

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 50 mg comprimidos revestidos por película

VFEND 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 50 ou 200 mg de voriconazol.

Excipiente com efeito conhecido

VFEND 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 63,42 mg de lactose mono-hidratada.

VFEND 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 253,675 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

VFEND 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido branco, de forma redonda, marcados com “Pfizer” numa das faces e “VOR50” na outra face (comprimidos).

VFEND 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido branco a esbranquiçado, de forma capsular, marcados com “Pfizer” numa das faces e “VOR200” na outra face (comprimidos).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VFEND é um agente antifúngico triazólico de largo espectro e está indicado em adultos e crianças com 2 anos ou mais para:

Tratamento da aspergilose invasiva.

Tratamento da candidemia em doentes não neutropénicos.

Tratamento de infeções invasivas graves por *Candida* spp. resistentes ao fluconazol (incluindo *C. krusei*).

Tratamento de infeções fúngicas graves por *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

VFEND deverá ser administrado principalmente a doentes com infeções progressivas e passíveis de causar a morte.

Profilaxia de infeções fúngicas invasivas em recetores de transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) de elevado risco.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As alterações eletrolíticas, tais como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia devem ser monitorizadas e corrigidas, se necessário, antes do início da terapêutica com voriconazol e durante o período de tratamento (ver secção 4.4).

VFEND encontra-se igualmente disponível sob a forma de pó para solução para perfusão a 200 mg, pó e solvente para solução para perfusão a 200 mg e pó para suspensão oral a 40 mg/ml.

Tratamento

Adultos

A terapêutica deve ser iniciada com o regime de dose de carga de VFEND referido, por via oral ou intravenosa, de modo a atingir, no Dia 1, concentrações plasmáticas próximas das do estado estacionário. Com base na elevada biodisponibilidade oral (96%; ver secção 5.2), a passagem entre a administração intravenosa e oral é adequada quando clinicamente indicado.

São fornecidas informações detalhadas sobre as doses recomendadas na tabela seguinte:

	Intravenosa	Oral	
		Doentes com peso igual ou superior a 40 kg*	Doentes com peso inferior a 40 kg*
Regime de dose de carga (primeiras 24 horas)	6 mg/kg de 12 em 12 horas	400 mg de 12 em 12 horas	200 mg de 12 em 12 horas
Dose de manutenção (após as primeiras 24 horas)	4 mg/kg duas vezes por dia	200 mg duas vezes por dia	100 mg duas vezes por dia

*Também se aplica a doentes com idade igual ou superior a 15 anos

Duração do tratamento

A duração do tratamento deve ser a menor possível, dependendo da resposta clínica e micológica do doente. A exposição de longo prazo ao voriconazol, com duração superior a 180 dias (6 meses), requer uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco (ver secções 4.4 e 5.1).

Ajuste de dose (Adultos)

Se a resposta do doente ao tratamento não for adequada, a dose de manutenção poderá ser aumentada para 300 mg duas vezes por dia por administração oral. Para doentes com peso inferior a 40 kg a dose por via oral poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes por dia.

Se o doente não tolerar o tratamento com uma dose mais elevada, reduzir, por etapas de 50 mg, a dose por via oral até à dose de manutenção de 200 mg duas vezes por dia (ou 100 mg duas vezes por dia para doentes com peso inferior a 40 kg).

Consultar as informações abaixo para o caso de utilização profilática.

Crianças (2 a <12 anos) e adolescentes jovens com baixo peso corporal (12 a 14 anos e <50 kg)

O voriconazol deve ser doseado da mesma forma como nas crianças porque estes jovens adolescentes podem metabolizar o voriconazol de forma mais semelhante às crianças do que aos adultos.

O regime posológico recomendado é o seguinte:

	Intravenosa	Oral
Regime de dose de carga (primeiras 24 horas)	9 mg/kg a cada 12 horas	Não recomendado
Dose de manutenção (após as primeiras 24 horas)	8 mg/kg duas vezes por dia	9 mg/kg duas vezes por dia (dose máxima de 350 mg duas vezes por dia)

Nota: Baseado numa análise populacional de farmacocinética em 112 doentes pediátricos imunocomprometidos com idades dos 2 aos <12 anos e em 26 adolescentes imunocomprometidos com idades dos 12 a <17 anos.

Recomenda-se iniciar a terapêutica com o regime intravenoso, e o regime oral deve ser considerado apenas após uma significativa melhoria clínica. Deve ter-se em consideração que uma dose intravenosa de 8 mg/kg proporcionará uma exposição ao voriconazol aproximadamente 2 vezes superior a uma dose oral de 9 mg/kg.

Estas recomendações de doses orais para crianças foram baseadas em estudos em que o voriconazol foi administrado na forma de pó para suspensão oral. A bioequivalência entre o pó para suspensão oral e os comprimidos não foi investigada na população pediátrica. Considerando os tempos de trânsito gastroentéricos assumidamente limitados nos doentes pediátricos, a absorção dos comprimidos pode ser diferente em pediatria comparativamente aos adultos. Desta forma, é recomendada a utilização da formulação em suspensão oral nas crianças dos 2 aos <12 anos.

Todos os outros adolescentes (12 a 14 anos de idade e ≥ 50 kg; 15 a 17 anos de idade independentemente do peso corporal)

O voriconazol deve ser utilizado como nos adultos.

Ajuste de dose [Crianças (2 a <12 anos) e adolescentes jovens com baixo peso corporal (12 a 14 anos e <50 kg)]

Se a resposta do doente ao tratamento for inadequada, a dose pode ser aumentada em intervalos de 1 mg/kg (ou em intervalos de 50 mg se inicialmente foi dada a dose oral máxima de 350 mg). Se o doente não conseguir tolerar o tratamento, deve reduzir-se a dose em intervalos de 1 mg/kg (ou em intervalos de 50 mg se inicialmente foi dada a dose oral máxima de 350 mg).

A utilização em doentes pediátricos com idades entre os 2 e <12 anos com insuficiência renal ou hepática não foi estudada (ver secções 4.8 e 5.2).

Profilaxia em adultos e crianças

A profilaxia deve ser iniciada no dia do transplante e pode ser administrada até durante 100 dias. A duração da profilaxia deve ser a menor possível, dependendo do risco de desenvolvimento de infeção fúngica invasiva (IFI) definida por neutropenia ou imunossupressão. Apenas pode ser continuada até 180 dias após o transplante em caso de persistência da imunossupressão ou de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (ver secção 5.1).

Dose

O regime posológico recomendado para a profilaxia é o mesmo que para o tratamento nos respetivos grupos etários. Consulte as tabelas de tratamento acima.

Duração da profilaxia

A segurança e a eficácia da utilização de voriconazol por um período superior a 180 dias não foram devidamente estudadas em ensaios clínicos.

A utilização de voriconazol em profilaxia, por mais de 180 dias (6 meses), requer uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco (ver secções 4.4 e 5.1).

As seguintes instruções aplicam-se quer para o tratamento, quer para a profilaxia

Ajuste de dose

Para utilização profilática, não se recomendam ajustes de dose no caso de perda de eficácia ou de eventos adversos relacionados com o tratamento. No caso de eventos adversos relacionados com o tratamento, deve considerar-se a interrupção do voriconazol e a utilização de agentes antifúngicos alternativos (ver secções 4.4 e 4.8).

Ajustes de dose em caso de coadministração

A fenitoína pode ser coadministrada com o voriconazol se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada de 200 mg para 400 mg por via oral, duas vezes por dia (100 mg para 200 mg por via oral, duas vezes por dia, em doentes com peso inferior a 40 kg), ver secções 4.4 e 4.5.

A associação de voriconazol com a rifabutina deve ser evitada, se possível. No entanto, se a associação for estritamente necessária, a dose de manutenção do voriconazol pode ser aumentada de 200 mg para 350 mg por via oral, duas vezes por dia (100 mg para 200 mg por via oral, duas vezes por dia, em doentes com peso inferior a 40 kg), ver secções 4.4 e 4.5.

O efavirenz pode ser administrado concomitantemente com o voriconazol se a dose de manutenção de voriconazol for aumentada para 400 mg a cada 12 horas e a dose de efavirenz for reduzida em 50%, isto é, para 300 mg uma vez por dia. Quando o tratamento com voriconazol for suspenso, a dose inicial de efavirenz deve ser restabelecida (ver secções 4.4 e 4.5).

Idosos

Não é necessário ajuste posológico nos doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

A farmacocinética do voriconazol administrado por via oral não é afetada pelo compromisso renal. Consequentemente, não é necessário ajuste nas doses administradas por via oral em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (ver secção 5.2).

O voriconazol é hemodialisável com uma *clearance* (depuração) de 121 ml/min. Uma sessão de hemodiálise, com duração de 4 horas, não remove uma quantidade de voriconazol suficiente que justifique um ajuste posológico.

Compromisso hepático

Recomenda-se que seja utilizado o regime de dose de carga padrão, contudo a dose de manutenção deve ser reduzida para metade em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh A e B) medicados com voriconazol (ver secção 5.2).

O voriconazol não foi estudado nos doentes com cirrose hepática crónica grave (Child-Pugh C).

Os dados sobre a segurança de VFEND em doentes com resultados alterados dos testes de função hepática [aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) ou bilirrubina total >5 vezes o limite superior normal] são limitados.

A administração de voriconazol tem sido associada a elevações dos testes da função hepática e a sinais clínicos de lesão hepática, tal como icterícia, e deve ser apenas utilizado em doentes com compromisso hepático grave se os benefícios compensarem os potenciais riscos. Os doentes com compromisso hepático grave devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade do fármaco (ver secção 4.8).

População pediátrica

A segurança e eficácia de VFEND em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

VFEND comprimidos revestidos por película deve ser administrado pelo menos uma hora antes, ou uma hora após, uma refeição.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com os substratos do CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina ou ivabradina, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos pode provocar um prolongamento do intervalo QTc e, raramente, a ocorrência de *torsades de pointes* (ver secção 4.5).

Coadministração com rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e hipericão, uma vez que estes medicamentos podem provocar um decréscimo significativo das concentrações plasmáticas de voriconazol (ver secção 4.5).

É contraindicada a coadministração de doses padrão de voriconazol com doses de efavirenz de 400 mg uma vez por dia ou superiores, uma vez que o efavirenz diminui significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol em indivíduos saudáveis. O voriconazol também aumenta significativamente as concentrações plasmáticas do efavirenz (ver secção 4.5, para dosagens inferiores ver secção 4.4).

Coadministração com doses elevadas de ritonavir (400 mg ou doses superiores, duas vezes por dia), uma vez que o ritonavir nestas dosagens diminui significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol em indivíduos saudáveis (ver secção 4.5, para dosagens inferiores ver secção 4.4).

Coadministração com alcaloides da cravagem de centeio (ergotamina, dihidroergotamina), que são substratos do CYP3A4, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos pode conduzir ao ergotismo (ver secção 4.5).

Coadministração com sirolímus, uma vez que o voriconazol pode aumentar significativamente a concentração plasmática de sirolímus (ver secção 4.5).

Coadministração de voriconazol com naloxegol, um substrato do CYP3A4, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas de naloxegol pode precipitar os sintomas de privação de opioides (ver secção 4.5).

