

IPP-R

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA.

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

JOSS

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Voriconazol

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

**Forma farmacéutica:**  
Solución.

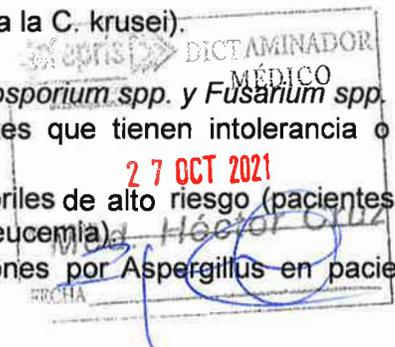
**Formulación:**  
Cada frasco ampula contiene:  
Voriconazol 200 mg  
Excipiente cs.

Después de la reconstitución, cada mL contiene 10 mg de Voriconazol.

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

El Voriconazol es un antifúngico triazólico de amplio espectro que tiene las siguientes indicaciones:

- El tratamiento de la aspergilosis invasiva.
- El tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos.
- Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluida la *C. krusei*).
- Tratamiento de candidiasis esofágica.
- Tratamiento de infecciones micóticas graves causadas por *Scedosporium spp.* y *Fusarium spp.*
- Tratamiento de otras infecciones micóticas graves en pacientes que tienen intolerancia o son refractarios a otras terapias.
- Prevención de brotes de infecciones micóticas en pacientes febriles de alto riesgo (pacientes con trasplante alogénico de médula ósea, pacientes con recaída de leucemia).
- Profilaxis en pacientes con alto riesgo de cursar con infecciones por *Aspergillus* en pacientes sometidos a trasplantes de células troncales hematopoyéticas.



## IPP-R

### 5. CONTRAINDICACIONES.

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

La administración concomitante con sustratos de CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina, ya que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede provocar una prolongación del QTc y ocurrencias raras de torsades de pointes (véase interacciones medicamentosas y de otro género).

La administración concomitante de voriconazol y sirolimus está contraindicada, debido a que se ha demostrado que el voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de sirolimus en sujetos sanos (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

La administración concomitante de voriconazol con rifampicina, carbamazepina o barbitúricos de acción prolongada (por ejemplo, Fenobarbital), está contraindicada debido a que es probable que estos productos medicinales disminuyan de manera significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

La administración concomitante de voriconazol con altas dosis de ritonavir (más de 400 mg dos veces al día) está contraindicada debido a que el ritonavir, en esta dosis, disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol en sujetos sanos (véase Interacciones medicamentosas y de otro género, para Dosis más bajas, véase Precauciones generales).

La administración concomitante de alcaloides del cornezuelo de centeno (ergotamina, dihidroergotamina) los cuales son sustratos del CYP3A4, está contraindicada debido a que las concentraciones plasmáticas aumentadas de estos productos medicinales pueden conducir a ergotismo (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

La administración concomitante de voriconazol con la hierba de San Juan está contraindicada (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

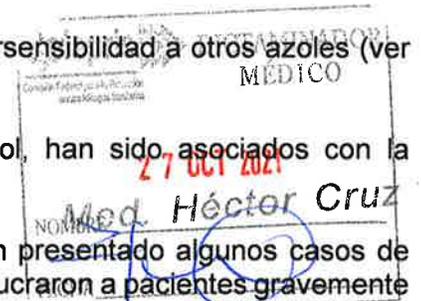
### 6. PRECAUCIONES GENERALES.

#### Hipersensibilidad.

Se debe tener precaución al prescribir Voriconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles (ver también sección 9).

Eventos adversos cardiacos: Algunos azoles, incluyendo el voriconazol, han sido asociados con la prolongación del intervalo QT.

Durante el desarrollo clínico y la vigilancia post-comercialización se han presentado algunos casos de torsade de pointes en pacientes que toman voriconazol. Estos casos involucraron a pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo que pueden prestarse a confusión, como antecedentes de quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, hipocaliemia y medicaciones concomitantes que pueden haber contribuido. Voriconazol deberá administrarse con precaución a pacientes con estas afecciones potencialmente proarrítmicas (véase Dosis y vía de administración).



## IPP-R

Se ha realizado un estudio en voluntarios sanos examinando el efecto sobre el intervalo QT de dosis únicas de voriconazol de hasta 4 veces la dosis diaria usual. Ninguno de los sujetos en ninguno de los grupos tuvo prolongación del QTc <sup>3</sup> 60 msec desde el valor basal. Ningún sujeto experimentó un intervalo que superase el umbral clínica y potencialmente relevante de 500 msec (véase Farmacocinética y farmacodinamia – Propiedades farmacodinámicas).

### Toxicidad hepática.

En estudios clínicos se han presentado pocos casos (0.1 y < 1%) de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con voriconazol (incluidos hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, aun con casos fatales). Se observaron casos de reacciones hepáticas tienen lugar sobre todo en pacientes que tienen padecimientos médicos graves subyacentes (principalmente enfermedades malignas de origen hematológico). Las reacciones hepáticas transitorias, incluidas hepatitis e ictericia, han sobrevenido en pacientes que no tienen otros factores de riesgo identificables. La disfunción hepática por lo general ha sido reversible al suspender la terapia.

**Monitoreo de la función hepática:** Se recomienda la vigilancia habitual de la función hepática de los pacientes que se encuentran en terapia con voriconazol, en especial mediante pruebas de función hepática y bilirrubinas. Se deberá considerar la suspensión del voriconazol si aparecen signos y síntomas clínicos concordantes con enfermedad hepática que puedan ser atribuibles al voriconazol (véase Dosis y vía de administración).

### Eventos adversos visuales.

Ha habido informes poscomercialización de eventos adversos visuales prolongados, incluyendo neuritis óptica y papiledema. Estos eventos se produjeron principalmente en pacientes gravemente enfermos que habían estado en condiciones subyacentes y/ o tomando concomitantemente medicamentos que pudieran haber causado o contribuido a éstos (véase Dosis y vía de administración).

### Eventos adversos renales.

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos sometidos a tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes que están siendo tratados con voriconazol también reciban al mismo tiempo medicaciones nefrotóxicas o que tengan padecimientos concurrentes que pueden dar lugar a deterioro de la función renal.

### Monitoreo de la función renal.

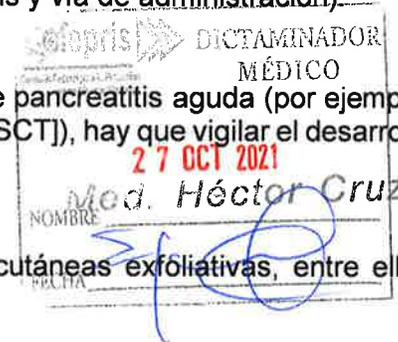
Los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de la función renal anormal. Esto debe incluir evaluación de laboratorio, particularmente creatinina sérica (véase Dosis y vía de administración).

