La eficacia de voriconazol comparada con el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol en el tratamiento primario de candidemia fue demostrada en un ensayo abierto y comparativo. Trescientos setenta pacientes no neutropénicos (mayores de 12 años de edad) con candidemia documentada fueron incluidos en el ensayo, de los cuales 248 fueron tratados con voriconazol. Nueve sujetos en el grupo de voriconazol y 5 en el grupo de anfotericina B seguido de fluconazol tuvieron también diagnóstico micológico confirmado de infección en tejidos profundos. Fueron excluidos de este ensayo los pacientes con insuficiencia renal. La duración media del tratamiento fue de 15 días en ambos brazos de tratamiento. En el análisis primario, la respuesta favorable, tal cual fue evaluada por el Comité de Revisión de Datos (CRD) ciego a la medicación del ensayo, se definió como resolución/mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de la infección con erradicación de *Candida* de la sangre y tejidos profundos 12 semanas después de 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:

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

Infecciones refractarias graves por *Candida*

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

Infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*

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

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

Fusarium spp.: El tratamiento con voriconazol tuvo éxito en 7 (3 respuestas completas, 4 respuestas parciales) de 17 pacientes. De estos 7 pacientes, 3 presentaron infecciones oculares, 1 sinusal y 3 diseminadas. Otros 4 pacientes adicionales con fusariosis padecían una infección por varios microorganismos; en 2 de ellos el resultado fue favorable.

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

Profilaxis primaria de infecciones fúngicas invasivas: eficacia en receptores de TCMH sin IFI probada o probable previa

Voriconazol se comparó con itraconazol como profilaxis primaria en un estudio abierto, comparativo, multicéntrico, en adultos y adolescentes receptores de TCMH alogénico sin IFI probada o probable previa. El resultado satisfactorio se definió como la capacidad para mantener la profilaxis con el fármaco del estudio durante 100 días tras el TCMH (sin interrupción durante > 14 días) y la supervivencia sin IFI probada o probable durante 180 días tras el TCMH. El grupo por intención de tratar modificado (IDTm) estaba compuesto por 465 receptores de un TCMH alogénico, el 45% de los cuales padecía leucemia mieloide aguda (LMA). El 58% del total de pacientes estaba sometido a un régimen en condiciones mielosupresoras. La profilaxis con el fármaco del estudio se inició inmediatamente después del TCMH: 224 pacientes recibieron voriconazol y 241 recibieron itraconazol. La mediana de duración de la profilaxis con el fármaco del estudio fue de 96 días en el caso del voriconazol y de 68 días en el caso del itraconazol en el grupo de análisis por intención de tratar.

En la tabla siguiente se presentan las tasas de resultado satisfactorio y otras variables secundarias:

Variables del estudio	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%	Valor de P
Resultado satisfactorio el día 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Resultado satisfactorio el día 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completados al menos 100 días de profilaxis con el fármaco del estudio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Supervivencia hasta el día 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desarrollo de IFI probada o probable hasta el día 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desarrollo de IFI probada o probable hasta el día 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desarrollo de IFI probada o probable mientras tomaban el fármaco del estudio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Variable principal del estudio

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

En la tabla siguiente se presentan el avance de la tasa de IFI el día 180 y la variable principal del estudio, (resultado satisfactorio el día 180), para pacientes con LMA y regímenes en condiciones mielosupresoras, respectivamente:

LMA

Variables del estudio	Voriconazol (N=98)	Itraconazol (N=109)	Diferencia en las proporciones e intervalo de confianza (IC) del 95%
Avance del IFI, día 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Resultado satisfactorio el día 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Variable principal del estudio

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

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

Tratamientos de acondicionamiento mielosupresor

Variables del estudio	Voriconazol (N=125)	Itraconazol (N=143)	Diferencia en las proporciones e
-----------------------	------------------------	------------------------	----------------------------------

			intervalo de confianza (IC) del 95%
IFI intercurrente, día 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Resultado satisfactorio el día 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Variable principal del estudio