Coadministração de voriconazol com tolvaptano, uma vez que os inibidores potentes do CYP3A4, tais como o voriconazol, aumentam significativamente as concentrações plasmáticas de tolvaptano (ver secção 4.5).

Coadministração de voriconazol com lurasidona, uma vez que aumentos significativos da exposição à lurasidona têm o potencial para reações adversas graves (ver secção 4.5).

Administração concomitante com venetoclax no início e durante a fase de titulação da dose de venetoclax, uma vez que é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de venetoclax e aumente o risco de síndrome de lise tumoral (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

A prescrição de VFEND a doentes com hipersensibilidade a outros azóis deverá ser feita com precaução (ver igualmente secção 4.8).

Cardiovasculares

O voriconazol tem sido associado ao prolongamento do intervalo QTc. Têm ocorrido casos raros de *torsades de pointes* em doentes sob terapêutica com voriconazol e com determinados fatores de risco, tais como histórico de quimioterapia cardiotoxicidade, cardiomiopatia, hipocaliemia e medicação concomitante que poderá ter contribuído para o referido efeito. O voriconazol deve ser administrado com precaução em doentes com condições pró-arrítmicas potenciais, tais como:

- Prolongamento do intervalo QTc congénito ou adquirido.
- Cardiomiopatia, especialmente quando existe falência cardíaca.
- Bradicardia sinusal.
- Existência de arritmias sintomáticas.
- Medicação concomitante que prolongue o intervalo QTc.

As alterações eletrolíticas, tais como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia devem ser monitorizadas e corrigidas, se necessário, antes do início da terapêutica com voriconazol e durante o período de tratamento (ver secção 4.2). Foi realizado um estudo com voluntários saudáveis em que foi avaliado o efeito no intervalo QTc do tratamento com voriconazol, em dose única, com uma dose diária 4 vezes superior à dose recomendada. Em nenhum indivíduo se excedeu o limite potencialmente relevante, do ponto de vista clínico, de 500 msec (ver secção 5.1).

Toxicidade hepática

Nos ensaios clínicos, houve casos de reações hepáticas graves durante a terapêutica com voriconazol (nomeadamente hepatite clínica, colestase e falência hepática fulminante, incluindo morte). Foram registados casos de reações hepáticas principalmente em doentes com situações clínicas graves subjacentes (predominantemente com doença hematológica maligna). Ocorreram reações hepáticas transitórias, incluindo hepatite e icterícia, em doentes sem outros fatores de risco identificados. A disfunção hepática foi habitualmente reversível com a descontinuação da terapêutica (ver secção 4.8).

Monitorização da função hepática

Os doentes em tratamento com VFEND devem ser cuidadosamente monitorizados para a toxicidade hepática. O controlo clínico deve incluir a avaliação laboratorial da função hepática (mais especificamente da AST e da ALT) no início do tratamento com VFEND e, no mínimo, semanalmente durante o primeiro mês de tratamento. A duração do tratamento deve ser o mais curta possível; no entanto, se a avaliação benefício-risco determinar a continuação do mesmo (ver secção 4.2), a frequência da monitorização pode ser reduzida a mensal caso não ocorram alterações nos testes da função hepática.

Se os resultados dos testes da função hepática se tornarem acentuadamente elevados, o tratamento com VFEND deve ser descontinuado, a menos que a avaliação médica do benefício-risco do tratamento para o doente justifique a continuação da sua utilização.

A monitorização da função hepática deve ser realizada em crianças e adultos.

Reações adversas dermatológicas graves

- Fototoxicidade

Adicionalmente, VFEND tem sido associado a reações de fototoxicidade, incluindo reações como efélides, lentigo, queratose actínica e pseudoporfiria. Recomenda-se que todos os doentes, especialmente as crianças, evitem a exposição à luz solar direta durante o tratamento com VFEND e que adotem medidas como o uso de vestuário protetor e protetor solar com elevado fator de proteção (FPS).

- Carcinoma espinocelular (CEC)

Tem sido notificado carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo *in situ* ou doença de Bowen) em doentes. Alguns destes doentes já tinham notificado reações de fototoxicidade prévias. Se ocorrerem reações de fototoxicidade deve ser solicitada uma avaliação multidisciplinar, deve considerar-se a interrupção de VFEND e a utilização de agentes

antifúngicos alternativos, e o doente deve ser referenciado para a dermatologia. Caso se mantenha o tratamento com VFEND deve ser realizada uma avaliação dermatológica de forma sistemática e regular, para permitir a deteção e tratamento precoces de lesões pré-cancerígenas. O VFEND deve ser interrompido se forem identificadas lesões cutâneas pré-cancerígenas ou carcinoma espinocelular (ver secção abaixo Tratamento de longa duração).

- Reações adversas cutâneas graves

Têm sido notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs) com a utilização de voriconazol, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais. Se um doente desenvolver um exantema, esse doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o VFEND deve ser descontinuado se as lesões progredirem.

Acontecimentos suprarrenais

Têm sido notificados casos reversíveis de insuficiência suprarrenal em doentes a receber azoís, incluindo voriconazol. Tem sido notificada insuficiência suprarrenal em doentes a receber azoís, com ou sem corticosteroides concomitantes. Em doentes a receber azoís sem corticosteroides, a insuficiência suprarrenal está relacionada com a inibição direta da esteroidogénese pelos azoís. Em doentes a tomar corticosteroides, a inibição do CYP3A4 associada ao voriconazol do seu metabolismo pode resultar em excesso de corticosteroides e em supressão das suprarrenais (ver secção 4.5). Também tem sido notificada síndrome de Cushing, com e sem insuficiência suprarrenal subsequente, em doentes a receber voriconazol concomitantemente com corticosteroides.

Os doentes em tratamento de longa duração com voriconazol e corticosteroides (incluindo corticosteroides inalados, por exemplo, budesonida e corticoides intranasais) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à disfunção do córtex adrenal durante o tratamento e quando o voriconazol é descontinuado (ver secção 4.5). Os doentes devem ser instruídos para procurar assistência médica de imediato se desenvolverem sinais e sintomas de síndrome de Cushing ou de insuficiência suprarrenal.

Tratamento de longa duração

A exposição de longa duração (tratamento ou profilaxia) com duração superior a 180 dias (6 meses) requer uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco, pelo que os médicos devem considerar a necessidade de limitar a exposição ao VFEND (ver secções 4.2 e 5.1).

Tem sido notificado carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo *in situ* ou doença de Bowen) relacionado com o tratamento de longa duração com VFEND.

Tem sido notificada periostite não-infecciosa com níveis elevados de fluoreto e fosfatase alcalina em doentes transplantados. Se um doente desenvolver dor óssea e apresentar achados radiológicos compatíveis com periostite, deve considerar-se a interrupção de VFEND após avaliação multidisciplinar.

Reações adversas visuais

Tem havido notificações de reações adversas visuais prolongadas, incluindo visão turva, neurite ótica e edema da papila (ver secção 4.8).

Reações adversas renais

Foi observada falência renal aguda em doentes em estado grave submetidos a terapêutica com VFEND. É provável que os doentes em tratamento com voriconazol estejam a ser tratados concomitantemente com medicamentos nefrotóxicos e apresentem condições simultâneas que possam conduzir à diminuição da função renal (ver secção 4.8).

Monitorização da função renal

Recomenda-se que os doentes sejam monitorizados quanto ao desenvolvimento de uma função renal anómala. A monitorização deve incluir avaliação laboratorial, particularmente da creatinina sérica.

Monitorização da função pancreática

Os doentes, especialmente crianças, com fatores de risco para pancreatite aguda [por exemplo, quimioterapia recente, transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT)], devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com VFEND. A monitorização da amilase ou lipase séricas pode ser considerada nesta situação clínica.

População pediátrica

A segurança e a eficácia em doentes pediátricos com idade inferior a dois anos não foram estabelecidas (ver secções 4.8 e 5.1). O voriconazol está indicado em doentes pediátricos com idade igual ou superior a dois anos. Foi registada maior frequência no aumento das enzimas hepáticas junto da população pediátrica (ver secção 4.8). A função hepática deve ser monitorizada nas crianças e nos adultos. A biodisponibilidade oral pode ser limitada em doentes pediátricos com idades dos 2 aos <12 anos com má absorção e muito baixo peso corporal para a idade. Nesse caso, é recomendada a administração de voriconazol intravenoso.

- Reações adversas dermatológicas graves (incluindo CEC)

A frequência das reações de fototoxicidade é superior na população pediátrica. Uma vez que foi notificada uma evolução no sentido de CEC, são necessárias medidas rigorosas de fotoproteção nesta população de doentes. Em crianças que apresentem lesões de fotoenvelhecimento, como lentigos ou efélides, recomenda-se que evitem a exposição solar e que recebam acompanhamento dermatológico, mesmo após a interrupção do tratamento.

Profilaxia

Em caso de eventos adversos relacionados com o tratamento (hepatotoxicidade, reações cutâneas graves incluindo fototoxicidade e CEC, distúrbios oculares graves ou prolongadas e periostite), deve considerar-se a interrupção do voriconazol e a utilização de agentes antifúngicos alternativos.

Fenitoína (substrato do CYP2C9 e potente indutor do CYP450)

Recomenda-se a monitorização cuidadosa das concentrações de fenitoína, quando esta é coadministrada com o voriconazol. O uso concomitante de voriconazol e fenitoína deve ser evitado, a menos que o benefício compense o risco (ver secção 4.5).

Efavirenz (indutor do CYP450; inibidor e substrato do CYP3A4)

Quando o voriconazol é coadministrado com o efavirenz, a dose de voriconazol deve ser aumentada para 400 mg, em intervalos de 12 horas, e a dose de efavirenz deverá ser diminuída para 300 mg, em intervalos de 24 horas (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

Glasdegib (substrato do CYP3A4)

É de esperar que a coadministração de voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e que aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.5). Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a monitorização frequente do ECG.

Inibidores da tirosinacina (substrato do CYP3A4)

É de esperar que a coadministração de voriconazol com inibidores da tirosinacina metabolizados pelo CYP3A4 aumente as concentrações plasmáticas do inibidor da tirosinacina e o risco de reações adversas. Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a redução da dose do inibidor da tirosinacina e uma monitorização clínica rigorosa (ver secção 4.5).

Rifabutina (potente indutor do CYP450)

Recomenda-se a monitorização cuidadosa do hemograma e das reações adversas à rifabutina (por exemplo, uveíte), quando esta é coadministrada com voriconazol. O uso concomitante de voriconazol e rifabutina deve ser evitado, a menos que o benefício compense o risco (ver secção 4.5).

Ritonavir (indutor potente do CYP450; inibidor e substrato do CYP3A4)

Deve ser evitada a coadministração de voriconazol e doses baixas de ritonavir (100 mg duas vezes por dia) a não ser que a avaliação benefício-risco para o doente justifique a utilização de voriconazol (ver secções 4.3 e 4.5).

Everolimus (substrato do CYP3A4, substrato P-gp)

Não se recomenda a coadministração de voriconazol com everolimus, uma vez que é expectável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações de everolimus. Atualmente não existem dados suficientes para permitir recomendações de dose nesta situação (ver secção 4.5).