### Monitoreo de la función pancreática.

Será preciso monitorear a los adultos y niños con factores de riesgo de pancreatitis aguda (por ejemplo, quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas [HSCT]), hay que vigilar el desarrollo de la pancreatitis durante el tratamiento con voriconazol.

### Eventos adversos dermatológicas.

En raras ocasiones algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, entre ellas síndrome de Stevens-Johnson, durante el tratamiento con voriconazol.



## IPP-R

En el caso de que un paciente desarrolle una reacción cutánea exfoliativa será preciso suspender la administración de voriconazol.

Además, voriconazol se ha asociado con reacción cutánea de fotosensibilidad. Se recomienda que los pacientes eviten la exposición intensa o prolongada a la luz solar directa durante el tratamiento con voriconazol. Se ha reportado carcinoma de células epidermoides de la piel y melanoma durante la terapia prolongada. En el caso de que un paciente desarrolle una lesión cutánea consistente con carcinoma de células epidermoides o melanoma, será preciso considerar la suspensión de voriconazol.

### Uso en niños

No se han establecido la seguridad y efectividad en niños menores de dos años de edad (véase Farmacocinética y farmacodinamia – Propiedades farmacodinámicas). El voriconazol está indicado en niños mayores de dos años de edad. Se debe vigilar la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede ser limitada en niños de 2 a 12 años con mala absorción y peso corporal muy bajo para la edad. En ese caso, se recomienda la administración I.V. del voriconazol.

### Metadona (sustrato de CYP3A4)

Las concentraciones plasmáticas elevadas de la metadona se han asociado con toxicidad incluida la prolongación del QT. Se recomienda la vigilancia frecuente de eventos adversos y toxicidad relacionada con la metadona durante la coadministración. Se puede necesitar reducir la dosis de metadona (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

### Opiáceos de acción breve (sustrato de CYP3A4)

Se deberá considerar la reducción de la dosis de alfentanil y otros opiáceos de acción breve con estructura similar a la de alfentanil y metabolizados por CYP3A4 (e.g., sufentanil, fentanil) cuando se administren concomitantemente con voriconazol (véase Interacciones medicamentosas y de otro género). Tomando en consideración que la vida media de alfentanil se prolonga cuando veces cuando el mencionado agente se administra concomitantemente con voriconazol, pudiera ser necesario realizar un monitoreo frecuente por eventos adversos asociados con los opiáceos (incluyendo un periodo más prolongado de monitoreo respiratorio).

### Oxicodona (sustrato de CYP3A4)

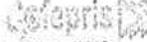
Será preciso considerar la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (e.g., hidrocodona) cuando se administren concomitantemente con voriconazol. Puede ser que se necesite realizar un monitoreo frecuente por eventos adversos asociados con los opiáceos (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

### Fenitoína (sustrato de CYP2C9 y potente inductor de CYP-450)

Se recomienda ejercer una estrecha vigilancia de niveles de fenitoína cuando se administran fenitoína con voriconazol al mismo tiempo. Se deberá evitar el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio supere al riesgo (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

### Rifabutina (inductor de CYP-450)

Se recomienda ejercer una estrecha vigilancia de cuadro hemático completo y eventos adversos del rifabutina (por ejemplo, uveítis) cuando se administra rifabutina con voriconazol, al mismo tiempo. Deberá evitarse el uso concomitante de voriconazol y rifabutina a menos que el beneficio supere al riesgo (véase Interacciones Medicamentosas y de otro género).

 DICTAMINADOR  
MÉDICO  
2017 OCT 28  
NOMBRE: Dr. Héctor Cruz

## IPP-R

### Ritonavir

Deberá evitarse la coadministración de voriconazol y ritonavir en bajas dosis (100 mg dos veces al día) a menos que el beneficio/riesgo justifique el uso del voriconazol (véase Interacciones medicamentosas y de otro género, para las dosis más altas, véase Contraindicaciones).

### Efavirenz (inductor de CYP-450; inhibidor y sustrato de CYP3A4)

Cuando el voriconazol se administra al mismo tiempo con efavirenz se debe aumentar la dosis de voriconazol a 400 mg dos veces al día y disminuir la de efavirenz a 300 mg una vez al día (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

### Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

El voriconazol puede causar cambios transitorios y reversibles de la visión, incluidos visión borrosa, alteración/reforzamiento de la percepción visual, o fotofobia.

Los pacientes tienen que evitar las tareas potencialmente riesgosas, como conducir vehículos u operar maquinarias mientras experimentan estos síntomas. Los pacientes no deben conducir por la noche mientras toman voriconazol.

## 7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

### Embarazo

No hay información adecuada disponible sobre el uso de voriconazol en mujeres embarazadas.

En estudios con animales se ha demostrado la toxicidad reproductiva en dosis altas (véase Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). El riesgo potencial en seres humanos es desconocido.

No se deberá usar voriconazol durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre claramente supere el riesgo potencial para el feto.

Las mujeres con posibilidad de concebir deberán siempre usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento.

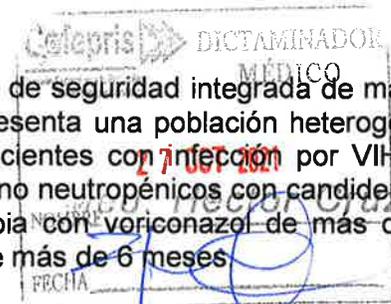
### Lactancia

No se ha investigado la excreción del voriconazol en la leche materna. No se deberá usar el voriconazol en madres lactantes a menos que el beneficio claramente supere el riesgo.

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

### Resumen del perfil de seguridad.

El perfil de seguridad del voriconazol se basa en una base de datos de seguridad integrada de más de 2,000 sujetos (1,655 pacientes en estudios terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, que contiene pacientes con enfermedad maligna hematológica, pacientes con infección por VIH con candidiasis esofágica e infecciones micóticas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos. 561 pacientes tuvieron una terapia con voriconazol de más de 12 semanas de duración, y 136 pacientes recibieron voriconazol durante más de 6 meses.



## IPP-R

Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron alteraciones visuales, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico, alteración de la función hepática, dificultad respiratoria y dolor abdominal.

La gravedad de los eventos adversos generalmente fue de leve a moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas cuando los datos de seguridad se analizaron por edad, raza o sexo.