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

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

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

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

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

Duración del tratamiento

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

Población pediátrica

Cincuenta y tres pacientes pediátricos de 2 a <18 años de edad fueron tratados con voriconazol en dos ensayos clínicos prospectivos, abiertos, no comparativos, multicéntricos. En uno de los estudios se incluyó a 31 pacientes con aspergilosis invasiva (AI) posible, probada o probable, 14 de los cuales tenían AI probada o probable y fueron incluidos en los análisis de la eficacia por intención de tratar. El segundo estudio incluyó a 22 pacientes con candidiasis invasiva, como candidemia (CIC) y candidiasis esofágica (CE) que precisó tratamiento primario o de rescate, 17 de los cuales fueron incluidos en los análisis de la eficacia por intención de tratar. En los pacientes con AI las tasas generales de respuesta global a las 6 semanas fueron del 64,3% (9/14), la tasa de respuesta global fue del 40% (2/5) en los pacientes de 2 a <12 años de edad y del 77,8% (7/9) en los pacientes de 12 a <18 años de edad. En los pacientes con CIC la tasa de respuesta global en el momento del EOT fue del 85,7% (6/7) y en los pacientes con CE la tasa de respuesta global en el momento del EOT fue del 70% (7/10). La tasa general de respuesta (CIC y CE combinadas) fue del 88,9% (8/9) en los pacientes de 2 a <12 años de edad y del 62,5% (5/8) en los pacientes de 12 a <18 años de edad.

Ensayo clínico acerca del efecto sobre el intervalo QTc

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

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

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

Absorción

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

Distribución

Se calcula que el volumen de distribución de voriconazol en el equilibrio estacionario es de 4,6 L/kg, lo que indica una extensa distribución en los tejidos. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%. Muestras de líquido cefalorraquídeo de 8 pacientes incluidos en un programa de uso compasivo mostraron concentraciones detectables de voriconazol en todos ellos.

Biotransformación

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

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta.

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

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

Eliminación

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

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

Sexo

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

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

Población pediátrica

La dosis recomendada en niños y en pacientes adolescentes se basa en un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad y de 26 pacientes adolescentes inmunocomprometidos de 12 a <17 años de edad. En 3 estudios pediátricos farmacocinéticos se evaluaron dosis múltiples intravenosas de 3, 4, 6,7 y 8 mg/kg dos veces al día y dosis múltiples orales (utilizando el polvo para suspensión oral) de 4 mg/kg, 6 mg/kg y 200 mg dos veces al día. En un estudio farmacocinético en adolescentes se evaluaron dosis de carga de 6 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día en el día 1, seguida de una dosis intravenosa de 4 mg/kg dos veces al día y 300 mg de comprimidos orales dos veces al día. Se observó una mayor variabilidad interindividual en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

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

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

Las exposiciones de voriconazol en la mayoría de los pacientes adolescentes fueron comparables a la de los adultos en tratamiento con los mismos regímenes posológicos. Sin embargo, se observó una menor exposición en algunos adolescentes jóvenes con bajo peso corporal en comparación con los adultos. Es probable que estos sujetos pudieran metabolizar voriconazol de forma más parecida a como lo hacen los niños que a la de los adultos. En base al análisis farmacocinético poblacional, los adolescentes de 12 a 14 años de edad con un peso de menos de 50 kg deberían recibir las dosis de niños (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (niveles de creatinina sérica > 2,5 mg/dl), se produce acumulación del excipiente intravenoso, SBECD (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

Tras una dosis oral única (200 mg), el AUC fue un 233% mayor 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_{τ} fue similar en sujetos con cirrosis hepática moderada (Child Pugh B) a los que se administró una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día y en los sujetos con función hepática normal a los que se administraron 200 mg dos veces al día. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con cirrosis hepática grave (Child Pugh C) (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

En estudios de reproducción, voriconazol demostró ser teratogénico en ratas y embriotóxico en conejos con exposiciones sistémicas equivalentes a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas expuestas a dosis más bajas que las terapéuticas en humanos, voriconazol prolongó la duración de la gestación y del parto y originó distocia con la consecuente mortalidad materna y menor supervivencia perinatal de las crías. Los efectos sobre el parto están probablemente mediados por mecanismos específicos en cada especie, implicando reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros fármacos antifúngicos azólicos. La administración de voriconazol no induce alteraciones en la fertilidad de ratas macho y hembra en exposiciones similares a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas.

Los datos preclínicos sobre el vehículo de la formulación intravenosa, la sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica (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 de la GPTM (prueba de maximización en cobaya para la detección de alérgenos por contacto), fue positivo, el médico debe tener en cuenta el potencial de hipersensibilidad a la formulación 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 sódica (SBECD).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.. Se debe revisar la bolsa para comprobar que la perfusión haya finalizado. Cuando la perfusión de Voriconazol Hikma se haya completado, la vía o cánula puede usarse para la administración de otros medicamentos intravenosos.

Hemoderivados y perfusión de soluciones concentradas de electrolitos

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

Nutrición Parenteral Total

La Nutrición Parenteral Total (NPT) *no* necesita interrumpirse cuando se prescribe con Voriconazol Hikma, pero debe perfundirse en una vía o cánula separada. Si la NPT se perfunde a través de un catéter multi-lumen, necesita administrarse utilizando un puerto diferente al utilizado para Voriconazol Hikma. Voriconazol Hikma no debe ser diluido en soluciones de perfusión de bicarbonato de sodio al 4,2%. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otras concentraciones.