Metadona (substrato do CYP3A4)

Recomenda-se monitorização frequente das reações adversas e toxicidade relacionadas com a metadona, incluindo o prolongamento do intervalo QTc, quando esta é coadministrada com voriconazol, uma vez que se verifica um aumento dos níveis de metadona após coadministração com voriconazol. Poderá ser necessário reduzir a dose de metadona (ver secção 4.5).

Opiáceos de curta ação (substratos do CYP3A4)

Deve ser considerada a redução na dose do alfentanilo, fentanilo e outros opiáceos de curta ação com estrutura semelhante à do alfentanilo e metabolizados pelo CYP3A4 (por exemplo, sufentanilo), quando administrados concomitantemente com voriconazol (ver secção 4.5). Uma vez que a semivida do alfentanilo é prolongada em cerca de 4 vezes quando coadministrado com voriconazol, e num estudo independente publicado o uso concomitante de voriconazol com fentanilo resultou num aumento da AUC_{0-∞} média do fentanilo, pode ser necessário uma monitorização frequente das reações adversas relacionadas com os opiáceos (incluindo um prolongamento do período de monitorização respiratória).

Opiáceos de ação prolongada (substratos do CYP3A4)

Deve ser considerada a redução da dose da oxicodeona e outros opiáceos de ação prolongada metabolizados pelo CYP3A4 (por exemplo, hidrocodona) quando coadministrados com voriconazol. Pode ser necessária a monitorização frequente das reações adversas relacionadas com os opiáceos (ver secção 4.5).

Fluconazol (inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4)

A coadministração oral de voriconazol e fluconazol resultou num aumento significativo na C_{máx} e AUC_t de voriconazol em indivíduos saudáveis. Não foi estabelecida a redução e/ou a frequência da dose de voriconazol e fluconazol que poderia eliminar este efeito. Recomenda-se a monitorização das reações adversas associadas ao voriconazol, se o mesmo é usado sequencialmente após o fluconazol (ver secção 4.5).

Excipientes

Lactose

Este medicamento contém lactose e não deve ser administrado a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido. Os doentes a fazer uma dieta com baixo teor em sódio devem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O voriconazol é metabolizado por, e inibe a atividade das isoenzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4 do citocromo P450. Os inibidores ou indutores destas isoenzimas podem aumentar ou diminuir, respetivamente, as concentrações plasmáticas de voriconazol, e existe o potencial para o voriconazol aumentar as concentrações plasmáticas das substâncias metabolizadas por estas isoenzimas do CYP450, em particular para substâncias metabolizadas pelo CYP3A4, uma vez que o voriconazol é um inibidor forte do CYP3A4, embora o aumento da AUC seja dependente do substrato (ver Tabela abaixo).

Salvo informação em contrário, os estudos de interação medicamentosa foram realizados em indivíduos adultos do sexo masculino, saudáveis com doses múltiplas de voriconazol, 200 mg duas vezes por dia (BID), por via oral, até ser atingido o estado estacionário. Estes resultados são relevantes para outras populações e outras vias de administração.

O voriconazol deve ser administrado com precaução em doentes com medicação concomitante que se saiba prolongar o intervalo QTc. A coadministração é contraindicada quando existe também um potencial para o voriconazol aumentar as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas pelas isoenzimas do CYP3A4 (alguns anti-histamínicos, quinidina, cisaprida, pimizida e ivabradina), (ver abaixo e ver secção 4.3).

Tabela de interações

As interações entre o voriconazol e outros medicamentos estão listadas na tabela abaixo (uma vez por dia como “OD”, duas vezes por dia como “BID”, três vezes por dia como “TID” e não determinado como “ND”). A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético baseia-se no rácio médio geométrico do intervalo de confiança de 90%, sendo dentro (\leftrightarrow), abaixo (\downarrow) ou acima (\uparrow) do intervalo de 80-125%. O asterisco (*) indica uma interação de dois sentidos. AUC_τ, AUC_t e AUC_{0-∞} representam a área sob a curva num intervalo de dose, a área sob a curva desde o tempo zero ao tempo com medições detetáveis e a área sob a curva desde o tempo zero até ao infinito, respetivamente.

As interações na tabela são apresentadas na seguinte ordem: contraindicações, as que requerem ajuste de dose, as que requerem monitorização clínica e/ou biológica cuidada e, por fim, as que não apresentam interações farmacocinéticas significativas mas que podem ter interesse clínico neste contexto terapêutico.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Astemizol, cisaprida, pimizida, quinidina, terfenadina e ivabradina <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, os níveis plasmáticos elevados destes medicamentos podem conduzir ao prolongamento do intervalo QTc e à ocorrência rara de <i>torsades de pointes</i> .	Contraindicado (ver secção 4.3)
Carbamazepina e barbitúricos de ação prolongada (p. ex., fenobarbital, mefobarbital) <i>[potentes indutores do CYP450]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que a carbamazepina e os barbitúricos de ação prolongada diminuam significativamente as concentrações plasmáticas do voriconazol.	Contraindicado (ver secção 4.3)

Medicamento [<i>Mecanismo de interação</i>]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Efavirenz (inibidor da transcriptase reversa não-nucleósido) [<i>indutor do CYP450, inibidor e substrato do CYP3A4</i>]</p> <p>Efavirenz 400 mg OD, coadministrado com 200 mg BID de voriconazol *</p> <p>Efavirenz 300 mg OD, coadministrada com 400 mg BID de voriconazol*</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑38% Efavirenz AUC_{τ} ↑44% Voriconazol C_{max} ↓ 61% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>Comparando com 600 mg OD de efavirenz, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑17%</p> <p>Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↑23% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>Doses padrão de voriconazol com doses de 400 mg OD ou superior de efavirenz é contraindicado (ver secção 4.3).</p> <p>O voriconazol pode ser coadministrado com efavirenz se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 400 mg BID e a dose de efavirenz for reduzida para 300 mg OD. Quando o tratamento com o voriconazol for interrompido, deve retomar-se a dose inicial de efavirenz (ver secção 4.2 e 4.4).</p>
<p>Alcaloides da cravagem de centeio (p. ex., ergotamina e dihidroergotamina) [<i>substratos do CYP3A4</i>]</p>	<p>Apesar de não ter sido estudado, o voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas dos alcaloides da cravagem do centeio e conduzir ao ergotismo.</p>	<p>Contraindicado (ver secção 4.3)</p>
<p>Lurasidona [<i>substrato do CYP3A4</i>]</p>	<p>Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de lurasidona.</p>	<p>Contraindicado (ver secção 4.3)</p>
<p>Naloxegol [<i>substrato do CYP3A4</i>]</p>	<p>Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de naloxegol.</p>	<p>Contraindicado (ver secção 4.3)</p>

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Rifabutina <i>[potente indutor do CYP450]</i> 300 mg OD 300 mg OD (coadministrado com 350 mg BID de voriconazol)* 300 mg OD (coadministrado com 400 mg BID de voriconazol)*	Voriconazol C _{max} ↓ 69% Voriconazol AUC _τ ↓ 78% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C _{max} ↓ 4% Voriconazol AUC _τ ↓ 32% Rifabutina C _{max} ↑ 195% Rifabutina AUC _τ ↑ 331% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C _{max} ↑ 104% Voriconazol AUC _τ ↑ 87%	O uso concomitante de voriconazol e rifabutina deverá ser evitado, a menos que o benefício supere o risco. A dose de manutenção do voriconazol pode ser aumentada para 5 mg/kg BID por via intravenosa ou para 200 mg a 350 mg por via oral, BID (100 mg a 200 mg por via oral BID em doentes com peso inferior a 40 kg) (ver secção 4.2). Recomenda-se a monitorização cuidadosa com hemograma e reações adversas à rifabutina (ex. uveíte), quando a rifabutina é coadministrada com o voriconazol.
Rifampicina (600 mg OD) <i>[potente indutor do CYP450]</i>	Voriconazol C _{max} ↓ 93% Voriconazol AUC _τ ↓ 96%	Contraindicado (ver secção 4.3)
Ritonavir (inibidor da protease) <i>[potente indutor do CYP450; inibidor e substrato do CYP3A4]</i> Dose elevada (400 mg BID) Dose baixa (100 mg BID)*	Ritonavir C _{max} e AUC _τ ↔ Voriconazol C _{max} ↓ 66% Voriconazol AUC _τ ↓ 82% Ritonavir C _{max} ↓ 25% Ritonavir AUC _τ ↓ 13% Voriconazol C _{max} ↓ 24% Voriconazol AUC _τ ↓ 39%	A coadministração de voriconazol e doses elevadas de ritonavir (400 mg e superiores BID) é contraindicada (ver secção 4.3). A coadministração de voriconazol e doses baixas de ritonavir (100 mg BID) deve ser evitada, a não ser que a avaliação benefício-risco para o doente justifique a utilização de voriconazol.
Hipericão <i>[indutor do CYP450; indutor P-gp]</i> 300 mg TID (coadministrado com uma dose única de 400 mg de voriconazol)	Num estudo independente publicado, voriconazol AUC _{0-∞} ↓ 59%	Contraindicado (ver secção 4.3)
Tolvaptano <i>[substrato do CYP3A]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de tolvaptano.	Contraindicado (ver secção 4.3)

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Venetoclax <i>[substrato do CYP3A]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de venetoclax.	A administração concomitante de voriconazol é contraindicada no início e durante a fase de titulação da dose de venetoclax (ver secção 4.3). É necessária uma redução da dose de venetoclax, segundo as instruções da informação de prescrição do venetoclax, durante a dose diária no estado estacionário; recomenda-se uma monitorização cuidadosa quanto a sinais de toxicidade.
Fluconazol (200 mg OD) <i>[inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]</i>	Voriconazol C_{max} ↑57% Voriconazol AUC_{τ} ↑79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUC_{τ} ND	Não foi estabelecida a redução e/ou a frequência da dose de voriconazol e fluconazol que poderia eliminar este efeito. Recomenda-se a monitorização das reações adversas associadas ao voriconazol, caso o mesmo seja usado sequencialmente após o fluconazol.
Fenitoína <i>[substrato do CYP2C9 e potente indutor do CYP450]</i> 300 mg OD 300 mg OD (coadministração de 400 mg BID com voriconazol)*	Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoína C_{max} ↑67% Fenitoína AUC_{τ} ↑81% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↑34% Voriconazol AUC_{τ} ↑39%	O uso concomitante de voriconazol e fenitoína deve ser evitado, a menos que o benefício supere o risco. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis plasmáticos da fenitoína. A fenitoína pode ser coadministrada com voriconazol se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 5 mg/kg BID por via intravenosa ou de 200 mg para 400 mg BID por via oral (100 mg para 200 mg BID por via oral em doentes com peso inferior a 40 kg) (ver secção 4.2).
Letermovir <i>[indutor do CYP2C9 e CYP2C19]</i>	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Se a administração concomitante de voriconazol com letermovir não puder ser evitada, monitorizar quanto à perda de eficiência do voriconazol.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Glasdegib <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e que aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc.	Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a monitorização frequente do ECG (ver secção 4.4).
Inibidores da tirosinacina (p. ex., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Embora não tenha sido estudado, o voriconazol poderá aumentar as concentrações plasmáticas de inibidores da tirosinacina metabolizados pelo CYP3A4.	Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a redução da dose de inibidor da tirosinacina (ver secção 4.4).
Anticoagulantes Varfarina (dose única de 30 mg, coadministrada com 300 mg BID de voriconazol) <i>[substrato do CYP2C9]</i> Outros cumarínicos orais (p. ex., femprocumom, acenocumarol) <i>[substratos do CYP2C9 e CYP3A4]</i>	O aumento máximo do tempo de protrombina foi de, aproximadamente, 2 vezes. Apesar de não ter sido estudado, o voriconazol pode aumentar a concentração plasmática dos anticoagulantes cumarínicos que pode aumentar o tempo de protrombina.	Recomenda-se a monitorização cuidadosa do tempo de protrombina ou outros testes adequados de anticoagulação, e a dose dos anticoagulantes deve ser ajustada em conformidade.
Ivacaftor <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas do ivacaftor com risco de aumento de reações adversas.	Recomenda-se a redução da dose de ivacaftor.
Benzodiazepinas <i>[substratos do CYP3A4]</i> Midazolam (dose única de 0,05 mg/kg IV) Midazolam (dose única de 7,5 mg oral) Outras benzodiazepinas (p. ex., triazolam, alprazolam)	Num estudo independente publicado, Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3,7 vezes Num estudo independente publicado, Midazolam C _{max} ↑ 3,8 vezes Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10,3 vezes Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de outras benzodiazepinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e leve a um prolongamento do efeito sedativo.	Deve ser considerada a redução da dose das benzodiazepinas.