Efectos indeseables reportados en sujetos que reciben Voriconazol:

SOC (Clasificación de órganos y sistemas)	Reacciones adversas a medicamentos
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	
Frecuentes	Sinusitis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Trombocitopenia, anemia (incluyendo macrocítica, microcítica, normocítica, megaloblástica, aplástica), leucopenia, pancitopenia.
Infrecuentes	Linfadenopatía, agranulocitosis, eosinofilia, coagulación intravascular diseminada, depresión medular.
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Infrecuentes	Reacción alérgica, reacción anafilactoide
<b>Trastornos endócrinos</b>	
Infrecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Raro	Hipertiroidismo, hipotiroidismo
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	
Frecuentes	Hipopotasemia, hipoglucemia
Infrecuentes	Hipercolesterolemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Alucinaciones, confusión, depresión, ansiedad, agitación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo, temblor parestesia
Infrecuentes	Ataxia, edema cerebral, hipertonía, nistagmo, síncope, disgeusia
Raro	Síndrome de Guillain-Barre, crisis oclógica, síndrome extrapiramidal, coma hepático, insomnio, encefalopatía, somnolencia durante la infusión.
<b>Trastornos visuales</b>	
Muy frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo percepción visual alterada/agudizada, visión borrosa, cambio de la visión de los colores, fotofobia)
Infrecuentes	Blefaritis, neuritis óptica, papiledema, e scleritis, diplopía
Raro	Hemorragia retiniana, opacidad de la córnea, atrofia óptica
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuentes	Vértigo
Raros	Hipoacusia, <i>tinnitus</i>

IPP-R

<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Edema pulmonar
Infrecuentes	Arritmia auricular, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia supraventricular, intervalo QT prolongado
Raro	Bloqueo auriculoventricular (AV) completo, bloqueo de la rama del fascículo, arritmia nodal, taquicardia ventricular (incluyendo <i>torsade de pointes</i> )
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis, flebitis
Raros	Linfangitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Síndrome de dificultad respiratoria
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
Frecuentes	Queilitis, gastroenteritis
Infrecuentes	Estreñimiento, duodenitis, dispepsia, gingivitis, glositis, pancreatitis, edema de la lengua, peritonitis
Raros	Colitis pseudomembranosa
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes	Prueba de función hepática anormal (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa [GGT], lactato deshidrogenasa [LDH], bilirrubina)
Infrecuentes	Colecistitis, colelitiasis, hígado agrandado, hepatitis, insuficiencia hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Exantema
Frecuentes	Edema facial, prurito, exantema maculopapular, reacción cutánea de fotosensibilidad, alopecia, dermatitis exfoliativa, púrpura
Infrecuentes	Erupción medicamentosa fija, eccema, psoriasis, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria
Raro	Angioedema, lupus eritematoso discoide, eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica, pseudoporfiria
No conocida	Lupus eritematoso cutáneo*, efélides*, lentigo*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Dolor de espalda
Infrecuentes	Artritis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Incremento de la creatinina, insuficiencia renal aguda, hematuria
Infrecuentes	Incremento de BUN, albuminuria, nefritis
Raros	Necrosis tubular renal
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Muy frecuentes	Fiebre, edema periférico
Frecuentes	Escalofríos, astenia, dolor torácico, reacción/inflamación en el sitio de administración, síndrome de influenza

CONSULTOR  
 MEDICO  
**27 OCT 2021**  
 NOMBRE: *Med. Héctor Cruz*  
 FECHA: *[Signature]*

\* Las frecuencias se clasifican así: muy frecuente <sup>3</sup> 10%; frecuente de <sup>3</sup> 1% a < 10%; infrecuente de <sup>3</sup> 0.1% a < 1%; raro de 0.01% a < 0.1%).

## IPP-R

### *Trastornos visuales.*

Los trastornos visuales relacionados con el tratamiento con voriconazol fueron muy frecuentes.

En ensayos terapéuticos, aproximadamente 21% de los sujetos experimentó alteración/reforzamiento de la percepción visual, visión borrosa, cambios de la visión del color o fotofobia.

Los trastornos visuales son transitorios y completamente reversibles, ya que la mayoría se resuelve espontáneamente en 60 minutos. Hay evidencia de atenuación con las dosis repetidas de voriconazol. El trastorno visual suele ser leve, rara vez obliga a la interrupción del medicamento y no se ha asociado con secuelas de largo plazo. Los trastornos visuales se pueden asociar con niveles plasmáticos dosis elevados.

Se han recibido reportes posteriores al mercadeo de eventos adversos visuales prolongados (véase Precauciones generales).

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el sitio de la acción se encuentre dentro de la retina.

En un estudio de voluntarios sanos en el cual se investigó el impacto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol ocasionó un descenso en la amplitud de la forma de las ondas en el electroretinograma (ERG). El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Los cambios en el ERG no progresaron a lo largo de 29 días de administración y fueron completamente reversibles al suspenderse la administración de voriconazol.

Se evaluó el efecto a largo plazo de voriconazol (mediana 169 días; rango 5-353 días) sobre la función visual en sujetos con paracoccidioidomicosis. Voriconazol no exhibió ningún efecto clínicamente relevante sobre la función visual según se evaluó a través de pruebas de agudeza visual, campos visuales, visión del color y sensibilidad ante el contraste. No se percibieron signos de toxicidad retiniana. 17/35 sujetos medicados con voriconazol experimentaron eventos adversos visuales. Dichos eventos no ocasionaron la suspensión de la terapia, por lo general fueron leves, se presentaron durante la primera semana de la terapia y se resolvieron durante la terapia continua con voriconazol.

Reacciones dermatológicas: Las reacciones dermatológicas fueron frecuentes en los pacientes tratados con voriconazol en los estudios clínicos, pero estos pacientes tenían enfermedades subyacentes serias y estaban recibiendo múltiples medicaciones concomitantes. La mayoría de las erupciones cutáneas fueron leves a moderadas. Los pacientes han sufrido reacciones cutáneas serias, incluidos síndrome de Stevens-Johnson (infrecuente), necrólisis epidérmica tóxica (rara) y eritema multiforme (rara) durante el tratamiento con voriconazol.

Si un paciente presenta una erupción cutánea debe ser sometido a estrecha vigilancia y suspender el voriconazol si las lesiones avanzan. Los pacientes que reciben terapia a largo plazo con voriconazol han presentado reacciones de fotosensibilidad (véase Precauciones generales).



## IPP-R

Pruebas de función hepática: La incidencia global de anomalías clínicamente significativas de las transaminasas en el programa clínico del voriconazol fue de 13.4% (200/1,493) de los sujetos tratados con voriconazol. Las anomalías de las pruebas de función hepática se pueden asociar con niveles plasmáticos o dosis más altas. La mayoría de las anomalías de las pruebas de función hepática se resolvió durante tratamiento sin ajuste de la dosis o luego del ajuste de la dosis, incluida la suspensión de la terapia.

