

NEUCLER® VORiconazol 200 mg

COMPOSICIÓN: cada vial contiene: voriconazol 200 mg.

FORMA FARMACEUTICA: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: intravenosa.

POSOLÓGICO O DOSIFICACIÓN: según criterio médico.

CONTRAINDICACIONES: contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al voriconazol o a cualquiera de los excipientes. Está contraindicado administrar concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, sirolimus, rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada, ritonavir, alcaloides del ergot y hierba de san juan. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Riesgo de zigomicosis. Embarazo.

Hipersensibilidad: se debe tener precaución cuando se prescriba voriconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Reacciones relacionadas con la infusión: durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol, se observaron reacciones relacionadas con la infusión, predominantemente enrojecimiento facial y náuseas. Dependiendo de la severidad de los síntomas, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Eventos adversos cardíacos: algunos azoles, incluido el voriconazol, se han asociado con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Durante el desarrollo clínico y la vigilancia post-comercialización, se han presentado casos raros de torsade de pointes en pacientes que toman voriconazol. Esos casos ocurrieron en pacientes gravemente enfermos, con múltiples factores de riesgo que generan confusión, como historia de quimioterapia cardiotoxicidad, cardiomiopatía, hipocalcemia y medicamentos concomitantes que pudieron haber sido contribuyentes. Voriconazol debe ser administrado con precaución en los pacientes con condiciones potencialmente proaritmicas como:

• Prolongación del QT, congénita o adquirida. • Cardiomiopatía, en particular cuando hay insuficiencia cardíaca. • Bradicardia sinusal. • Arritmias sintomáticas. • Uso concomitante de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Alteraciones electrolíticas, como hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben ser controladas y corregidas, si es necesario, antes de iniciar y durante el tratamiento con voriconazol. Se condujo un estudio en voluntarios sanos, que examinó el efecto sobre el intervalo QT de dosis únicas de voriconazol, hasta 4 veces mayores que la dosis diaria usual. Ningún sujeto de ningún grupo tuvo un incremento en el QTc de > 60 mseg a partir de la línea de base. Ningún sujeto experimentó un intervalo superior umbral que potencialmente tiene relevancia clínica, de 500 mseg.

Toxicidad hepática: en estudios clínicos hubo casos de reacciones hepáticas serias, durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, incluyendo casos fatales). Se observó que los casos de reacciones hepáticas ocurrieron principalmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes graves (predominantemente malignidades hematológicas). En pacientes sin otros factores de riesgo identificables, ocurrieron reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia. La disfunción hepática usualmente ha sido reversible al discontinuar la terapia.

Monitoreo de la función hepática: los pacientes que reciben voriconazol deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar toxicidad hepática. El manejo clínico debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (AST y ALT) en el inicio del tratamiento con voriconazol y al menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento. Si se continúa el tratamiento, la frecuencia de monitoreo puede reducirse a mensual si no hay cambios en las pruebas de función hepática. Si las pruebas de función hepática se tornan notablemente elevadas, voriconazol debe interrumpirse, salvo que el criterio médico del riesgo-beneficio del tratamiento para el paciente justifique el uso continuo.

Eventos adversos visuales: hay reportes postmercadeo de eventos adversos visuales prolongados, incluyendo neuritis óptica y papiledema. Estos eventos ocurren principalmente en pacientes severamente enfermos con condiciones subyacentes y/o medicamentos concomitantes, las cuales pueden haber causado o contribuido a la aparición de estos eventos.

Eventos adversos renales: se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes severamente enfermos, en tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes que están siendo tratados con voriconazol, estén siendo tratados concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos y que presenten condiciones concurrentes que pueden resultar en función renal disminuida.

Monitoreo de la función renal: los pacientes deben ser monitoreados para detectar desarrollo de función renal anormal. Esto debe incluir exámenes de laboratorio, particularmente creatinina sérica.

Monitoreo de la función pancreática: pacientes adultos y niños con factores de riesgo para desarrollar pancreatitis aguda (por ejemplo, quimioterapia reciente, trasplante hematopoyético de células madre (THCM)), deben ser monitoreados para el desarrollo de pancreatitis durante el tratamiento con voriconazol.

Efectos adversos dermatológicos: se han reportado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson, durante el tratamiento con voriconazol. En caso de que un paciente desarrolle una reacción cutánea exfoliativa será preciso suspender la administración de voriconazol.

Adicionalmente, voriconazol ha sido asociado con reacción de fotosensibilidad cutánea. Se recomienda que los pacientes incluyendo los niños eviten la exposición a la luz solar directa durante el tratamiento con voriconazol y el uso de medidas como ropa protectora y protector solar con alto factor (FPS).

Tratamiento a largo plazo: los siguientes eventos adversos graves se han registrado en relación con el tratamiento con voriconazol a largo plazo:

Carcinoma de células escamosas de la piel (SCC): en pacientes con reacciones cutáneas de fotosensibilidad y factores de riesgo adicionales, se ha informado carcinoma de células escamosas de la piel y melanoma durante tratamiento a largo plazo. Si se producen reacciones fototóxicas, asesoramiento multidisciplinar debe ser buscado y el paciente debe ser derivado a un dermatólogo. Se debe considerar la interrupción de voriconazol. Se debe realizar evaluación dermatológica de forma sistemática y regular, cuando voriconazol se continúa a pesar de la aparición de las lesiones relacionadas con fototoxicidad, para permitir la detección temprana y el manejo de las lesiones premalignas.