Medicamento [<i>Mecanismo de interação</i>]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Imunossuppressores [<i>substratos do CYP3A4</i>]</p> <p>Sirolímus (dose única de 2 mg)</p> <p>Everolímus [<i>também substrato da P-gp</i>]</p> <p>Ciclosporina (em indivíduos transplantados renais estáveis em terapia crónica com ciclosporina)</p> <p>Tacrolímus (dose única de 0,1 mg/kg)</p>	<p>Num estudo independente publicado, Sirolímus C_{max} ↑6,6 vezes Sirolímus $AUC_{0-\infty}$ ↑11 vezes</p> <p>Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de everolímus.</p> <p>Ciclosporina C_{max} ↑13% Ciclosporina AUC_{τ} ↑70%</p> <p>Tacrolímus C_{max} ↑117% Tacrolímus AUC_{τ} ↑221%</p>	<p>A coadministração de voriconazol e sirolímus é contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>Não se recomenda a coadministração de voriconazol com everolímus, uma vez que é expectável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações de everolímus (ver secção 4.4).</p> <p>Quando se inicia o voriconazol em doentes sob terapêutica com ciclosporina, recomenda-se a redução da dose da ciclosporina para metade e a monitorização cuidadosa dos seus níveis. Níveis de ciclosporina aumentados foram associados a nefrotoxicidade. <u>Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de ciclosporina devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose aumentada, se necessário.</u></p> <p>Quando se inicia o tratamento com voriconazol em doentes sob terapêutica com tacrolímus, recomenda-se a redução da dose de tacrolímus para um terço da dose inicial e a monitorização cuidadosa dos seus níveis. Níveis de tacrolímus aumentados foram associados a nefrotoxicidade. <u>Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de tacrolímus devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose aumentada, se necessário.</u></p>

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Opiáceos de ação prolongada <i>[substratos do CYP3A4]</i> Oxicodona (dose única de 10 mg)	Num estudo independente publicado, Oxicodona C_{max} ↑1,7 vezes Oxicodona $AUC_{0-\infty}$ ↑3,6 vezes	Deve ser considerada a redução da dose de oxicodona e outros opiáceos de ação prolongada metabolizados pelo CYP3A4 (ex. hidrocodona). Pode ser necessária uma monitorização frequente das reações adversas associadas aos opiáceos.
Metadona (32-100 mg OD) <i>[substrato do CYP3A4]</i>	R-metadona (ativa) C_{max} ↑31% R-metadona (ativa) AUC_{τ} ↑47% S-metadona C_{max} ↑65% S-metadona AUC_{τ} ↑103%	Recomenda-se a monitorização frequente das reações adversas e toxicidade relacionados com a metadona, incluindo o prolongamento do intervalo QTc. Poderá ser necessário reduzir a dose de metadona.
Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) <i>[substratos do CYP2C9]</i> Ibuprofeno (dose única de 400 mg) Diclofenac (dose única de 50 mg)	S-Ibuprofeno C_{max} ↑20% S-Ibuprofeno $AUC_{0-\infty}$ ↑100% Diclofenac C_{max} ↑114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑78%	Recomenda-se a monitorização frequente das reações adversas e toxicidade relacionadas com os AINEs. Pode ser necessária a redução da dose dos AINEs.
Omeprazol (40 mg OD)* <i>[inibidor do CYP2C19; substrato do CYP2C19 e do CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} ↑116% Omeprazol AUC_{τ} ↑280% Voriconazol C_{max} ↑15% Voriconazol AUC_{τ} ↑41% Outros inibidores da bomba de prótons que são substrato do CYP2C19 também podem ser inibidos pelo voriconazol e pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos.	Não é recomendado ajuste posológico do voriconazol. Quando se inicia o tratamento com voriconazol em doentes em terapêutica com dose de 40 mg ou superiores de omeprazol, recomenda-se que a dose de omeprazol seja reduzida para metade.
Contraceptivos orais* <i>[substrato do CYP3A4; inibidor do CYP2C19]</i> Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg OD)	Etinilestradiol C_{max} ↑36% Etinilestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterona C_{max} ↑15% Noretisterona AUC_{τ} 53% Voriconazol C_{max} ↑14% Voriconazol AUC_{τ} ↑46%	Recomenda-se a monitorização das reações adversas dos contraceptivos orais, adicionalmente aos do voriconazol.

Medicamento [<i>Mecanismo de interação</i>]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Opiáceos de curta ação [<i>substratos do CYP3A4</i>] Alfentanilo (dose única de 20 µg/kg, com naloxona concomitante) Fentanilo (dose única de 5 µg/kg)	Num estudo independente publicado, Alfentanilo AUC _{0-∞} ↑6 vezes Num estudo independente publicado, Fentanilo AUC _{0-∞} ↑1,34 vezes	Deve considerar-se a redução na dose de alfentanilo, fentanilo e outros opiáceos de curta ação com estrutura semelhante à do alfentanilo e metabolizados pelo CYP3A4 (ex. sufentanilo). Recomenda-se a monitorização prolongada e frequente para a depressão respiratória e reações adversas associadas com outros opiáceos.
Estatinas (p. ex., lovastatina) [<i>substratos do CYP3A4</i>]	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas das estatinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e pode levar a rabdomiólise.	Se a administração concomitante de voriconazol com estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 não puder ser evitada, deve considerar-se a redução da dose da estatina.
Sulfonilureias (p. ex., tolbutamida, glipizida, gliburida) [<i>substratos do CYP2C9</i>]	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente os níveis plasmáticos das sulfonilureias e cause hipoglicemia.	Recomenda-se a monitorização cuidadosa da glicemia. Deve ser considerada a redução da dose das sulfonilureias.
Alcaloides da vinca (p. ex., vincristina e vinblastina) [<i>substratos do CYP3A4</i>]	Apesar de tal não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas dos alcaloides da vinca e cause neurotoxicidade.	Deve ser considerada a redução da dose dos alcaloides da vinca.
Outros inibidores da protease do VIH (p. ex., saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* [<i>substratos e inibidores do CYP3A4</i>]	Não foi estudado clinicamente. Estudos <i>in vitro</i> mostram que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease do VIH e que o metabolismo do voriconazol pode também ser inibido pelos inibidores da protease do VIH.	Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.
Outros inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (ITRNN) (p. ex., delavirdina, nevirapina)* [<i>substratos do CYP3A4, inibidores ou indutores do CYP450</i>]	Não foi estudado clinicamente. Estudos <i>in vitro</i> mostram que o metabolismo do voriconazol pode ser inibido pelos ITRNN e o voriconazol pode inibir o metabolismo dos ITRNN. Os achados do efeito do efavirenz no voriconazol sugerem que o metabolismo de voriconazol pode ser induzido por um ITRNN.	Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.
Tretinoína [<i>substrato do CYP3A4</i>]	Embora não tenha sido estudado, o voriconazol poderá aumentar as concentrações de tretinoína e aumentar o risco de reações adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia).	Recomenda-se o ajuste da dose de tretinoína durante o tratamento com voriconazol e após a sua descontinuação.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Cimetidina (400 mg BID) <i>[inibidor não específico do CYP450 e aumenta o pH gástrico]</i>	Voriconazol C_{max} ↑18% Voriconazol AUC_{τ} ↑23%	Não é necessário ajuste de dose
Digoxina (0,25 mg OD) <i>[substrato P-gp]</i>	Digoxina C_{max} ↔ Digoxina AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Indinavir (800 mg TID) <i>[inibidor e substrato do CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) <i>[inibidor do CYP3A4]</i> Azitromicina (500 mg OD)	Voriconazol C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} e AUC_{τ} ↔ Desconhece-se o efeito do voriconazol na eritromicina ou na azitromicina.	Não é necessário ajuste de dose
Ácido micofenólico (dose única de 1 g) <i>[substrato da UDP-glucorunil transferase]</i>	Ácido micofenólico C_{max} ↔ Ácido micofenólico AUC_1 ↔	Não é necessário ajuste de dose
Corticosteroides Prednisolona (dose única de 60 mg) <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Prednisolona C_{max} ↑11% Prednisolona $AUC_{0-\infty}$ ↑34%	Não é necessário ajuste de dose Os doentes em tratamento de longa duração com voriconazol e corticosteroides (incluindo corticosteroides inalados, por exemplo, budesonida e corticosteroides intranasais) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à disfunção do córtex adrenal durante o tratamento e quando o voriconazol é descontinuado (ver secção 4.4).
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumento do pH gástrico]</i>	Voriconazol C_{max} and AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização do VFEND na mulher grávida.

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

VFEND não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto quando o benefício para a mãe compense claramente o risco potencial para o feto.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar sempre um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Amamentação

A excreção do voriconazol no leite materno não foi investigada. Deverá interromper-se a amamentação aquando da iniciação do tratamento com VFEND.

Fertilidade

Num estudo em animais, não foi demonstrada redução na fertilidade em ratos macho e fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de VFEND na capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Pode causar alterações transitórias e reversíveis na visão, incluindo visão turva, percepção visual alterada/aumentada e/ou fotofobia. Os doentes devem evitar tarefas potencialmente perigosas como conduzir ou utilizar maquinaria enquanto estes sintomas se manifestarem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do voriconazol em adultos é suportado por uma base integrada de dados de segurança de mais de 2000 indivíduos (incluindo 1603 doentes adultos em ensaios terapêuticos) e 270 adultos adicionais em ensaios profiláticos. Esta representa uma população heterogénea, contendo indivíduos com doença hematológica maligna, doentes infetados com VIH com candidíase esofágica e infeções fúngicas refratárias, doentes não neutropénicos com candidemia ou aspergilose e voluntários saudáveis.

As reações adversas mais frequentemente notificadas incluíram insuficiência visual, pirexia, erupção cutânea, vômitos, náuseas, diarreia, cefaleias, edema periférico, parâmetros da função hepática anómalos, dificuldade respiratória e dor abdominal.