El voriconazol ha sido asociado en unas pocas ocasiones con casos de toxicidad hepática seria, en pacientes con otros padecimientos subyacentes graves. Esto incluye casos de ictericia y casos de hepatitis y falla hepática que conduce a la muerte.

Uso en niños: Se investigó la seguridad de voriconazol en 245 pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad que fueron medicados con voriconazol en estudios farmacocinéticos (87 pacientes pediátricos) y en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de eventos adversos de los mencionados pacientes pediátricos resultó similar al observado en adultos, aunque los datos posteriores a la comercialización sugieren que pudiera haber más casos de reacciones cutáneas en la población pediátrica en comparación con los adultos.

Se han recibido reportes posteriores a la comercialización de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Reacciones relacionadas con la infusión: Se han observado reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo fiebre, rubor, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, debilidad, prurito y exantema durante la infusión de la formulación I.V. de voriconazol en sujetos sanos. Los síntomas aparecieron inmediatamente que se dio inicio a la infusión (véase Precauciones generales).

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

A menos que se especifique lo contrario, los estudios de interacción medicamentosa se han realizado en sujetos sanos de sexo masculino administrando dosis múltiple, en el estado estable, de voriconazol oral 200 mg dos veces al día. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

Esta sección contempla los efectos de otros productos medicinales sobre el voriconazol, los efectos del voriconazol sobre otros productos medicinales y las interacciones de doble vía.

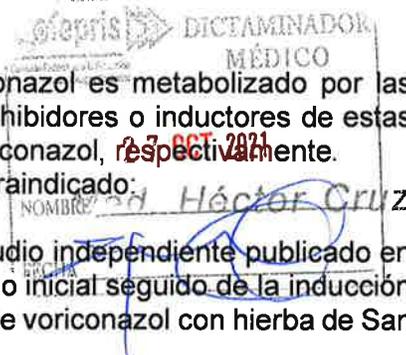
Las interacciones de las primeras dos secciones se presentan en el siguiente orden:

Contraindicaciones, para aquellas que requieren el ajuste de la dosificación y vigilancia estrecha; por último aquellas que no tienen interacción farmacocinética significativa.

Efectos de otros productos medicinales sobre el voriconazol: El voriconazol es metabolizado por las isoenzimas del citocromo P-450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir los niveles plasmáticos del voriconazol, respectivamente.

El uso concomitante de los siguientes agentes con voriconazol está contraindicado:

Hierba de San Juan (inductor de CYP-450; inductor de P-gp): En un estudio independiente publicado en voluntarios sanos, la hierba de San Juan exhibió un corto efecto inhibitorio inicial seguido de la inducción del metabolismo del voriconazol. En consecuencia, el uso concomitante de voriconazol con hierba de San Juan está contraindicado (véase Contraindicaciones).



## IPP-R

La exposición al voriconazol está significativamente reducida por la administración concomitante de los siguientes agentes:

**Rifampicina (potente inductor de CYP-450):** La rifampicina (600 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  (concentración plasmática máxima) y el  $ABC_t$  (área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo dentro de un intervalo de dosificación) del voriconazol en 93 y 96%, respectivamente. La coadministración de voriconazol y rifampicina está contraindicada (véase Contraindicaciones).

**Ritonavir (potente inductor de CYP-450; inhibidor y sustrato de CYP3A4):** Se investigó el efecto de la coadministración de voriconazol oral (200 mg dos veces al día) y dosis altas (400 mg) y dosis bajas (100 mg) de ritonavir oral en dos estudios separados en voluntarios sanos. Las dosis altas de ritonavir (400 mg dos veces al día) disminuyeron la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  en estado de equilibrio del voriconazol oral en un promedio de 66 y 82%, en tanto que las dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) disminuyeron la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  del voriconazol en un promedio de 24 y 39%, respectivamente.

La administración de voriconazol no tuvo efecto significativo sobre las medias de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $ABC_t$  de ritonavir en el estudio de dosis altas, aunque se observó una disminución menor de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  del ritonavir en estado de equilibrio en un promedio de 25 y 13%, respectivamente, en el estudio de interacción con dosis bajas de ritonavir.

En cada uno de estos estudios de interacción con ritonavir se identificó un sujeto con elevación de los niveles de voriconazol. La co-administración de voriconazol y dosis altas de ritonavir (más de 400 mg dos veces al día) está contraindicada.

Se debe evitar la coadministración de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día), a menos que una valoración de la proporción beneficio/riesgo del paciente justifique el uso del voriconazol (véase Contraindicaciones y Precauciones generales).

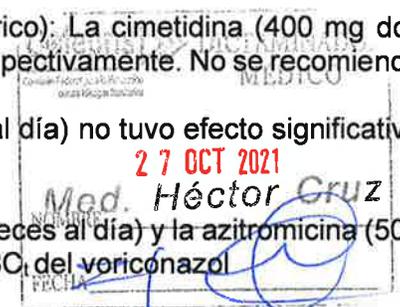
**Carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada (potentes inductores de CYP-450):** Aunque no se ha estudiado, es probable que la carbamazepina o los barbitúricos de acción prolongada (por ejemplo, fenobarbital) disminuyan en grado significativo los niveles plasmáticos de voriconazol. La coadministración de voriconazol con carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada está contraindicada (véase Contraindicaciones).

Debido a interacciones farmacocinéticas menores o no significativas, no se necesita hacer ajustes de la dosificación con los siguientes agentes:

**Cimetidina (inhibidor inespecífico de CYP-450 y aumenta el pH gástrico):** La cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  del voriconazol en 18 y 23%, respectivamente. No se recomienda hacer ajustes de la dosificación de voriconazol.

**Ranitidina (aumenta el pH gástrico):** La ranitidina (150 mg dos veces al día) no tuvo efecto significativo sobre la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  del voriconazol.

**Antibióticos macrólidos:** La eritromicina (inhibidor de CYP3A4; 1g dos veces al día) y la azitromicina (500 mg una vez al día) no tuvieron efecto significativo sobre la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  del voriconazol.



## IPP-R

Efectos del voriconazol sobre otros productos medicinales: El voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P-450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. En consecuencia, existe el potencial de que el voriconazol aumente los niveles plasmáticos de fármacos metabolizados por estas isoenzimas CYP-450.

Voriconazol deberá administrarse con cautela en pacientes que reciban medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

La administración concomitante estará contraindicada cuando también exista el potencial de que voriconazol incremente los niveles en plasma de sustancias metabolizadas por isoenzimas de CYP3A4 (e.g. ciertas antihistaminas, quinidina, cisaprida, pimozida) (véase Contraindicaciones).

El uso concomitante de los siguientes agentes con voriconazol está contraindicado:

Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida y quinidina (sustratos de CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de voriconazol con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, o quinidina está contraindicada, en virtud de que los niveles plasmáticos de los mencionados pueden provocar la prolongación de QTc y raros casos de torsade de pointes (véase Contraindicaciones).