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

6.3 Periodo de validez

2 Años

Después de la reconstitución

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 36 horas entre 2°C y 8°C para la solución reconstituida.

Después de la dilución

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso de la solución diluida es de 36 horas entre 2°C y 8°C seguida de 3 horas a temperatura ambiente.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene 1 vial transparente de vidrio tipo I de 30 ml, provisto de un tapón de goma (compuesto de clorobutil-isopreno) sellado con una tapa de aluminio con una parte superior de plástico rojo mate. Tamaños de envases de 1 ó 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

El polvo se reconstituye con 19 ml de agua para preparaciones inyectables o con 19 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente que contiene 10 mg/ml de voriconazol. Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para asegurar la dispensación de la cantidad exacta (19,0 ml) de agua para preparaciones inyectables o de cloruro de sodio para perfusión (9mg/ml (0,9%)).

Después de la reconstitución con 19 ml de agua para preparaciones inyectables o de solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9%) se obtiene una solución para inyección transparente.

Esta especialidad es para un único uso y cualquier resto de 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 la tabla más adelante) para obtener una solución final de voriconazol que contenga entre 0,5 a 5 mg/ml.

Volúmenes requeridos de Voriconazol Hikma Concentrado 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volumen de Voriconazol Hikma concentrado (10 mg/ml) requerido para:				
	Dosis de 3 mg/kg (número de viales)	Dosis de 4 mg/kg (número de viales)	Dosis de 6 mg/kg (número de viales)	Dosis de 8 mg/kg (número de viales)	Dosis de 9 mg/kg (número de viales)
10	-	4.0ml (1)	-	8.0 ml (1)	9.0 ml (1)
15	-	6.0ml (1)	-	12.0 ml (1)	13.5 ml (1)
20	-	8.0ml (1)	-	16.0 ml (1)	18.0 ml (1)
25	-	10.0ml (1)	-	20.0 ml (1)	22.5 ml (2)
30	9.0ml (1)	12.0ml (1)	18.0ml (1)	24.0 ml (2)	27.0 ml (2)
35	10.5ml (1)	14.0ml (1)	21.0ml (2)	28.0 ml (2)	31.5 ml (2)
40	12.0ml (1)	16.0ml (1)	24.0ml (2)	32.0 ml (2)	36.0 ml (2)
45	13.5ml (1)	18.0ml (1)	27.0ml (2)	36.0 ml (2)	40.5 ml (3)
50	15.0ml (1)	20.0ml (1)	30.0ml (2)	40.0 ml (2)	45.0 ml (3)
55	16.5ml (1)	22.0ml (2)	33.0ml (2)	44.0 ml (3)	49.5 ml (3)
60	18.0ml (1)	24.0ml (2)	36.0ml (2)	48.0 ml (3)	54.0 ml (3)
65	19.5ml (1)	26.0ml (2)	39.0ml (2)	52.0 ml (3)	58.5 ml (3)
70	21.0ml (2)	28.0ml (2)	42.0ml (3)	-	-
75	22.5ml (2)	30.0ml (2)	45.0ml (3)	-	-

80	24.0ml (2)	32.0ml (2)	48.0ml (3)	-	-
85	25.5ml (2)	34.0ml (2)	51.0ml (3)	-	-
90	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	54.0 ml (3)	-	-
95	28.5 ml (2)	38.0 ml (2)	57.0 ml (3)	-	-
100	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	60.0 ml (3)	-	-

La solución concentrada reconstituida puede diluirse con:

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

Perfusión intravenosa de lactato de sodio compuesto

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

Suero con glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0,45% para inyección intravenosa

Suero con glucosa al 5% para perfusión intravenosa

Suero con glucosa al 5% en 20mEq de cloruro potásico para perfusión intravenosa

Suero con cloruro de sodio al 0,45% para perfusión intravenosa

Suero con glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% para perfusión intravenosa

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1004/001

EU/1/15/1004/002

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

Fecha de la primera autorización: 27 mayo 2015

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italia

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ
Reino Unido

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107^{quarter}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**
- **<Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<Estudio posautorización de eficacia (EPAE):>	
<Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS):>>	

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje 1 (ó 5) viales

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voriconazol Hikma 200 mg polvo para solución para perfusión EFG
voriconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 200 mg de voriconazol.
Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de voriconazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipiente: sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica (SBECD). Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión.
1 vial
5 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Sólo para uso intravenoso.
Reconstituir y diluir antes de usar.
Vial de uso único.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el empaque original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1004/001
EU/1/15/1004/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Voriconazol Hikma 200 mg polvo para perfusión EFG
voriconazol.
Para uso intravenoso.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Reconstituir y diluir antes de usar – Ver prospecto.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Voriconazol Hikma 200 mg polvo para solución para perfusión EFG voriconazol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (Ver sección 4).