Em geral, as reações adversas apresentaram uma gravidade ligeira a moderada. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas quando os dados de segurança foram analisados por idade, raça ou sexo.

Lista tabelar de reações adversas

Atendendo a que a maioria dos estudos não apresentava ocultação, todas as reações adversas com possível relação causal com o fármaco em estudo e respetivas categorias de frequência, observadas em 1873 adultos incluídos em estudos terapêuticos (1603) e profiláticos (270) combinados, estão listadas por classe de sistemas de órgãos na tabela abaixo.

As categorias de frequência são expressas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Efeitos indesejáveis notificados em indivíduos que receberam voriconazol:

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		sinusite	colite pseudomembranosa		
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)					carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo <i>in situ</i> ou doença de Bowen)*
Doenças do sangue e do sistema linfático		agranulocitose ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia	insuficiência da medula óssea, linfadenopatia, eosinofilia	coagulação intravascular disseminada	
Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade	reação anafilactoide	
Doenças endócrinas			insuficiência suprarrenal, hipotireoidismo	hipertireoidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	edema periférico	hipoglicemia, hipocaliemia, hiponatremia			
Perturbações do foro psiquiátrico		depressão, alucinação, ansiedade, insónia, agitação, estado confusional			
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	convulsão, síncope, tremor, hipertonia ³ , parestesia, sonolência, tonturas	edema cerebral, encefalopatia ⁴ , afeção extrapiramidal ⁵ , neuropatia periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	encefalopatia hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Afeções oculares	insuficiência visual ⁶	hemorragia retiniana	afeção do nervo ótico ⁷ , edema papilar ⁸ , crise oculógira, diplopia, esclerite, blefarite	atrofia ótica, opacidade da córnea	

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções do ouvido e do labirinto			hipoacusia, vertigem, acufenos		
Cardiopatias		arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	fibrilhação ventricular, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT prolongado (ECG), taquicardia supraventricular	<i>torsades de pointes</i> , bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio do tronco, ritmo nodal	
Vasculopatias		hipotensão, flebite	tromboflebite, linfangite		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dificuldade respiratória ⁹	síndrome de dificuldade respiratória aguda, edema pulmonar			
Doenças gastrointestinais	diarreia, vômito, dor abdominal, náuseas	queilite, dispepsia, obstipação, gengivite	peritonite, pancreatite, tumefação da língua, duodenite, gastroenterite, glossite		
Afeções hepatobiliares	prova da função hepática anormal	icterícia, icterícia colestática, hepatite ¹⁰	insuficiência hepática, hepatomegalia, colecistite, litíase biliar		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea	dermatite exfoliativa, alopecia, erupção maculopapulosa, prurido, eritema	síndrome de Stevens-Johnson ⁸ , fototoxicidade, púrpura, urticária, dermatite alérgica, erupção papulosa, erupção maculosa, eczema	necrólise epidérmica tóxica ⁸ , síndrome induzida por fármacos com eosinofilia com sintomas sistêmicos (DRESS) ⁸ , angiedema, queratose actínica*, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoríase,	lúpus eritematoso cutâneo*, efélides*, lentigos*

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
				erupção medicamentosa	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dorsalgia	artrite		periostite *
Doenças renais e urinárias		insuficiência renal aguda, hematúria	necrose tubular renal, proteinúria, nefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	pirexia	dor torácica, edema facial ¹¹ , astenia, arrepios	reação no local de infusão, estado gripal		
Exames complementares de diagnóstico		creatininemia aumentada	ureia no sangue aumentada, colesterolemia aumentada		

*Reações adversas identificadas no período de pós-comercialização

¹ Inclui neutropenia febril e neutropenia.

² Inclui púrpura trombocitopénica imune.

³ Inclui rigidez da nuca e tetania.

⁴ Inclui encefalopatia hipóxico-isquémica e encefalopatia metabólica.

⁵ Inclui acatisia e parkinsonismo.

⁶ Ver “Insuficiências visuais” na secção 4.8.

⁷ Foi notificada neurite ótica prolongada no período de pós-comercialização. Ver secção 4.4.

⁸ Ver secção 4.4.

⁹ Inclui dispneia e dispneia de esforço.

¹⁰ Inclui lesão hepática induzida por fármacos, hepatite tóxica, lesão traumática hepatocelular e hepatotoxicidade.

¹¹ Inclui edema periorbitário, edema labial e edema da boca.

Descrição de reações adversas selecionadas

Insuficiências visuais

Em ensaios clínicos, as insuficiências visuais (incluindo visão turva, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, deficiência da visão, visão em halo, cegueira noturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma cintilante, acuidade visual diminuída, nitidez visual, defeito do campo visual, moscas volantes e xantopsia) com voriconazol foram muito frequentes. Estas insuficiências visuais foram transitórias e totalmente reversíveis, sendo a maioria de resolução espontânea em 60 minutos e não se observaram efeitos clinicamente significativos a longo prazo. Existiu evidência de atenuação dos sintomas com doses repetidas de voriconazol. As insuficiências visuais foram geralmente ligeiras, resultando raramente em descontinuação, e não foram associadas a sequelas a longo prazo. As insuficiências visuais podem ser associadas a concentrações plasmáticas e/ou doses mais elevadas.

O mecanismo de ação é desconhecido, embora o local de ação mais provável seja a zona interna da retina. Num estudo realizado em voluntários saudáveis em que foi analisado o impacto do voriconazol sobre a função da retina, verificou-se que o voriconazol causou uma diminuição da amplitude das ondas do eletrorretinograma (ERG). O ERG permite medir as correntes elétricas na retina. As alterações do ERG não progrediram ao longo dos 29 dias de tratamento e reverteram totalmente com a descontinuação do tratamento com voriconazol.

Ocorreram notificações no período pós-comercialização de eventos adversos visuais prolongados (ver secção 4.4).

Reações dermatológicas

Nos ensaios clínicos realizados, observou-se que as reações dermatológicas eram muito comuns em doentes tratados com voriconazol, contudo estes doentes apresentavam doenças subjacentes graves e estavam a receber múltiplos medicamentos concomitantes. A maioria dos casos de exantema foi de gravidade ligeira a moderada. Durante o tratamento com VFEND, os doentes desenvolveram reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) (pouco frequente), necrólise epidérmica tóxica (NET) (raro), síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (raro) e eritema multiforme (raro) (ver secção 4.4).

Caso o doente desenvolva exantema deverá ser cuidadosamente monitorizado e o VFEND descontinuado se as lesões progredirem. Foram relatadas reações de fotossensibilidade, como efélides, lentigos e queratose actínica, especialmente durante terapêuticas de longo prazo (ver secção 4.4).

Tem havido notificações de carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo *in situ* ou doença de Bowen) em doentes tratados com VFEND por longos períodos de tempo; não foi estabelecido o mecanismo (ver secção 4.4).

Testes da função hepática

A incidência global das transaminases aumentadas >3 xULN (não incluindo necessariamente uma reação adversa) no programa clínico do voriconazol foi de 18,0% (319/1768) em adultos e 25,8% (73/283) em indivíduos pediátricos que receberam voriconazol para utilização terapêutica e profilática combinada. As alterações dos testes de função hepática podem ser associadas a concentrações e/ou doses plasmáticas mais elevadas. A maioria das alterações dos testes de função hepática foi resolvida durante o tratamento sem ajuste de dose ou após ajuste de dose, incluindo descontinuação do tratamento.

O voriconazol foi associado a casos de toxicidade hepática grave em doentes com outras situações subjacentes graves. Tal inclui casos de icterícia, hepatite e falência hepática levando a morte (ver secção 4.4).

Profilaxia

Num estudo aberto, comparativo, multicêntrico de comparação entre voriconazol e itraconazol como profilaxia primária em recetores adultos e adolescentes de HSCT alogénico sem IFI anterior comprovada ou provável, a interrupção permanente do voriconazol devido a eventos adversos foi notificada em 39,3% dos indivíduos *versus* 39,6% dos indivíduos no braço do itraconazol. Os eventos adversos hepáticos emergentes do tratamento resultaram na interrupção permanente da medicação do estudo em 50 indivíduos (21,4%) tratados com voriconazol e em 18 indivíduos (7,1%) tratados com itraconazol.

População pediátrica

A segurança de voriconazol foi investigada em 288 doentes pediátricos com idades dos 2 aos <12 anos (169) e dos 12 aos <18 anos (119) que receberam voriconazol para utilização profilática (183) e terapêutica (105) em ensaios clínicos. A segurança de voriconazol foi também investigada em 158 doentes pediátricos adicionais com idades dos 2 aos <12 anos em programas de uso passivo. No global, o perfil de segurança de voriconazol na população pediátrica foi semelhante ao dos adultos. No entanto, no que respeita às reações adversas, foi registada uma tendência para uma maior frequência de enzimas hepáticas elevadas nos doentes pediátricos em comparação com os adultos (14,2% das

transaminases aumentaram nos doentes pediátricos em comparação com 5,3% nos adultos). Os dados pós-comercialização sugerem poder haver uma maior ocorrência de reações cutâneas (principalmente eritema) nos doentes pediátricos, em comparação com os adultos. Nos 22 doentes com idade inferior a 2 anos que receberam voriconazol num programa de uso compassivo, registaram-se as seguintes reações adversas (para os quais não se pode excluir uma relação com o voriconazol): reação de fotossensibilidade (1), arritmia (1), pancreatite (1), bilirrubina plasmática aumentada (1), elevação das enzimas hepáticas (1), erupção cutânea (1) e papiloedema (1). Têm existido notificações pós-comercialização de pancreatite em doentes pediátricos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos houve 3 casos de sobredosagem acidental. Ocorreram todos em doentes pediátricos, que receberam, por via intravenosa, até cinco vezes a dose de voriconazol recomendada. Foi notificada apenas uma reação adversa de fotofobia com a duração de 10 minutos.

Não é conhecido o antídoto para o voriconazol.

O voriconazol é hemodialisável com uma *clearance* de 121 ml/min. Em caso de sobredosagem, a hemodiálise pode contribuir para a remoção do voriconazol do organismo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico – derivados triazólicos, código ATC: J02A C03

Modo de ação

O voriconazol é um agente antifúngico triazólico. O principal modo de ação do voriconazol é a inibição do citocromo P450 fúngico mediado pela desmetilação do 14 alfa-lanosterol, uma etapa essencial na biossíntese do ergosterol fúngico. A acumulação do esterol 14 alfa-metilo está relacionada com a subsequente perda de ergosterol na membrana da célula fúngica e pode ser responsável pela atividade antifúngica do voriconazol. O voriconazol demonstrou ser mais seletivo para as enzimas fúngicas do citocromo P450, do que para vários sistemas enzimáticos do citocromo P450 dos mamíferos.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Em 10 estudos terapêuticos, a mediana das concentrações plasmáticas média e máxima, em cada indivíduo, ao longo dos estudos foi de 2425 ng/ml (intervalo interquartil de 1193 a 4380 ng/ml) e de 3742 ng/ml (intervalo interquartil de 2027 a 6302 ng/ml), respetivamente. Não foi encontrada uma associação positiva entre a concentração plasmática mínima, máxima ou média de voriconazol e a eficácia em estudos terapêuticos e esta relação não foi explorada em estudos em profilaxia.