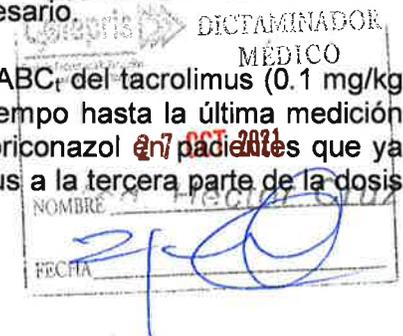
Sirolimus (sustrato de CYP3A4): Voriconazol incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  de sirolimus (dosis única de 2 mg) 556 y 1,014%, respectivamente. La administración concomitante de voriconazol y sirolimus está contraindicada.

Alcaloides del cornezuelo de centeno (sustratos de CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, es posible que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del cornezuelo de centeno (por ejemplo, ergotamina y dihidroergotamina) y provoque ergotismo. La administración concomitante de voriconazol con alcaloides del cornezuelo de centeno está contraindicada (véase Contraindicaciones).

La interacción del voriconazol con los siguientes agentes puede dar lugar a un aumento de la exposición a estos fármacos. En consecuencia, se debe considerar ejercer vigilancia estrecha o hacer ajustes de la dosificación.

Ciclosporina (sustrato de CYP3A4): En receptores estables de trasplante renal, el voriconazol aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  de la ciclosporina en por lo menos 13 y 70%, respectivamente. Cuando se inicia el voriconazol en pacientes que ya están recibiendo ciclosporina se recomienda reducir a la mitad la dosis de la ciclosporina y vigilar estrechamente los niveles de ciclosporina. El aumento de los niveles de ciclosporina se ha asociado con nefrotoxicidad. Cuando se suspende el voriconazol, se deben vigilar estrechamente los niveles de ciclosporina y aumentar la dosis si es necesario.

Tacrolimus (sustrato de CYP3A4): El voriconazol aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  del tacrolimus (0.1 mg/kg dosis única) (área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo hasta la última medición cuantificable) en 117 y 221%, respectivamente. Cuando se inicia el voriconazol en pacientes que ya están recibiendo tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y vigilar estrechamente los niveles de tacrolimus.



## IPP-R

El aumento de los niveles de tacrolimus se ha asociado con nefrotoxicidad. Cuando se suspende la administración del voriconazol, se deben vigilar estrechamente los niveles de tacrolimus y aumentar la dosis si es necesario.

**Metadona (sustrato de CYP3A4):** La administración de dosis repetidas de voriconazol oral (400 mg c/12 h durante 1 día, luego 200 mg c/12 h durante 4 días) aumentó la  $C_{m\acute{a}x.}$  y el  $ABC_t$  de la R-metadona farmacológicamente activa en 31% (IC90%: 22%, 40%) y 47% (IC90%: 38%, 57%), respectivamente, en sujetos que recibían una dosis de mantenimiento de metadona (30-100 mg QD) (véase Precauciones generales).

**Opiáceos de corta acción (sustrato de CYP3A4):** En una publicación independiente, la administración en estado constante de voriconazol oral incrementó 6 veces el  $ABC_8$  de una toma única de alfentanil.

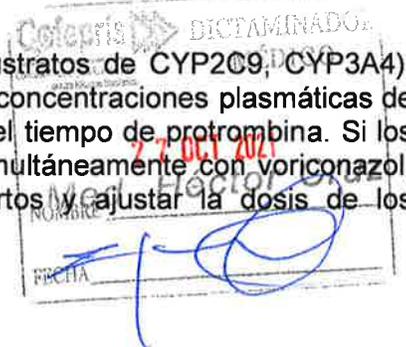
Será preciso considerar la reducción de la dosis de alfentanil y otros opiáceos de acción breve con estructura similar a alfentanil y metabolizados por CYP3A4 (e.g., sufentanil) cuando se administren concomitantemente con voriconazol.

**Fentanil (sustrato de CYP3A4):** En un estudio publicado independiente, el uso concomitante de voriconazol (400 mg Q12 h el día 1, luego 200 mg Q12 h el día 2) con una sola administración I.V. de fentanil (5 µg/kg) provocó un incremento de 1.4 veces en la media de  $ABC_{0-8}$  de fentanil (rango 1.12-1.60 veces). Se recomienda el monitoreo prolongado y frecuente de los pacientes por depresión respiratoria y otros eventos adversos asociados con fentanil cuando voriconazol se administre concomitantemente con dicho agente, y en caso necesario habrá que reducir la dosis de fentanil.

**Oxicodona (sustrato de CYP3A4):** En un estudio independiente publicado, la administración concomitante de múltiples dosis de voriconazol oral (400 mg Q12 h, el día 1, seguidos de cinco tomas de 200 mg Q12 h los días 2 a 4) con una dosis oral única de 10 mg de oxicodona el día 3 provocó un incremento de 1.7 veces (rango 1.4 a 2.2 veces) y 3.6 veces (rango 2.7- a 5.6-fold) en la media de la  $C_{m\acute{a}x.}$  y el  $ABC_{0-8}$  de oxicodona, respectivamente. La media de la vida media de eliminación de oxicodona también se incrementó 2.0 veces (rango 1.4 a 2.5 veces). Puede ser que se necesite reducir la dosis de oxicodona durante el tratamiento con voriconazol a fin de evitar eventos adversos relacionados con los opiáceos. Se recomienda el monitoreo prolongado y frecuente por efectos adversos asociados con oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4.

**Warfarina (sustrato de CYP2C9):** La administración concomitante de voriconazol (300 mg dos veces al día) con warfarina (toma única de 30 mg) incrementó 93% el tiempo máximo de protrombina. Se recomienda el monitoreo estrecho del tiempo de protrombina cuando warfarina y voriconazol se administren de manera concomitante.

Otros anticoagulantes orales e.g., fenprocoumon, acenocoumarol (sustratos de CYP2C9, CYP3A4): Aunque no se ha estudiado, puede ser que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de las cumarinas y en consecuencia, puede provocar un incremento en el tiempo de protrombina. Si los pacientes que reciben preparaciones de cumarina son medicados simultáneamente con voriconazol, será preciso monitorear el tiempo de protrombina a intervalos cortos y ajustar la dosis de los anticoagulantes según corresponda.



## IPP-R

**Sulfonilureas (sustratos de CYP2C9):** Aunque no se ha estudiado, voriconazol puede incrementar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas, (e.g., tolbutamida, glipizida y gliburida) y en consecuencia, ocasionar hipoglucemia. Se recomienda monitorear estrechamente la glucosa sanguínea durante la administración concomitante.