Contenido del prospecto

1. Qué es Voriconazol Hikma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Voriconazol Hikma
3. Cómo usar Voriconazol Hikma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Voriconazol Hikma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Voriconazol Hikma y para qué se utiliza

Voriconazol Hikma contiene el principio activo voriconazol. Voriconazol es un medicamento antifúngico. Actúa eliminando o impidiendo el crecimiento de los hongos que producen infecciones.

Se utiliza para el tratamiento de pacientes (adultos y niños de 2 años de edad o mayores) con:

- aspergilosis invasiva (un tipo de infección fúngica producida por *Aspergillus sp*).
- candidemia (otro tipo de infección fúngica producida por *Candida sp*) en pacientes no neutropénicos (pacientes que no tienen un recuento anormalmente bajo de glóbulos blancos).
- infecciones graves invasivas producidas por *Candida sp*, cuando el hongo es resistente a fluconazol (otro medicamento antifúngico).
- infecciones fúngicas graves producidas por *Scedosporium sp* o por *Fusarium sp* (dos especies diferentes de hongos).

Voriconazol Hikma se utiliza en pacientes con infecciones fúngicas graves que pueden poner en riesgo la vida.

Prevención de infecciones fúngicas en los receptores de un trasplante de médula ósea con riesgo elevado.

Este medicamento debe utilizarse únicamente bajo supervisión médica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Voriconazol Hikma

No use Voriconazol Hikma

- si es alérgico a voriconazol o a la sulfobutiléter beta-ciclodextrina de sodio (incluida en la sección 6).

Es muy importante que informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o plantas medicinales.

Durante el tratamiento con Voriconazol Hikma 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).
- Efavirenz (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores una vez al día.
- Carbamazepina (utilizado para tratar las convulsiones).
- Fenobarbital (utilizado para el insomnio grave y las convulsiones).
- Alcaloides ergotamínicos (p.ej.: ergotamina, dihidroergotamina; utilizados para la migraña).
- Sirolimus (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) en dosis de 400 mg y superiores dos veces al día.
- Hierba de San Juan (hipérico, planta medicinal).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Voriconazol Hikma si:

- ha tenido una reacción alérgica a otros azoles.
- padece o ha padecido alguna vez una enfermedad del hígado. Si padece una enfermedad del hígado, su médico podría prescribirle una dosis más baja de Voriconazol Hikma. Su médico también debería vigilar el funcionamiento de su hígado mientras está en tratamiento con Voriconazol Hikma realizándole análisis de sangre.
- sabe que padece una cardiomiopatía, latidos irregulares del corazón, ritmo lento de los latidos del corazón o una anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada “síndrome del QTc prolongado”.

Debe evitar cualquier exposición al sol y a la luz solar durante el tratamiento. Es importante que se cubran las zonas expuestas y que se utilice una pantalla solar con un factor de protección solar (FPS) alto, ya que puede producirse una mayor sensibilidad de la piel a los rayos UV del sol. Estas precauciones también son aplicables a los niños.

Mientras está en tratamiento con Voriconazol Hikma:

- informe a su médico si se le produce
 - quemadura solar
 - erupción grave de la piel o ampollas
 - dolor de huesos

Si desarrolla trastornos de la piel como los descritos anteriormente, es posible que su médico le remita a un dermatólogo, que tras la consulta puede considerar importante que se le examine de forma regular. Hay una pequeña probabilidad de que desarrolle cáncer de piel con el uso a largo plazo de este Voriconazol Hikma.

Su médico debe controlar el funcionamiento de su hígado y de sus riñones realizándole análisis de sangre.

Niños y adolescentes

Voriconazol Hikma no debe administrarse a niños menores de 2 años.

Uso de Voriconazol Hikma con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos, cuando se usan al mismo tiempo que Voriconazol Hikma, pueden afectar a la acción de Voriconazol Hikma o bien Voriconazol Hikma puede afectar a la acción de otros medicamentos.

Informe a su médico si está usando los siguientes medicamentos, ya que el tratamiento simultáneo con Voriconazol Hikma debe evitarse si es posible:

- Ritonavir (utilizado para el tratamiento del VIH) a dosis de 100 mg dos veces al día.