A análise farmacocinética-farmacodinâmica de dados de ensaios clínicos identificou associações positivas entre as concentrações plasmáticas de voriconazol e ambas as alterações dos testes da função hepática e os distúrbios oculares. Os ajustes de dose não foram explorados em estudos em profilaxia.

Eficácia e segurança clínicas

In vitro, o voriconazol, apresenta atividade antifúngica de largo espectro com ação contra espécies de *Candida* (incluindo *C. krusei* resistente ao fluconazol e estirpes resistentes de *C. glabrata* e *C.*

albicans) e atividade fungicida contra todas as espécies de *Aspergillus* testadas. Adicionalmente, o voriconazol apresenta atividade fungicida *in vitro* contra agentes patogênicos fúngicos emergentes, incluindo *Scedosporium* ou *Fusarium* que possuem sensibilidade limitada aos agentes antifúngicos existentes.

Tem sido demonstrada eficácia clínica, definida como resposta completa ou parcial, para *Aspergillus* spp., incluindo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., incluindo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*; e um número limitado de *C. dubliniensis*, *C. incunspicua* e *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. incluindo *S. apiospermum*, *S. prolificans*; e *Fusarium* spp..

Outras infecções fúngicas tratadas (frequentemente com resposta completa ou parcial) incluem casos isolados de *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., incluindo *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp. incluindo infecções por *T. beigeli*.

Tem sido observada atividade *in vitro* contra os agentes isolados na clínica de *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. e *Histoplasma capsulatum*, sendo a maioria das estirpes inibida por concentrações de voriconazol no intervalo de 0,05 a 2 µg/ml.

Foi demonstrada atividade *in vitro* para os agentes patogênicos que se seguem, sendo o significado clínico desconhecido: *Curvularia* spp. e *Sporothrix* spp..

Parâmetros de avaliação

Antes do início da terapêutica devem ser obtidas amostras para cultura fúngica e para outros estudos laboratoriais relevantes (serologia, histopatologia) para isolar e identificar os microrganismos causais. A terapêutica pode ser instituída antes do resultado das culturas e de outros estudos laboratoriais serem conhecidos; no entanto, logo que estes resultados estejam disponíveis, a terapêutica anti-infecciosa deve ser ajustada em conformidade.

As espécies envolvidas com maior frequência em infecções humanas incluem: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, as quais exibem usualmente concentrações inibitórias mínimas (CIM) de menos de 1 mg/l para o voriconazol.

No entanto, a atividade *in vitro* do voriconazol contra espécies de *Candida* não é uniforme. Especificamente para a *C. glabrata*, as CIM do voriconazol para agentes isolados resistentes ao fluconazol são proporcionalmente maiores que as CIM do voriconazol para agentes isolados sensíveis ao fluconazol. Desta forma, devem ser feitas todas as tentativas para identificar a *Candida* ao nível da espécie. Se estiver disponível um teste de sensibilidade antifúngica, os resultados da CIM podem ser interpretados utilizando o critério de *breakpoint* estabelecido pelo Comitê Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST).

Breakpoints do EUCAST

Espécies de <i>Candida</i> e <i>Aspergillus</i>	Concentração Inibitória Mínima (CIM) breakpoint (mg/l)	
	≤S (Sensível)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Evidência insuficiente (EI)	EI
<i>Candida krusei</i>	EI	EI
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	EI	EI
Breakpoints não relacionados com a espécie	EI	EI

Espécies de <i>Candida</i> e <i>Aspergillus</i>	Concentração Inibitória Mínima (CIM) breakpoint (mg/l)	
	≤S (Sensível)	>R (Resistente)
para <i>Candida</i> ³		
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	EI ⁵	EI ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	EI ⁵	EI ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	EI ⁵	EI ⁵
Breakpoints não relacionados com a espécie ⁶	EI	EI

1 Estripes com valores de CIM acima do breakpoint Sensível/Intermediário (S/I) são raras, ou ainda não foram notificadas. Os testes de identificação e de sensibilidade antifúngica efetuados a qualquer um destes agentes isolados devem ser repetidos e, se o resultado for confirmado, o agente isolado deve ser enviado para um laboratório de referência. Até existirem evidências relativamente à resposta clínica para isolados confirmados com CIM acima do breakpoint resistente atual, devem ser notificados como sendo resistentes. Foi alcançada uma resposta clínica de 76% em infeções causadas pelas espécies listadas a seguir quando as CIM eram iguais ou inferiores aos cut-offs epidemiológicos. Por conseguinte, as populações de tipo selvagem de *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* são consideradas sensíveis.

2 Os valores de cut-off epidemiológicos (ECOFF) para estas espécies são, em geral, superiores aos de *C. albicans*.

3 Os breakpoints não relacionados com a espécie têm sido determinados, principalmente, com base nos dados de farmacocinética e farmacodinâmica e são independentes das distribuições da CIM de espécies específicas de *Candida*. Destinam-se a ser utilizados apenas para organismos que não possuem breakpoints específicos.

4 A área de incerteza técnica (ATU) é de 2. Notificar como R com o seguinte comentário: “Em algumas situações clínicas (formas de infeção não invasivas), o voriconazol pode ser utilizado, desde que seja garantida uma exposição suficiente”.

5 Os ECOFF para estas espécies são, em geral, uma diluição duas vezes superior à de *A. fumigatus*.

6 Os breakpoints não relacionados com a espécie não foram determinados.

Experiência clínica

Nesta secção, o sucesso do tratamento é definido em termos de resposta completa ou parcial.

Infeções por *Aspergillus* – eficácia em doentes com aspergilose com mau prognóstico

O voriconazol possui atividade fungicida *in vitro* contra *Aspergillus* spp. A eficácia e o benefício em termos de sobrevivência do voriconazol *versus* anfotericina B convencional no tratamento primário da aspergilose invasiva aguda foram demonstrados num estudo multicêntrico, aberto e randomizado, em 277 doentes imunocomprometidos tratados durante 12 semanas. Voriconazol foi administrado por via intravenosa com uma dose de carga de 6 mg/kg de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas, seguido de uma dose de manutenção de 4 mg/kg de 12 em 12 horas por um período mínimo de 7 dias. A terapêutica pode depois ser alterada para a formulação oral, na dose de 200 mg a cada 12 horas. A duração média da terapêutica com voriconazol IV foi de 10 dias (intervalo de 2-85 dias). Após a terapêutica intravenosa com voriconazol, a duração média da terapêutica com voriconazol oral foi de 76 dias (intervalo de 2-232 dias).

Foi observada uma resposta global satisfatória (resolução parcial ou completa de todos os sinais e sintomas atribuíveis, alterações radiográficas/broncoscópicas presentes inicialmente) em 53% dos doentes tratados com voriconazol comparativamente a 31% dos doentes tratados com o comparador. A taxa de sobrevivência ao dia 84 para o voriconazol foi estatística e significativamente superior ao registado para o comparador, tendo sido observado um benefício estatisticamente significativo a favor do voriconazol, quer no tempo até à morte como no tempo até à descontinuação por toxicidade.

Este estudo confirma os achados de um estudo anterior prospetivo, de resultado clínico positivo, em doentes que apresentavam fatores de mau prognóstico, incluindo doença do enxerto contra o hospedeiro (DEcH) e, em particular, infeções cerebrais (normalmente associadas a uma mortalidade de 100%).

Estes estudos incluíram doentes com transplante de medula óssea e transplantados de órgãos sólidos, com doenças hematológicas malignas, cancro e SIDA, com aspergilose cerebral, sinusal, pulmonar e disseminada.

Candidemia em doentes não neutropénicos

Foi demonstrada a eficácia do voriconazol no tratamento primário da candidemia, comparando com um regime de anfotericina B seguido de fluconazol, num estudo comparativo aberto. Foram incluídos no estudo trezentos e setenta doentes não neutropénicos (acima dos 12 anos) com candidemia documentada, dos quais 248 foram tratados com voriconazol. Nove indivíduos do grupo tratado com voriconazol e 5 do grupo tratado com anfotericina B seguida de fluconazol também apresentavam infeção micológica documentada do tecido profundo. Os doentes com compromisso renal foram excluídos deste estudo. A duração média do tratamento foi de 15 dias em ambos os braços de tratamento. Numa análise primária, definiu-se resposta positiva como resolução/melhoria de todos os sinais e sintomas clínicos de infeção com erradicação de *Candida* do sangue e tecidos profundos infetados, 12 semanas após a conclusão do tratamento (*End of Therapy* – EOT); esta resposta positiva foi avaliada por uma Comissão de Revisão de Dados (*Data Review Committee* – DRC), que desconhecia o medicamento do estudo. Os doentes que não foram avaliados 12 semanas após a conclusão do tratamento foram considerados como falências. Com esta análise demonstrou-se uma resposta de sucesso em 41% dos doentes de ambos os braços de tratamento.

Numa análise secundária, que utilizou avaliações DRC no tempo máximo disponível (EOT, ou 2, 6 ou 12 semanas após EOT), as taxas de sucesso foram de 65% para o voriconazol e 71% para o regime de anfotericina B seguida por fluconazol.

Apresenta-se na tabela seguinte a avaliação efetuada pelo Investigador dos resultados positivos para cada um destes pontos temporais.

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

Infeções graves refratárias por *Candida* spp.

O estudo envolveu 55 doentes com infeções sistémicas refratárias graves por *Candida* spp. (incluindo candidemia, candidíase disseminada e outras candidíases invasivas) em que o tratamento antifúngico anterior, particularmente com fluconazol, foi ineficaz. Foi observada resposta com sucesso em 24 doentes (15 respostas completas, 9 respostas parciais). Em espécies não *albicans* resistentes ao fluconazol obteve-se sucesso no tratamento de 3/3 infeções por *C. krusei* (respostas completas) e de 6/8 infeções por *C. glabrata* (5 respostas completas, 1 resposta parcial). Os dados de eficácia clínica foram suportados por dados de sensibilidade limitados.

Infeção por *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

O voriconazol mostrou ser eficaz contra os seguintes agentes patogénicos fúngicos raros:

Scedosporium spp.: Foi observado sucesso terapêutico com voriconazol em 16 (6 respostas completas, 10 respostas parciais) de 28 doentes com *S. apiospermum* e em 2 (ambos resposta parcial) de 7 doentes com infeção por *S. prolificans*. Adicionalmente, foi observado sucesso terapêutico em um de três doentes com infeções causadas por mais do que um organismo, incluindo *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Sete (3 respostas completas, 4 respostas parciais) de 17 doentes foram tratados com sucesso com voriconazol. Destes 7 doentes, 3 tinham infeção ocular, um infeção sinusal e 3 infeção disseminada. Quatro doentes adicionais com fusariose tinham infeção causada por vários organismos; 2 destes doentes apresentaram sucesso terapêutico.

A maioria dos doentes medicados com voriconazol para as infeções raras acima mencionadas era intolerante, ou refratária à terapêutica antifúngica anterior.