**Estatinas (sustratos de CYP3A4):** Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha demostrado que voriconazol inhibe el metabolismo de lovastatina in vitro (microsomas hepáticos humanos). En consecuencia, es probable que voriconazol incremente los niveles plasmáticos de las estatinas que son metabolizadas por CYP3A4. Se recomienda que se considere ajustar la dosis de la estatina durante la administración concomitante con voriconazol. El incremento de los niveles de estatinas se ha asociado con rabdomiólisis.

**Benzodiazepinas (sustratos de CYP3A4):** Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha demostrado que voriconazol inhibe el metabolismo de midazolam in vitro (microsomas hepáticos humanos). En consecuencia, es probable que voriconazol incremente los niveles plasmáticos de las benzodiazepinas que son metabolizadas por CYP3A4 (e.g., midazolam, triazolam, alprazolam) y que provoque un efecto sedante prolongado. Se recomienda que se considere ajustar la dosis de la benzodiazepina durante su administración concomitante con voriconazol.

**Alcaloides de la vinca (sustratos de CYP3A4):** Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y conducir a neurotoxicidad. Por esta razón, se recomienda considerar el ajuste de la dosis del alcaloide de la vinca.

**Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (FAINEs):** Voriconazol incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC de ibuprofeno (dosis única 400 mg) 20 y 100%, respectivamente. Voriconazol incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC de diclofenaco (dosis única 50 mg) 114 y 78%, respectivamente. Se recomienda el monitoreo frecuente por eventos adversos y toxicidad relacionada con los FAINEs. Es posible que se necesite ajustar la dosis de los FAINEs.

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativo cuando se administró voriconazol conjuntamente con los siguientes agentes. Por tanto, no es necesario el ajuste de la dosificación de estos agentes.

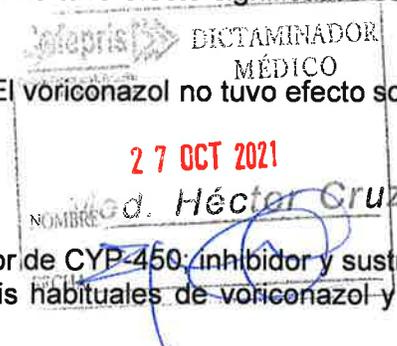
**Prednisolona (sustrato de CYP3A4):** El voriconazol aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  de la prednisolona (60 mg, dosis única) en 11 y 34%, respectivamente. No se recomienda hacer ajuste de la dosificación.

**Digoxina (transporte mediado por la P-glicoproteína):** El voriconazol no tuvo efecto significativo sobre la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  de la digoxina (0.25 mg una vez al día).

**Ácido micofenólico (sustrato de la transferasa de UDP-glucuronilo):** El voriconazol no tuvo efecto sobre la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  del ácido micofenólico (1 g, dosis única).

Interacciones en dos sentidos:

**Efavirenz (inhibidor no nucleosido de la transcriptasa inversa [inductor de CYP-450; inhibidor y sustrato de CYP3A4]):** No deben administrarse concomitantemente las dosis habituales de voriconazol y las dosis habituales de efavirenz.



## IPP-R

En sujetos sanos, efavirenz en estado constante (400 mg por V.O. una vez al día) redujo la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  en estado constante de voriconazol un promedio de 61 y 77%, respectivamente.

En el mismo estudio, voriconazol en estado constante (400 mg por V.O. cada 12 horas por 1 día, luego 200 mg por V.O. cada 12 horas durante 8 días) incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  en estado constante de efavirenz un promedio de 38 y 44%, respectivamente, en los mismos sujetos.

En otro estudio en sujetos sanos, la dosis de 300 mg BID de voriconazol en combinación con efavirenz a dosis baja (300 mg una vez al día) no dio lugar a una exposición suficiente a voriconazol.

Tras la administración concomitante de voriconazol 400 mg dos veces al día con efavirenz 300 mg por V.O. una vez al día en sujetos sanos, el  $ABC_t$  de voriconazol se redujo 7% y la  $C_{m\acute{a}x}$  se incrementó 23%, en comparación con voriconazol 200 mg dos veces al día por sí solo. El  $ABC_t$  de efavirenz se incrementó 17% y la  $C_{m\acute{a}x}$  resultó equivalente en comparación con efavirenz 600 mg una vez al día por sí solo. Dichas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

Cuando voriconazol se administre concomitantemente con efavirenz, la dosis de mantenimiento de voriconazol deberá incrementarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz deberá reducirse 50%, i.e., a 300 una vez al día (véase Dosis y vía de administración). La posología inicial de efavirenz deberá restablecerse una vez que se suspenda el tratamiento con voriconazol.

Fenitoína (sustrato de CYP2C9 y potente inductor de CYP-450): Se debe evitar el uso concomitante de voriconazol y fenitoína a menos que el beneficio supere al riesgo.

La fenitoína (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  del voriconazol en 49 y 69%, respectivamente. El voriconazol (400 mg dos veces al día, véase Dosis y vía de administración) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  de la fenitoína (300 mg una vez al día) en 67 y 81%, respectivamente. Se recomienda ejercer estrecha vigilancia de los niveles de fenitoína cuando este agente se administra al mismo tiempo con voriconazol.

La fenitoína se puede administrar al mismo tiempo con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta hasta 5 mg/kg por vía I.V. cada 12 horas o de 200 mg a 400 mg por V.O., cada 12 horas (100 mg a 200 mg por V.O., cada 12 horas en pacientes que pesen menos de 40 kg) (véase Dosis y vía de administración).

Rifabutina (potente inductor de CYP-450): Rifabutina (300 mg una vez al día) redujo la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  de voriconazol a 200 mg dos veces al día 69 y 78%, respectivamente. Durante la administración concomitante con rifabutina, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  de voriconazol a 350 mg dos veces al día se ubicaron en 96 y 68% de los niveles observados cuando se administra por sí solo a 200 mg dos veces al día. A una dosis de voriconazol de 400 mg dos veces al día, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  resultaron 104 y 87% más elevadas, respectivamente, en comparación con voriconazol solo a 200 mg dos veces al día. Voriconazol a 400 mg dos veces al día incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  de rifabutina 195 y 331%, respectivamente.

27 OCT 2016  
Med. Héctor Cruz  
NOMBRE  
FECHA

## IPP-R

En el caso de que el beneficio resulte más importante que el riesgo, rifabutinina podrá administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg por vía I.V. cada 12 horas o de 200 mg a 350 mg por V.O. cada 12 horas (100 mg a 200 mg por V.O. cada 12 horas en pacientes que pesen menos de 40 kg) (véase Dosis y vía de administración). Se recomienda el monitoreo estrecho de los recuentos de sangre entera y los eventos adversos por rifabutinina (e.g., uveitis) cuando dicho agente se administre concomitantemente con voriconazol.