Informe a su médico si está usando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que debe evitarse en la medida de lo posible el tratamiento al mismo tiempo que Voriconazol Hikma, y puede necesitarse un ajuste de la dosis de voriconazol:

- Rifabutina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis). Si usted ya está en tratamiento con rifabutina, será necesario controlar su recuento sanguíneo y los efectos adversos de rifabutina.
- Fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia). Si usted ya está en tratamiento con fenitoína, será necesario controlar la concentración de fenitoína en su sangre durante su tratamiento con Voriconazol Hikma y podría ser necesario ajustar su dosis.

Comunique a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, ya que puede necesitar un ajuste de dosis o un control para comprobar que estos medicamentos y/o Voriconazol Hikma siguen produciendo el efecto deseado:

- Warfarina y otros anticoagulantes (por ejemplo: fenprocumon, acenocumarol; utilizados para disminuir la coagulación de la sangre).
- Ciclosporina (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Tacrolimus (utilizado en pacientes que han recibido un trasplante).
- Sulfonilureas (por ejemplo: tolbutamida, glipizida y gliburida) (utilizados para la diabetes).
- Estatinas (por ejemplo: atorvastatina, simvastatina) (utilizados para reducir los niveles de colesterol).
- Benzodiazepinas (por ejemplo: midazolam, triazolam) (utilizados para el insomnio grave y el estrés).
- Omeprazol (utilizado para el tratamiento de úlceras de estómago).
- Anticonceptivos orales (si usa Voriconazol Hikma mientras está utilizando anticonceptivos orales, puede experimentar efectos adversos como náuseas y trastornos menstruales).
- Alcaloides de la vinca (por ejemplo: vincristina y vinblastina) (utilizados para tratar 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 (por ejemplo: efavirenz, delavirdina y nevirapina) (utilizados para tratar la infección por VIH) (algunas dosis de efavirenz NO pueden tomarse al mismo tiempo que Voriconazol Hikma).
- Metadona (utilizada para tratar la adicción a la heroína).
- Alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta tales como sufentanilo (analgésicos usados para operaciones).
- Oxycodona y otros opiáceos de acción prolongada como hidrocodona (utilizados para tratar el dolor moderado a grave).
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno, diclofenaco) (utilizados para tratar el dolor y la inflamación).
- Fluconazol (utilizado para tratar infecciones por hongos).
- Everolimus (usado para tratar el cáncer de riñón avanzado y en pacientes que han recibido un trasplante).

Embarazo y lactancia

No debe usar Voriconazol Hikma durante el embarazo a menos que lo indique su médico. Las mujeres en edad fértil en tratamiento con Voriconazol deben utilizar anticonceptivos eficaces. Póngase en contacto inmediatamente con su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con Voriconazol Hikma.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Voriconazol Hikma puede producir visión borrosa o molestias por una mayor sensibilidad a la luz. En caso de que le ocurra, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas y comuníquese a su médico.

Voriconazol Hikma contiene sodio

. Este medicamento contiene 217,6 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 10,9% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Voriconazol Hikma

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su 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 recomendada en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada) es la siguiente:

	Vía intravenosa
Dosis durante las primeras 24 horas (dosis de carga)	6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas
Dosis tras las primeras 24 horas (dosis de mantenimiento)	4 mg/kg dos veces al día

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico puede disminuir la dosis a 3 mg/kg dos veces al día.

Su médico puede decidir reducir la dosis si padece una cirrosis de leve a moderada.

Uso en niños y adolescentes

La dosis recomendada en niños y en adolescentes es la siguiente:

	Vía intravenosa	
	Niños de 2 a menos de 12 años de edad y adolescentes de 12 a 14 años de edad que pesan menos de 50 kg	Adolescentes de 12 a 14 años de edad que pesan 50 kg o más; y todos los adolescentes mayores de 14 años
Dosis durante las primeras 24 horas (dosis de carga)	9 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas	6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas
Dosis tras las primeras 24 horas (dosis de mantenimiento)	8 mg/kg dos veces al día	4 mg/kg dos veces al día

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico podría aumentar o disminuir la dosis diaria.

Voriconazol Hikma polvo para solución para perfusión debe ser reconstituido y diluido a la concentración correcta por el personal de farmacia o de enfermería del hospital (para más información ver 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 3 horas.

Si usted o su hijo están tomando Voriconazol Hikma para la prevención de infecciones fúngicas, su médico puede suspender la administración de Voriconazol Hikma si usted o su hijo presentasen efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Si olvidó una dosis de Voriconazol Hikma

Teniendo en cuenta que recibirá este medicamento bajo estrecha supervisión médica, es poco probable que olvide una dosis. No obstante, comuníquese a su médico o farmacéutico si piensa que se ha olvidado una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Voriconazol Hikma

El tratamiento con Voriconazol Hikma se debe mantener durante todo el tiempo que su médico considere oportuno, no obstante la duración del tratamiento con Voriconazol no debe superar los 6 meses.