Profilaxia primária de infecções fúngicas invasivas – Eficácia em recetores de HSCT sem IFI prévia comprovada ou provável

O voriconazol foi comparado ao itraconazol como profilaxia primária num estudo aberto, comparativo, multicêntrico de recetores adultos e adolescentes de HSCT alogénico sem IFI prévia comprovada ou provável. O sucesso foi definido como a capacidade de continuar a profilaxia com o fármaco em estudo durante 100 dias após o HSCT (sem interrupção durante >14 dias) e de sobreviver sem IFI comprovada ou provável durante 180 dias após o HSCT. O grupo em intenção de tratar modificada (MITT) incluiu 465 recetores de HSCT alogénico, sendo que 45% dos doentes tinham leucemia mieloide aguda (LMA). De todos os doentes, 58% foram sujeitos a regimes de condicionamento mieloablativo. A profilaxia com o fármaco em estudo foi iniciada imediatamente após o HSCT: 224 doentes receberam voriconazol e 241 receberam itraconazol. A duração mediana da profilaxia com o fármaco em estudo foi de 96 dias para o voriconazol e 68 dias para o itraconazol no grupo MITT.

As taxas de sucesso e outros parâmetros de avaliação secundários são apresentadas na tabela seguinte:

Parâmetros de avaliação do estudo	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%	Valor p
Sucesso no dia 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Sucesso no dia 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completo pelo menos 100 dias de profilaxia com o fármaco em estudo	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Sobreviveu até ao dia 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desenvolveu IFI comprovada ou provável até ao dia 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desenvolveu IFI comprovada ou provável até ao dia 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desenvolveu IFI comprovada ou provável durante o tratamento com o fármaco em estudo	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

** Diferença na percentagem, IC de 95% e valores obtidos após o ajuste para aleatorização

A taxa de superinfecção FI até ao Dia 180 e o parâmetro de avaliação primário do estudo, que é o sucesso ao Dia 180, para doentes com LMA e regimes de condicionamento mieloablativo, respetivamente, são indicadas na tabela seguinte:

LMA

Parâmetros de avaliação do estudo	Voriconazol (N=98)	Itraconazol (N=109)	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%
Superinfecção FI – Dia 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Sucesso ao Dia 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

** Utilizando uma margem de 5%, é demonstrada a não inferioridade

*** Diferença na percentagem, IC de 95% e obtidos após o ajuste para aleatorização

Regimes de condicionamento mieloablativo

Parâmetros de avaliação do estudo	Voriconazol (N=125)	Itraconazol (N=143)	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%
Superinfecção FI – Dia 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **

Parâmetros de avaliação do estudo	Voriconazol (N=125)	Itraconazol (N=143)	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%
Sucesso ao Dia 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)*

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

** Utilizando uma margem de 5%, é demonstrada a não inferioridade

*** Diferença na percentagem, IC de 95% e obtidos após o ajuste para aleatorização

Profilaxia secundária de IFI – Eficácia em recetores de HSCT com IFI prévia comprovada ou provável
O voriconazol foi estudado como profilaxia secundária num estudo aberto, não-comparativo, multicêntrico de recetores adultos de HSCT alogénico com IFI prévia comprovada ou provável. O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de ocorrência de IFI comprovada e provável durante o primeiro ano após o HSCT. O grupo MITT incluiu 40 doentes com IFI prévia, incluindo 31 com aspergilose, 5 com candidíase e 4 com outras IFI. A duração mediana da profilaxia com o fármaco em estudo foi de 95,5 dias no grupo MITT.

Durante o primeiro ano após o HSCT, 7,5% (3/40) dos doentes desenvolveram IFI comprovadas ou prováveis, incluindo um caso de candidemia, um de infeção por *Scedosporium* (ambos recidivas de IFI prévias) e um de zigomicose. A taxa de sobrevivência ao dia 180 foi de 80,0% (32/40) e a taxa de sobrevivência após um ano foi de 70,0% (28/40).

Duração do tratamento

Em ensaios clínicos, 705 doentes receberam terapêutica com voriconazol por mais do que 12 semanas, com 164 doentes a receber voriconazol por mais do que 6 meses.

População pediátrica

Cinquenta e três doentes pediátricos com idades dos 2 aos <18 anos foram tratados com voriconazol em dois ensaios clínicos prospetivos, abertos, não-comparativos e multicêntricos. Um estudo incluiu 31 doentes com uma possível, comprovada ou provável aspergilose invasiva (AI), dos quais 14 doentes tinham AI comprovada ou provável e foram incluídos nas análises de eficácia MITT. O segundo estudo incluiu 22 doentes com candidíase invasiva, incluindo candidemia (ICC), e candidíase esofágica (CE) que necessitavam de terapia primária ou *salvage*, dos quais 17 estavam incluídos nas análises de eficácia MITT. Para os doentes com AI, as variações gerais da resposta global às 6 semanas foram de 64,3% (9/14), a resposta global foi de 40% (2/5) para doentes com idades dos 2 aos <12 anos e 77,8% (7/9) para doentes com idades dos 12 aos <18 anos. Para os doentes com ICC, a resposta global no final do tratamento foi de 85,7% (6/7) e para os doentes com CE, a resposta global no final do tratamento foi de 70% (7/10). A variação geral da resposta (ICC e CE combinados) foi de 88,9% (8/9) para doentes com idades dos 2 aos <12 anos e de 62,5% (5/8) para doentes com idades dos 12 aos <18 anos.

Ensaio clínico para avaliar o intervalo QTc

Foi conduzido um ensaio clínico aleatorizado, controlado com placebo, cruzado, de dose única, em voluntários saudáveis, para avaliar o efeito da administração, por via oral, de 3 doses de voriconazol e cetoconazol no intervalo QTc. O aumento máximo médio do QTc ajustado ao placebo, a partir da linha basal, após a administração de 800, 1200 e 1600 mg de voriconazol, foi de 5,1; 4,8 e 8,2 mseg, respetivamente, e 7,0 mseg após a administração de 800 mg de cetoconazol. Nenhum indivíduo de nenhum dos grupos em estudo apresentou um aumento ≥ 60 mseg do QTc relativamente à linha basal. Não se verificou, em nenhum indivíduo, um aumento do intervalo que excedesse o limite, potencialmente relevante do ponto de vista clínico, de 500 mseg.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

A farmacocinética do voriconazol foi caracterizada em indivíduos saudáveis, populações especiais e doentes. Durante a administração por via oral de 200 mg ou 300 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias em doentes com risco de aspergilose (principalmente doentes com neoplasias malignas do tecido linfático ou hematopoiético), as características farmacocinéticas observadas de absorção rápida e

consistente, a acumulação e a farmacocinética não linear estavam de acordo com as registadas em indivíduos saudáveis.

A farmacocinética do voriconazol é não linear devido à saturação do seu metabolismo. Com o aumento de dose, o aumento na exposição observado é superior ao proporcional. Estima-se que, em média, o aumento da dose oral de 200 mg duas vezes por dia para 300 mg duas vezes por dia, leva a um aumento de 2,5 vezes na exposição (AUC_{τ}). A dose de manutenção oral de 200 mg (ou 100 mg para doentes com peso inferior a 40 kg) atinge uma exposição semelhante a 3 mg/kg de voriconazol IV. Uma dose de manutenção oral de 300 mg (ou 150 mg para doentes com peso inferior a 40 kg) atinge uma exposição semelhante a 4 mg/kg de voriconazol IV. Quando os regimes de dose de carga por via oral ou intravenosa recomendados são administrados, são atingidas concentrações plasmáticas perto do estado estacionário nas primeiras 24 horas de dose. Sem a dose de carga, ocorre acumulação durante a administração de doses múltiplas duas vezes por dia, sendo as concentrações plasmáticas de voriconazol atingidas pelo 6º dia, na maioria dos indivíduos.

Absorção

O voriconazol é rápida e quase totalmente absorvido após administração por via oral, com concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) atingidas 1-2 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta do voriconazol após administração oral é estimada como sendo de 96%. Quando doses múltiplas de voriconazol são administradas com refeições com alto teor lipídico, a C_{max} e a AUC_{τ} são reduzidas em 34% e 24%, respetivamente. A absorção do voriconazol não é afetada por alterações no pH gástrico.

Distribuição

Estima-se que o volume de distribuição do voriconazol no estado estacionário seja de 4,6 l/kg, o que sugere uma extensa distribuição nos tecidos. Estima-se que a ligação às proteínas plasmáticas seja de 58 %. Num programa de uso passivo, as amostras do líquido cefalorraquidiano (LCR) de oito doentes apresentavam concentrações detetáveis de voriconazol em todos os doentes.

Biotransformação

Estudos *in vitro* mostraram que o voriconazol é metabolizado pelas isoenzimas hepáticas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4 do citocromo P450.

A variabilidade interindividual da farmacocinética do voriconazol é elevada.

Estudos *in vivo* indicaram que o CYP2C19 está significativamente envolvido no metabolismo do voriconazol. Esta enzima apresenta polimorfismo genético. Por exemplo, poder-se-á esperar que 15-20% da população Asiática seja metabolizadora fraca. Para Caucasianos e Negros a prevalência de metabolizadores fracos é de 3-5%. Estudos efetuados em indivíduos Caucasianos e Japoneses saudáveis mostraram que os metabolizadores fracos têm, em média, exposição (AUC_{τ}) ao voriconazol 4 vezes superior à dos homozigóticos de metabolização extensa. Os indivíduos heterozigóticos de metabolização extensa têm, em média, exposição ao voriconazol 2 vezes superior à dos homozigóticos de metabolização extensa.

O principal metabolito do voriconazol é o N-óxido, que representa 72% dos metabolitos radiomarcados circulantes no plasma. Este metabolito possui atividade antifúngica mínima e não contribui para a eficácia geral do voriconazol.

Eliminação

O voriconazol é eliminado por metabolização hepática com menos de 2% da dose excretada inalterada na urina.

Após a administração de uma dose de voriconazol radiomarcada, aproximadamente 80% da radioatividade é recuperada na urina após administração intravenosa múltipla e 83% na urina após administração oral múltipla. A maioria (> 94%) da radioatividade total é excretada nas primeiras 96 horas após administração oral e intravenosa.

A semivida terminal do voriconazol depende da dose e é de aproximadamente 6 horas com 200 mg (oral). Devido à farmacocinética não linear, a semivida terminal não é útil para a previsão da acumulação ou da eliminação do voriconazol.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Género

Num estudo de dose oral múltipla, a C_{max} e a AUC_{τ} em indivíduos jovens e saudáveis do sexo feminino foram, respetivamente, 83% e 113% superiores às de indivíduos jovens e saudáveis do sexo masculino (18-45 anos). No mesmo estudo, não foram observadas diferenças significativas na C_{max} nem na AUC_{τ} entre os indivíduos idosos e saudáveis do sexo masculino e os indivíduos idosos e saudáveis do sexo feminino (≥ 65 anos).

No programa clínico, não foi feito ajuste posológico com base no sexo. O perfil de segurança e as concentrações plasmáticas observadas em doentes do sexo masculino e em doentes do sexo feminino foram similares. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico com base no sexo.

Idosos

Num estudo de dose oral múltipla, a C_{max} e a AUC_{τ} em indivíduos idosos e saudáveis do sexo masculino (≥ 65 anos) foram, respetivamente, 61% e 86% superiores às de indivíduos jovens e saudáveis do sexo masculino (18-45 anos). Não foram observadas diferenças significativas na C_{max} nem na AUC_{τ} entre os indivíduos idosos e saudáveis do sexo feminino (≥ 65 anos) e os indivíduos jovens e saudáveis do sexo feminino (18-45 anos).