En caso que un paciente desarrolle una lesión cutánea con lesiones premalignas de la piel consistentes con carcinoma de células epidermoides o melanoma, será preciso considerar la suspensión de voriconazol.

Periostitis no infecciosa: se ha reportado periostitis en pacientes sometidos a trasplante durante el tratamiento prolongado con voriconazol. Si un paciente desarrolla dolor óseo y hallazgos radiológicos compatibles con periostitis deberá suspenderse voriconazol.

Riesgo de zigomicosis: se han reportado casos de infecciones por zigomicetos luego del uso prolongado de voriconazol.

Uso pediátrico:

Tratamiento: no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de dos años. Se observó una frecuencia superior de elevaciones de las enzimas hepáticas en la población pediátrica. El voriconazol está indicado para pacientes pediátricos con dos o más años de edad. Se ha observado una mayor frecuencia en la elevación de enzimas hepáticas en la población pediátrica, sin embargo, se debe monitorear la función hepática tanto en niños como adultos. La biodisponibilidad oral podría estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a 12 años con malabsorción y peso corporal muy bajo para su edad. En tales casos, se recomienda la administración intravenosa del voriconazol.

La frecuencia de reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Como se ha informado evolución hacia SCC, se deben garantizar medidas estrictas de fotoprotección en esta población de pacientes. En los niños que sufren lesiones de fotoenvejecimiento, como lentigo o efélides, se recomienda evitar el sol, y hacer seguimiento dermatológico, incluso después de la interrupción del tratamiento.

Profilaxis: no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia, de voriconazol en uso profiláctico en pacientes menores de 12 años de edad (no hay suficientes estudios en esta población).

Everolimus (Sustrato de CYP3A4, sustrato de gp P): la coadministración de voriconazol con everolimus no se recomienda debido a que se espera que voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus. No existen datos suficientes que permitan dar recomendaciones de dosificación en esta situación.

Fluconazol (Inhibidores de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): la coadministración de voriconazol oral y fluconazol oral produjo aumento significativo en C_{max} ABC_t de voriconazol en personas sanas. La reducción de la dosis y/o la frecuencia de voriconazol y fluconazol que podrían eliminar este efecto no se han establecido. Se recomienda control de eventos adversos asociados con voriconazol si se utiliza después fluconazol.

Efavirenz (Inductor de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4): cuando voriconazol se coadministra con efavirenz la dosis de voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la de efavirenz debe disminuirse a 300 mg cada 24 horas.

Fenitoína (Sustrato de CYP2C9 e inductor potente de CYP450): se recomienda control cuidadoso de las concentraciones de fenitoína cuando se coadministra fenitoína con voriconazol.

La utilización concomitante de voriconazol y fenitoína deberá evitarse a menos que el beneficio compense el riesgo.

Ritonavir (Inductor potente de CYP450, inhibidor y sustrato de CYP3A4): la coadministración de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) deberá evitarse a menos que la evaluación riesgo/beneficio justifique la utilización de voriconazol.

Metadona (sustrato de la CYP3A4): se han asociado concentraciones plasmáticas aumentadas de metadona con toxicidad, incluyendo prolongación del intervalo QT. Se recomienda monitoreo frecuente de eventos adversos y de toxicidad relacionada con la metadona, durante la coadministración. Se podría requerir disminución de la dosis de la metadona.

Opiáceos de acción corta (sustrato de la CYP3A4): en casos de coadministración con voriconazol debe considerarse la disminución de las dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta con estructura similar al alfentanilo y metabolizados por la CYP3A4 (Ejemplo, sufentanilo). Como el tiempo de vida media de alfentanilo se cuadruplicó cuando se administró concomitantemente con voriconazol y en un estudio, la utilización concomitante de voriconazol con fentanilo produjo un aumento en la ABC_{0-∞} de fentanilo en 1,4 veces, puede ser necesario realizar un monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados con los opiáceos (incluido un periodo más prolongado de monitoreo respiratorio).

Opiáceos de acción prolongada (sustrato de CYP3A4): será preciso considerar la reducción de la dosis de oxycodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, hidrocodona) cuando se administren concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesario realizar un monitoreo frecuente de eventos adversos asociados con los opiáceos.

Advertencias sobre excipientes: este medicamento contiene 0,046 mg/vial de sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio.

Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

CONDICIONES DE VENTA Y ALMACENAMIENTO:

Venta bajo o con receta médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

El producto sin reconstituir debe ser almacenado a temperatura no mayor a 30°C.

En su envase y empaque original.

Antes de reconstituir: conservar a una temperatura no mayor a 30°C. No congelar.

Después de reconstituido: reconstituya y administre inmediatamente.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE O LICENCIANTE:

Elaborado por PHARMAYECT S.A. Bogotá D.C., Colombia. Para PROCAPS S.A. Barranquilla, Colombia.

Reg. Sanitario No. INVIMA Colombia.

Inserto Versión 00



B23071522