Los pacientes con el sistema inmunológico comprometido o aquéllos con infecciones complicadas pueden necesitar tratamientos más largos para evitar que vuelva a aparecer la infección. Una vez que su situación mejore, puede sustituirse la perfusión intravenosa por la toma de comprimidos.

Cuando el médico suspenda el tratamiento con Voriconazol Hikma, no debería presentar ningún efecto derivado de la interrupción.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si aparece alguno, lo más probable es que sea leve y transitorio. No obstante, algunos pueden ser graves y precisar atención médica.

Efectos adversos graves - Dejar de usar Voriconazol Hikma y acudir al médico inmediatamente

- Erupción cutánea.
- Ictericia, alteraciones en las pruebas sanguíneas de control de la función del hígado.
- Pancreatitis.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Alteración visual (cambio de la visión, como visión borrosa, alteraciones visuales de los colores, intolerancia anormal a la percepción visual de la luz, ceguera para los colores, trastorno del ojo, halo visual, ceguera nocturna, visión oscilante, visión de chispas, aura visual, agudeza visual disminuida, claridad visual, pérdida parcial del campo visual habitual, manchas en el campo visual).
- Fiebre.
- Erupción cutánea.
- Náuseas, vómitos y diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Hinchazón de las extremidades.
- Dolor de estómago.
- Dificultad para respirar.
- Enzimas hepáticas elevadas

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Sinusitis, inflamación de las encías, escalofríos, debilidad.
- Recuento bajo, incluido el de carácter grave, de algunos tipos de glóbulos rojos (en ocasiones de tipo inmunitario) o blancos (en ocasiones acompañado de fiebre) en la sangre, recuento bajo de plaquetas que ayudan a que la sangre coagule.
- Niveles bajos de azúcar en la sangre, niveles bajos de potasio en la sangre, niveles bajos de sodio en la sangre.
- Ansiedad, depresión, confusión, agitación, insomnio, alucinaciones.
- Convulsiones, temblores o movimientos musculares incontrolados, hormigueo o sensaciones anormales en la piel, incremento del tono muscular, somnolencia, mareo.
- Hemorragia ocular.
- Problemas con el ritmo cardíaco que incluyen latido cardíaco muy rápido, latido cardíaco muy lento, desmayos.

- Hipotensión, inflamación de las venas (que puede estar asociada a la formación de coágulos sanguíneos).
- Dificultad aguda al respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la cara (boca, labios y alrededor de los ojos), retención de líquido en los pulmones.
- Estreñimiento, indigestión, inflamación de los labios.
- Ictericia (color amarillento de la piel), inflamación del hígado, y daño hepático.
- Erupciones de la piel, pudiendo llegar a ser graves, con ampollas y descamación, caracterizadas por una zona plana y enrojecida, cubierta de pequeñas protuberancias que confluyen, enrojecimiento de la piel.
- Picor.
- Alopecia.
- Dolor de espalda.
- Fallo renal, presencia de sangre en orina, alteraciones en las pruebas de control de la función renal.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Síntomas de tipo gripal, irritación e inflamación del tracto gastrointestinal, inflamación del tracto gastrointestinal que provoca diarrea asociada a antibióticos, inflamación de los vasos linfáticos.
- Inflamación del tejido fino que tapiza la pared interna del abdomen y cubre los órganos abdominales.
- Agrandamiento (en ocasiones doloroso) de los ganglios linfáticos, insuficiencia de médula ósea, aumento de los eosinófilos .
- Disminución de la función de la glándula adrenal, glándula tiroidea hipoactiva.
- Función cerebral anormal, síntomas parecidos a la enfermedad de Parkinson, daño en los nervios causando adormecimiento, dolor, hormigueo o quemazón en las manos o pies.
- Problemas con el equilibrio o la coordinación.
- Hinchazón del cerebro.
- Visión doble, enfermedades graves de los ojos, como: dolor e inflamación de los ojos y de los párpados, movimientos anormales de los ojos, daño del nervio óptico que produce alteración de la visión, inflamación de la papila óptica.
- Disminución de la sensibilidad al tacto.
- Alteración del sentido del gusto.
- Dificultad para oír, pitido en los oídos, vértigo.
- Inflamación de determinados órganos internos, páncreas y duodeno, hinchazón e inflamación de la lengua.
- Agrandamiento del hígado, fallo hepático, enfermedad de la vesícula biliar, cálculos biliares.
- Inflamación articular, inflamación de las venas bajo la piel (que puede estar asociada a la formación de un coágulo sanguíneo).
- Inflamación del riñón, proteínas en la orina, daños en el riñón.
- Frecuencia cardiaca muy alta o extrasístoles, en ocasiones con impulsos eléctricos erráticos..
- Electrocardiograma (ECG) anormal.
- Colesterol elevado en sangre, urea elevada en sangre.
- Reacciones alérgicas de la piel (en ocasiones graves), tales como enfermedad de la piel, potencialmente mortal que provoca ampollas y llagas dolorosas en la piel y las membranas mucosas, especialmente en la boca, inflamación de la piel, habones, quemadura solar o reacción cutánea grave tras la exposición a la luz o al sol, enrojecimiento de la piel e irritación, coloración rojiza o púrpura de la piel que puede ser causada por el bajo recuento de plaquetas, eccema.
- Reacción en la zona de perfusión.
- Reacción alérgica o respuesta inmunitaria exagerada.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Glándula tiroidea hiperactiva.
- Deterioro de la actividad cerebral como complicación grave de una enfermedad hepática.
- Pérdida de la mayor parte de las fibras del nervio óptico, opacidad de la córnea, movimiento involuntario de los ojos.
- Formación de ampollas por fotosensibilidad.
- Trastorno en el que el sistema inmunológico ataca a parte del sistema nervioso periférico.

