

0878/CNFV/DNFD
Panamá, 22 de julio de 2014

Para: **Profesionales Sanitarios**

De: **MAGÍSTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA INFORMATIVA

RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA, FOTOTOXICIDAD Y CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ASOCIADO AL USO DE VORICONAZOL.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) ha publicado un artículo donde recuerda el riesgo de toxicidad hepática, fototoxicidad y carcinoma de células escamosas de la piel asociado al voriconazol. Por lo que se debe realizar prueba de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con voriconazol y al menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento. También recomienda a los pacientes que eviten la exposición al sol mientras están tomando voriconazol.

El voriconazol es un medicamento antifúngico indicado para determinados empeoramientos de infecciones por hongos potencialmente mortales en adultos y niños mayores de 2 años. El voriconazol se sabe que está asociado a un riesgo de toxicidad hepática, fototoxicidad y carcinoma de células escamosas de la piel.

En los ensayos clínicos, algunos participantes tuvieron reacciones hepáticas graves mientras estaban tomando voriconazol (incluyendo hepatitis y fallo hepático fulminante), algunos de los cuales fueron mortales. La mayoría de estas reacciones fueron en personas con condiciones médicas subyacentes serias. Reacciones hepáticas transitorias (por ejemplo, ictericia, niveles de enzimas hepáticas elevadas) han ocurrido en personas que tomaron el voriconazol, pero tenían otros factores de riesgo. La función hepática generalmente vuelve a la normalidad una vez que se detiene el voriconazol.

El fabricante está distribuyendo herramientas para aumentar la concienciación y mejorar el seguimiento y la gestión de estos riesgos.

VORICONAZOL

Grupo Farmacoterapéutico

Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos

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.

Indicaciones Terapéuticas

Voriconazol es un fármaco 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.

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Monitorización de la función hepática

Debe monitorearse cuidadosamente a los pacientes que reciben voriconazol por toxicidad hepática. El manejo clínico debe incluir la evaluación de laboratorio de la función hepática (específicamente AST y ALT) al inicio del tratamiento con voriconazol y al menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento. El tratamiento debe ser tan corto como sea posible, sin embargo, si con base en la evaluación riesgo beneficio se continúa el tratamiento, la frecuencia de monitoreo puede reducirse a una vez al mes si no hay cambios en las pruebas de función hepática.

Si las pruebas de función hepática se elevan marcadamente, debe discontinuarse el tratamiento con voriconazol, a menos que el juicio médico del riesgo beneficio del tratamiento con el paciente justifique continuar con su uso.

El monitoreo de la función hepática debe llevarse a cabo tanto en niños como en adultos.

Tratamiento a largo plazo

Las siguientes reacciones adversas graves se han notificado con relación al tratamiento de voriconazol a largo plazo. Por lo tanto, los médicos deben, considerar la necesidad de limitar la exposición a voriconazol:

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas de la piel en pacientes con, algunos de los cuales habían comunicado anteriormente reacciones fototóxicas. Si se producen reacciones fototóxicas, se debe considerar la retirada del tratamiento con voriconazol tras una valoración multidisciplinaria y se debe remitir al paciente a un dermatólogo. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol. Se debe realizar una evaluación dermatológica de manera sistemática y regular, siempre que se continúe el tratamiento con voriconazol a pesar de la aparición de lesiones relacionadas con la fototoxicidad, para permitir una detección y gestión temprana de las lesiones premalignas. Se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol en caso de identificarse lesiones cutáneas premalignas o carcinoma de células escamosas.

Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas se encuentran registrados dos productos comerciales que contienen como principio activo Voriconazol:

Nombre Comercial	Laboratorio	No. Registro
Vfend 200 mg Polvo para Solución Inyectable Infusión Intravenosa	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ltd., de Irlanda; Acond. Sec. Pfizer PGM de Francia ; Titular: Pfizer Limited de Reino Unido	78778
Vfend 200 mg Tabletas Recubiertas	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, de Alemania; Titular: Pfizer Limited de Reino Unido.	57843

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, no se han recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas para los productos registrados.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda lo siguiente:

- ❖ A los profesionales de la salud, realizar prueba de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con voriconazol (específicamente, niveles de aspartato transaminasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT]) y al menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento y luego mensualmente, si no hay cambios en el primer mes de tratamiento.
- ❖ A los profesionales de salud, interrumpir el tratamiento de voriconazol si los niveles de AST o ALT se vuelven notablemente elevados, a menos que considere los beneficios del tratamiento con voriconazol para compensar el riesgo de toxicidad hepática en ese individuo.
- ❖ A los profesionales de la salud, remitir a los pacientes con reacciones fototóxicas a un dermatólogo y considerar la suspensión del tratamiento con voriconazol.
- ❖ A los profesionales de la salud, si se continuó el tratamiento con voriconazol a pesar de una reacción fototóxica, revisar la piel frecuentemente y minuciosamente para detectar y gestionar las lesiones pre-cancerosas lo más pronto posible.
- ❖ A los profesionales de la salud, interrumpir el tratamiento con voriconazol si se identifican lesiones cutáneas precancerosas o carcinoma de células escamosas. Tener en cuenta que los pacientes pueden desarrollar carcinoma de células escamosas y sin una reacción fototóxica antes.
- ❖ A los pacientes, evitar la exposición al sol mientras está tomando voriconazol. Se le aconseja a los pacientes llevar ropa protectora y usar protector solar con un factor de protección solar alto.
- ❖ A los pacientes cualquier inquietud o consulta sobre el medicamento dirigirse a su médico.

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, fax 512-9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes bibliográficas:

- (1) <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON418519>
- (2) Monografía del producto que reposa en el expediente de Registro Sanitario
- (3) http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf

MFD -----última línea-----