Omeprazol (inhibidor de CYP2C19, sustrato de CYP2C19 y CYP3A4): El omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  del voriconazol en 15 y 41%, respectivamente. No se recomienda hacer ajustes de la dosificación del voriconazol. El voriconazol aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  del omeprazol en 116 y 280%, respectivamente. Cuando se inicia el voriconazol en pacientes que ya están recibiendo omeprazol, se recomienda reducir a la mitad la dosis del omeprazol. El metabolismo de otros inhibidores de la bomba de protones, que son sustratos de CYP2C19, también puede ser inhibido por el voriconazol.

Anticonceptivos orales (sustrato de CYP3A4): La administración concomitante de voriconazol y un anticonceptivo oral (1 mg noretisterona y 0.035 mg etinilestradiol; una vez al día) en mujeres sanas provocó incrementos en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  de etinilestradiol (36 y 61% respectivamente) y noretisterona (15 y 53% respectivamente). La  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  de voriconazol se incrementaron 14 y 46%, respectivamente.

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

Tomando en consideración que la proporción entre noretisterona y etinilestradiol se mantuvo similar durante la interacción con voriconazol, es probable que su actividad anticonceptiva no se vea afectada. Se recomienda el monitoreo por eventos adversos relacionados con los anticonceptivos orales durante la administración concomitante con voriconazol.

Indinavir (inhibidor y sustrato de CYP3A4): Indinavir (800 mg tres veces al día) no exhibió ningún efecto significativo sobre la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_t$  de voriconazol. Voriconazol no tuvo efecto significativo sobre la  $C_{m\acute{a}x}$ , la  $C_{m\acute{i}n}$  y la  $ABC_t$  de indinavir (800 mg tres veces al día).

Otros inhibidores de la proteasa de VIH (sustratos e inhibidores de CYP3A4): Los estudios in vitro sugieren que es factible que voriconazol inhiba el metabolismo de los inhibidores de la proteasa de VIH (e.g., saquinavir, amprenavir y nelfinavir). Los estudios in vitro también demuestran que el metabolismo de voriconazol podría verse inhibido por los inhibidores de la proteasa de VIH. Será preciso vigilar estrechamente a los pacientes por toxicidad farmacológica durante la administración concomitante de voriconazol e inhibidores de la proteasa de VIH.

Otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs) (sustratos de CYP3A4, inhibidores o inductores de CYP-450): Los estudios in vitro demuestran que el metabolismo de voriconazol podría verse inhibido por delavirdina. Aunque no se ha estudiado, puede ser que nevirapina induzca el metabolismo de voriconazol. También es factible que voriconazol inhiba el metabolismo de los INNTIs. Será preciso monitorear estrechamente a los pacientes por toxicidad farmacológica durante la administración concomitante de voriconazol y los INNTIs.

## IPP-R

### 10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Los estudios de toxicidad con administración reiterada con voriconazol indicaron que el hígado constituye el órgano blanco.

Se presentó hepatotoxicidad a exposiciones en plasma similares a las obtenidas a dosis terapéuticas en humanos, situación común con otros agentes antimicóticos.

En ratas, ratones y perros, voriconazol también indujo cambios suprarrenales mínimos. Los estudios convencionales de farmacología sobre seguridad, genotoxicidad o potencial carcinogénico no revelaron un riesgo especial para los humanos.

En los estudios de reproducción, se demostró que voriconazol es teratogénico en ratas y embriotóxico en ratones a exposiciones sistémicas iguales a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas. En el estudio de desarrollo pre- y posnatal en ratas a exposiciones inferiores a las obtenidas en humanos con dosis terapéuticas, voriconazol prolongó la duración de la gestación y el parto y produjo distocia con la consecuente mortalidad materna y el descenso de la supervivencia perinatal de las crías. Es probable que los efectos sobre el parto estén mediados por mecanismos específicos de las especies, los cuales impliquen la reducción de los niveles de estradiol, y son consistentes con los observados con otros agentes antimicóticos de la clase de los azoles.

Los datos preclínicos sobre el vehículo intravenoso, SBECD, indicaron que los principales efectos fueron vacuolación del epitelio del tracto urinario y activación de los macrófagos en el hígado y los pulmones en los estudios de toxicidad con administración reiterada

### 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

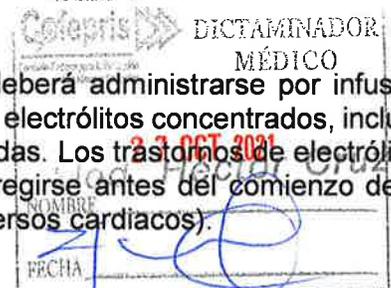
El voriconazol requiere reconstitución y dilución antes de su administración como una infusión I.V.

El polvo para solución para infusión de voriconazol, no se recomienda para inyección en bolo.

Se recomienda que el voriconazol se administre con una velocidad máxima de 3 mg/kg por hora, durante 1 a 2 horas.

El contenido del vial se reconstituye con 19 mL de agua grado inyectable para obtener una solución transparente que contiene 10 mg/mL de voriconazol y un volumen extraíble de 20 mL. Deseche el vial si el vacío no tira el diluyente en el vial.

Productos sanguíneos y electrolitos concentrados: Voriconazol no deberá administrarse por infusión concomitantemente, con algún producto sanguíneo o infusión corta de electrolitos concentrados, incluso si las dos infusiones se administran por líneas I.V. (o cánulas) separadas. Los trastornos de electrolitos como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deberán corregirse antes del comienzo de la terapia con voriconazol (véase Precauciones generales, Eventos adversos cardíacos).



## IPP-R

Soluciones I.V. que contengan electrolitos (no concentrados): La infusión de voriconazol puede administrarse al mismo tiempo que otras soluciones I.V. que contengan electrolitos (no concentrados), aunque deberá administrarse a través de una línea separada.

Nutrición parenteral total (NPT): La infusión de voriconazol puede administrarse al mismo tiempo que la nutrición parenteral total, aunque deberá administrarse a través de una línea separada. En caso de que se administre a través de un catéter de múltiples lúmenes, la NPT tendrá que administrarse utilizando un puerto diferente del que se use para voriconazol.

Uso en adultos: La terapia deberá comenzar con el régimen posológico de carga de voriconazol intravenoso u oral a fin de alcanzar concentraciones en plasma el Día 1 las cuales se aproximen al estado constante. Con base en la alta biodisponibilidad oral (96%; véase Farmacocinética y farmacodinamia – Propiedades farmacocinéticas), se puede cambiar entre la administración I.V. y la oral cuando resulte clínicamente indicado.