- Problemas del ritmo cardiaco o de la conducción (en ocasiones potencialmente mortales).
- Reacción alérgica potencialmente mortal.
- Alteraciones en la coagulación sanguínea.
- Reacciones alérgicas de la piel (en ocasiones graves), tales como hinchazón rápida (edema) de la dermis, el tejido subcutáneo, la mucosa y las capas submucosas, placas pruriginosas y doloridas de piel engrosada y enrojecida con escamas plateadas de piel, irritación de la piel y las membranas mucosas, enfermedad de la piel potencialmente mortal que provoca que grandes porciones de la epidermis, la capa más superficial de la piel, se desprendan de las capas de piel que se encuentran debajo de ella.
- Pequeñas placas escamosas y secas en la piel, en ocasiones gruesas y con puntas o “cuernos”

Efectos adversos con frecuencia no conocida:

- Pecas y manchas pigmentadas

Otros efectos adversos importantes cuya frecuencia no se conoce, pero que deben comunicarse al médico de inmediato:

- Cáncer de piel.
- Inflamación del tejido que rodea al hueso.
- Placas rojas escamosas o lesiones de la piel en forma de anillo que pueden ser un síntoma de una enfermedad autoinmunitaria llamada lupus eritematoso cutáneo.

Durante la perfusión, de forma infrecuente, ha habido reacciones con voriconazol (incluyendo enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, incremento de la velocidad cardíaca y dificultad para respirar). El médico puede interrumpir la perfusión si esto sucede.

Puesto que se ha observado que voriconazol afecta al hígado y al riñón, su médico debe controlar la función hepática y renal mediante análisis de sangre. Advierta a su médico si tiene dolor de estómago o si las heces presentan una consistencia distinta.

Se han comunicado casos de cáncer de piel en pacientes tratados con voriconazol durante largos períodos de tiempo.

La frecuencia de las quemaduras solares o de las reacciones cutáneas graves tras la exposición a la luz o al sol fue más elevada en los niños. Si usted o su hijo presentan trastornos de la piel, su médico puede derivarles a un dermatólogo que, tras la consulta, podrá decidir que es importante que usted o su hijo se sometan a un seguimiento regular. Las enzimas hepáticas aumentadas también se observaron con mayor frecuencia en los niños.

Si cualquiera de estos efectos adversos persiste o es molesto, comuníquese a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Voriconazol Hikma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de temperatura para su conservación. Conserve en el embalaje original para conservarlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Voriconazol Hikma

- El principio activo es voriconazol.
- El otro componente es sulfobutiléter beta-ciclodextrina de sodio.
-
- Cada vial contiene 200 mg de voriconazol, que equivalen a una solución concentrada de 10 mg/ml una vez reconstituida siguiendo las instrucciones indicadas por el personal de farmacia o de enfermería del hospital (ver la información al final de este prospecto)

Aspecto del producto y contenido del envase

Voriconazol Hikma es un polvo compacto de color blanco o blanquecino.

Voriconazol Hikma se presenta en envases de 1 ó 5 viales de polvo para solución para perfusión.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Responsable de la fabricación

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italia

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ
Reino Unido

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT / BE / DE / NL
Hikma Pharma GmbH
Tel: +49 89-45450-302

IT
Hikma Italia S.p.A.
Tél/Tel: + 39 0382 1751801

BG / CY / CZ / DK / EE / ES / EL / FI / HR / HU / IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK
Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

UK
Consilient Health Ltd
Tel.: +44(0)203 751 1888

FR
Laboratoires Delbert
Tel.: +331 46 99 68 20

Fecha de la última revisión de este prospecto: 13/05/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>

La siguiente información está destinada solamente a médicos y profesionales sanitarios:

Información sobre la reconstitución y la dilución

Voriconazol Hikma polvo para solución para perfusión necesita ser reconstituido con 19 ml de agua para preparaciones inyectables o 19 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión para obtener un volumen extraíble de 20 ml de concentrado transparente que contiene 10 mg/ml de voriconazol.

Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para garantizar que se dispensa la cantidad exacta (19,0 ml) de agua para preparaciones inyectables o de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

Después de la reconstitución con 19 ml de agua para preparaciones inyectables o de cloruro de sodio para perfusión de 9 mg/ml (0,9%) se obtiene una solución para inyección transparente.

El volumen requerido de concentrado reconstituido se añade posteriormente a una solución para perfusión compatible de las incluidas a continuación para obtener una solución final de voriconazol 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.

Este medicamento no requiere condiciones de temperatura especiales antes de su uso. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Volúmenes requeridos de Voriconazol Hikma Concentrado 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volumen de Voriconazol Hikma concentrado (10 mg/ml) requerido para:				
	Dosis de 3 mg/kg (número de viales)	Dosis de 4 mg/kg (número de viales)	Dosis de 6 mg/kg (número de viales)	Dosis de 8 mg/kg (número de viales)	Dosis de 9 mg/kg (número de viales)
10	-	4.0 ml (1)	-	8.0 ml (1)	9.0 ml (1)
15	-	6.0 ml (1)	-	12.0 ml (1)	13.5 ml (1)
20	-	8.0 ml (1)	-	16.0 ml (1)	18.0 ml (1)
25	-	10.0 ml (1)	-	20.0 ml (1)	22.5 ml (2)
30	9.0 ml (1)	12.0 ml (1)	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	27.0 ml (2)
35	10.5 ml (1)	14.0 ml (1)	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	31.5 ml (2)
40	12.0 ml (1)	16.0 ml (1)	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	36.0 ml (2)

45	13.5 ml (1)	18.0 ml (1)	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	40.5 ml (3)
50	15.0 ml (1)	20.0 ml (1)	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	45.0 ml (3)
55	16.5 ml (1)	22.0 ml (2)	33.0 ml (2)	44.0 ml (3)	49.5 ml (3)
60	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	36.0 ml (2)	48.0 ml (3)	54.0 ml (3)
65	19.5 ml (1)	26.0 ml (2)	39.0 ml (2)	52.0 ml (3)	58.5 ml (3)
70	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	42.0 ml (3)	-	-
75	22.5 ml (2)	30.0 ml (2)	45.0 ml (3)	-	-
80	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	48.0 ml (3)	-	-
85	25.5 ml (2)	34.0 ml (2)	51.0 ml (3)	-	-
90	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	54.0 ml (3)	-	-
95	28.5 ml (2)	38.0 ml (2)	57.0 ml (3)	-	-
100	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	60.0 ml (3)	-	-

Voriconazol Hikma es un liofilizado estéril sin conservantes de dosis única.

Estabilidad después de reconstitución:

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 36 horas entre 2°C y 8°C para la solución reconstituida.

Estabilidad después de la dilución:

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso de la solución diluida es de 36 horas entre 2°C y 8°C seguida de 3 horas a temperatura ambiente.

Por lo tanto, desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituida. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación antes de su utilización, son responsabilidad del usuario, debiéndose mantener entre 2°C y 8°C (en frigorífico) 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:

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

Perfusión Intravenosa de lactato de sodio compuesto

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

Suero con glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0,45% para perfusión intravenosa

Suero con glucosa al 5% para perfusión intravenosa

Suero con glucosa al 5% en 20 mEq de cloruro de potasio para perfusión intravenosa

Suero con cloruro de sodio al 0,45% para perfusión intravenosa

Suero con glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% para perfusión intravenosa

Se desconoce la compatibilidad de Voriconazol Hikma con otros diluyentes distintos a los específicamente citados anteriormente (o a los citados a continuación en "Incompatibilidades").

Incompatibilidades:

Voriconazol Hikma 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 hemoderivados simultáneamente a la administración de Voriconazol Hikma.

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

Voriconazol Hikma no debe diluirse con suero de bicarbonato de sodio al 4,2%.