La tabla que aparece a continuación proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

	Intravenosa
<b>Régimen de dosis de carga (primeras 24 horas)</b>	6 mg/kg cada 12 horas (las primeras 24 horas)
<b>Dosis de mantenimiento (después de las primeras 24 horas)</b>	
Prevención de infecciones importantes <i>Candida</i> invasiva grave / <i>Aspergilosis</i> invasiva / Infecciones por <i>Scedosporium</i> y <i>Fusarium</i> otras infecciones serias por moho.	3 mg/kg cada 12 horas 4 mg/kg cada 12 horas
Candidemia en pacientes no-neutropénicos Candidiasis esofágica	3-4 mg/kg cada 12 horas <sup>b</sup> Sin recomendaciones

### Ajuste de la dosis:

Administración I.V.: Si la respuesta del paciente a 3 mg/kg cada 12 horas es inadecuada, la dosis de mantenimiento intravenosa puede aumentarse a 4 mg/kg cada 12 horas.

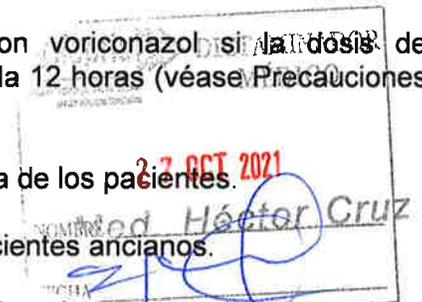
Si los pacientes no logran tolerar 4 mg/kg cada 12 horas, habrá que reducir la dosis de mantenimiento I.V. a un mínimo de 3 mg/kg cada 12 horas.

Rifabutina o fenitoína podrán administrarse concomitantemente con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg por vía I.V. cada 12 horas (véase Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

La duración de la terapia dependerá de la respuesta clínica y micológica de los pacientes.

Uso en ancianos: No es necesario ajustar la dosis en el caso de los pacientes ancianos.

Polvo para solución para infusión: En el caso de los pacientes con disfunción renal moderada a severa (depuración de creatinina < 50 ml/min), se presenta acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutiléter β-ciclodextrina sódica (SBECD). A dichos pacientes se les deberá administrar voriconazol, a menos que



## IPP-R

la valoración del riesgo y el beneficio para el paciente justifique el uso de voriconazol intravenoso. Será preciso monitorear estrechamente los niveles de creatinina en suero en los mencionados pacientes y, en caso de observarse incrementos, habrá que considerar el cambio a la terapia con voriconazol oral.

Voriconazol es hemodializado con una depuración de 121 ml/min. Una sesión de hemodiálisis de cuatro horas no elimina la cantidad suficiente de voriconazol para justificar un ajuste de la dosis. El vehículo intravenoso, SBECD, es hemodializado con una depuración de 55 ml/min.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con lesión hepática aguda, manifestada mediante pruebas de función hepática elevada (ALAT, ASAT).

Se recomienda el monitoreo continuo de las pruebas de función hepática por si se presentan elevaciones adicionales.

Se recomienda que se utilicen los regímenes posológicos de carga habituales pero que se administre la mitad de la dosis de mantenimiento en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B) que reciban voriconazol.

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

Voriconazol se ha asociado con elevaciones de las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, entre ellos ictericia, y solamente podrá utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa si el beneficio resulta más importante que el potencial riesgo.

Será preciso monitorear estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática severa por si se presenta toxicidad medicamentosa.

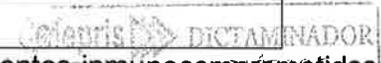
Uso en niños: No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos de menos de 2 años de edad (véase Farmacocinética y farmacodinamia). En consecuencia, voriconazol no está recomendado para niños menores de 2 años de edad.

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

<b>Régimen posológico de carga</b>	No se recomienda administrar dosis de carga oral o I.V.
<b>Dosis de mantenimiento</b>	Dosis I.V.
	7 mg/Kg dos veces al día

\*\* Con base en un análisis farmacocinético de poblaciones en 82 pacientes inmunocomprometidos entre 2 y < 12 años de edad.

\*\* Con base en un análisis farmacocinético de poblaciones en 47 pacientes inmunocomprometidos entre 2 y < 12 años de edad

  
 27 OCT 2021  
 NOMBRE Héctor Cruz

En el caso de que los pacientes pediátricos no logren tolerar una dosis I.V. de 7 mg/kg dos veces al día, se podrá considerar reducir la dosis de 7 a 4 mg/kg dos veces al día con base en el análisis farmacocinético de poblaciones y la experiencia clínica previa. Ello proporciona una exposición equivalente a 3 mg/kg dos veces al día en adultos (véase Dosis y vía de administración, Uso en adultos).

## IPP-R

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos entre 2 y < 12 años de edad con insuficiencia hepática o renal (véase Reacciones secundarias y adversas y Farmacocinética y farmacodinamia).

Los adolescentes (12 a 16 años de edad) deberán ser tratados como adultos.

### 12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

En los estudios clínicos se presentaron tres casos de sobredosis accidental todos tuvieron lugar en pacientes pediátricos que recibieron hasta cinco veces la dosis I.V. recomendada de voriconazol.

Se reportó un solo evento adverso de fotofobia con duración de 10 minutos.

No existe ningún antídoto conocido para voriconazol; se recomienda que el tratamiento de la sobredosis sea sintomático y de apoyo.

Voriconazol es hemodializado con una depuración de 121 ml/min. Por vía I.V., SBECD, es hemodializado con una depuración de 55 ml/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis podría ayudar a la eliminación de voriconazol y SBECD del cuerpo.

### 13. PRESENTACIÓN.

Caja con un frasco ampula de 200 mg de voriconazol e instructivo anexo.

### 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

*Literatura exclusiva para médicos. Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante. No se administre si la solución no es transparente. Si contiene partículas en suspensión o sedimentos, No se administre si el cierre ha sido violado. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en menores de 2 años. No se administre durante el embarazo y lactancia. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [farmacovigilancia.mexico@viatris.com](mailto:farmacovigilancia.mexico@viatris.com)*

### 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

**Hecho en India por:**  
MYLAN LABORATORIES LIMITED  
[HSF],  
Plot No. 14, Sipcot II, Krishnagiri Road,  
Hosur, Tamil Nadu 635130, India.

**Para:**  
MADAUS GMBH.  
Lütticher Straße 5, 53842 Troisdorf,  
Alemania.

### Importado, distribuido y representante legal:

MEDA PHARMA S. DE R.L. DE C.V.  
Avenida Industria Automotriz No. 128, Lote C,  
Subíndice 44, Edificio A-2, Parque Industrial el  
Coecillo, C.P. 50246, Toluca de Lerdo, ~~Estado de~~  
México, México.



### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA DE SALUD.

Reg. No. 153M2019 SSA IV