Nos estudos terapêuticos não foi feito ajuste posológico com base na idade. Foi observada uma relação entre as concentrações plasmáticas e a idade. No entanto, o perfil de segurança do voriconazol em doentes jovens e idosos foi similar e, consequentemente, não é necessário ajuste posológico para o idoso (ver secção 4.2).

População pediátrica

As doses recomendadas para doentes adolescentes e crianças são baseadas numa análise populacional da farmacocinética com dados obtidos de 112 doentes pediátricos imunocomprometidos com idades compreendidas entre os 2 e <12 anos e de 26 doentes adolescentes imunocomprometidos com idades compreendidas entre os 12 e <17 anos. Doses intravenosas múltiplas de 3, 4, 6, 7 e 8 mg/kg duas vezes por dia e doses orais múltiplas (usando o pó para suspensão oral) de 4 mg/kg, 6 mg/kg e 200 mg duas vezes por dia, foram avaliadas em três estudos farmacocinéticos pediátricos. As doses de carga intravenosa de 6 mg/kg duas vezes no primeiro dia seguidas por doses intravenosas de 4 mg/kg duas vezes por dia e comprimidos orais de 300 mg duas vezes ao dia, foram avaliadas num estudo farmacocinético com adolescentes. Foi observada uma maior variabilidade interindividual em doentes pediátricos comparativamente aos adultos.

A comparação entre os dados de farmacocinética da população adulta e pediátrica indica que a exposição total prevista (AUC_{τ}) em crianças, após a administração de uma dose de carga intravenosa de 9 mg/kg, foi comparável à dos adultos após uma dose de carga intravenosa de 6 mg/kg. A exposição total prevista em crianças, após doses de manutenção intravenosas de 4 e 8 mg/kg duas vezes por dia, foi comparável à dos adultos após 3 e 4 mg/kg intravenosos duas vezes por dia, respetivamente. A exposição total prevista em crianças, após uma dose de manutenção oral de 9 mg/kg (máximo de 350 mg) duas vezes por dia, foi comparável à dos adultos após 200 mg por via oral duas vezes por dia.

Uma dose intravenosa de 8 mg/kg intravenosa proporcionará uma exposição ao voriconazol aproximadamente 2 vezes superior à dose oral de 9 mg/kg. A dose de manutenção mais elevada por via intravenosa em doentes pediátricos em relação à dos adultos, reflete a maior capacidade de eliminação dos doentes pediátricos devido a uma maior massa hepática em relação à massa corporal. A biodisponibilidade oral pode ser, contudo, limitada em doentes pediátricos com má absorção e muito baixo peso corporal para a idade. Nesse caso, é recomendada a administração intravenosa de voriconazol.

As exposições ao voriconazol na maioria dos doentes adolescentes foram comparáveis às dos adultos que receberam os mesmos regimes de dose. No entanto, observou-se uma exposição inferior ao voriconazol em alguns adolescentes jovens com baixo peso corporal, em comparação com os adultos. É provável que estes indivíduos possam metabolizar o voriconazol de modo mais semelhante às crianças do que aos adultos. Com base na análise farmacocinética da população, os adolescentes entre os 12-14 anos com peso inferior a 50 kg devem receber doses recomendadas a crianças (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Num estudo de dose oral única (200 mg) em indivíduos com função renal normal e compromisso renal ligeiro (*clearance* da creatinina 41-60 ml/min) a grave (*clearance* da creatinina < 20 ml/min), a farmacocinética do voriconazol não foi significativamente alterada pelo compromisso renal. A ligação do voriconazol às proteínas plasmáticas foi semelhante em indivíduos com diferentes graus de compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Após a administração de uma dose oral única (200 mg), a AUC foi 233% superior em indivíduos com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh A e B) em relação aos indivíduos com função hepática normal. A ligação do voriconazol às proteínas não foi alterada pelo compromisso hepático.

Num estudo oral de dose múltipla, a AUC_τ foi similar em indivíduos com cirrose hepática moderada (Child-Pugh B) aos quais foi administrada a dose de manutenção de 100 mg duas vezes por dia e em indivíduos com função hepática normal, aos quais foram administrados 200 mg duas vezes por dia. Não estão disponíveis dados de farmacocinética para doentes com cirrose hepática grave (Child-Pugh C) (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade por doses repetidas com voriconazol revelaram que o fígado é o órgão alvo. À semelhança de outros agentes antifúngicos, ocorreu hepatotoxicidade com exposições plasmáticas semelhantes às obtidas com doses terapêuticas no ser humano. No rato, ratinho e cão, o voriconazol induziu igualmente alterações suprarrenais mínimas. Estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade ou potencial carcinogénico, não revelaram perigo especial para o ser humano.

Em estudos de reprodução, verificou-se que o voriconazol é teratogénico em ratos e embriotóxico em coelhos para exposições sistémicas iguais às obtidas no ser humano após administração de doses terapêuticas. No estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal em ratos para exposições inferiores às obtidas no ser humano após administração de doses terapêuticas, o voriconazol prolongou a duração do período de gestação e trabalho de parto e produziu distocia com conseqüente mortalidade materna e redução da sobrevivência perinatal das crias. Os efeitos sobre o trabalho de parto são provavelmente mediados por mecanismos específicos da espécie, envolvendo redução dos níveis de estradiol, e são consistentes com os observados com outros agentes antifúngicos azólicos. A administração de voriconazol não induziu diminuição da fertilidade masculina ou feminina em ratos, com exposições semelhantes às obtidas em humanos em doses terapêuticas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Amido pré-gelificado
Croscarmelose sódica
Povidona
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Triacetina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE contendo 2, 30 ou 100 comprimidos revestidos por película.
Blister PVC/Alumínio em embalagens de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ou 100 comprimidos revestidos por película.
Blister PVC/Alumínio/PVC/PVDC em embalagens de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

VFEND 50 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/001-012

EU/1/02/212/028-036

VFEND 200 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/02/212/013-024

EU/1/02/212/037-045

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de março 2002

Data da última renovação: 21 de fevereiro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 200 mg pó para solução para perfusão

VFEND 200 mg pó e solvente para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VFEND 200 mg pó para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de voriconazol.

Após reconstituição cada ml contém 10 mg de voriconazol. Uma vez reconstituída, é necessária diluição adicional antes da administração.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 221 mg de sódio.

Cada frasco para injetáveis contém 3.200 mg de ciclodextrina.

VFEND 200 mg pó e solvente para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de voriconazol.

Após reconstituição cada ml contém 10 mg de voriconazol. Uma vez reconstituída, é necessária diluição adicional antes da administração.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 221 mg de sódio.

Cada frasco para injetáveis contém 3.200 mg de ciclodextrina.

Solvente para solução para perfusão

Cada saco de polipropileno de 50 ml contém cloreto de sódio a 0,9% em água para preparações injetáveis.

Excipiente com efeito conhecido

Cada saco contém 177,02 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

VFEND 200 mg pó para solução para perfusão

Pó para solução para perfusão: Pó branco liofilizado.

VFEND 200 mg pó e solvente para solução para perfusão

Pó para solução para perfusão: Pó branco liofilizado.

Solvente para solução para perfusão: Solução diluente clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VFEND é um agente antifúngico triazólico de largo espectro e está indicado em adultos e crianças com 2 anos ou mais para:

Tratamento da aspergilose invasiva.

Tratamento da candidemia em doentes não neutropénicos.

Tratamento de infeções invasivas graves por *Candida* spp. resistentes ao fluconazol (incluindo *C. krusei*).

Tratamento de infeções fúngicas graves por *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

VFEND deverá ser administrado principalmente a doentes com infeções progressivas e passíveis de causar a morte.

Profilaxia de infeções fúngicas invasivas em recetores de transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) de elevado risco.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As alterações eletrolíticas, tais como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia devem ser monitorizadas e corrigidas, se necessário, antes do início da terapêutica com voriconazol e durante o período de tratamento (ver secção 4.4).

Recomenda-se que VFEND seja administrado a um ritmo máximo de 3 mg/kg por hora durante 1 a 3 horas.

VFEND encontra-se igualmente disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película de 50 mg e 200 mg e pó para suspensão oral a 40 mg/ml.

Tratamento

Adultos

A terapêutica deve ser iniciada com o regime de dose de carga de VFEND referido, por via oral ou intravenosa, de modo a atingir, no Dia 1, concentrações plasmáticas próximas das do estado estacionário. Com base na elevada biodisponibilidade oral (96 %; ver secção 5.2), a passagem entre a administração intravenosa e oral é adequada quando clinicamente indicado.

São fornecidas informações detalhadas sobre as doses recomendadas na tabela seguinte:

	Intravenosa	Oral	
		Doentes com peso igual ou superior a 40 kg*	Doentes com peso inferior a 40 kg*
Regime de dose de carga (primeiras 24 horas)	6 mg/kg de 12 em 12 horas	400 mg de 12 em 12 horas	200 mg de 12 em 12 horas
Dose de manutenção (após as primeiras 24 horas)	4 mg/kg duas vezes por dia	200 mg duas vezes por dia	100 mg duas vezes por dia

*Também se aplica a doentes com idade igual ou superior a 15 anos

Duração do tratamento

A duração do tratamento deve ser a menor possível, dependendo da resposta clínica e micológica do doente. A exposição de longo prazo ao voriconazol, com duração superior a 180 dias (6 meses), requer uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco (ver secções 4.4 e 5.1).

Ajuste de dose (Adultos)

Se o doente não tolerar o tratamento intravenoso de 4 mg/kg duas vezes por dia, reduzir a dose para a dose de 3 mg/kg duas vezes por dia.

Se a resposta do doente ao tratamento for inadequada, a dose de manutenção pode ser aumentada para 300 mg duas vezes por dia por via oral. Para doentes com menos de 40 kg a dose oral pode ser aumentada para 150 mg duas vezes por dia.

Se os doentes não conseguirem tolerar o tratamento com estas doses elevadas, reduza a dose oral gradualmente com redução de 50 mg de cada vez até à dose de manutenção de 200 mg duas vezes por dia (ou 100 mg duas vezes por dia em doentes com menos de 40 kg de peso corporal).

Consultar as informações abaixo para o caso de utilização profilática.

Crianças (2 a <12 anos) e adolescentes jovens com baixo peso corpora (12 a 14 anos e <50 kg)

O voriconazol deve ser doseado da mesma forma como nas crianças porque estes jovens adolescentes podem metabolizar o voriconazol de forma mais semelhante às crianças do que nos adultos.

O regime posológico recomendado é o seguinte:

	Intravenosa	Oral
Regime de dose de carga (primeiras 24 horas)	9 mg/kg a cada 12 horas	Não recomendado
Dose de manutenção (após as primeiras 24 horas)	8 mg/kg duas vezes por dia	9 mg/kg duas vezes por dia (dose máxima de 350 mg duas vezes por dia)

Nota: Baseado numa análise populacional de farmacocinética em 112 doentes pediátricos imunocomprometidos com idades dos 2 aos <12 anos e em 26 adolescentes imunocomprometidos com idades dos 12 a <17 anos.

Recomenda-se iniciar a terapêutica com o regime intravenoso, e o regime oral deve ser considerado apenas após uma significativa melhoria clínica. Deve ter-se em consideração que uma dose intravenosa de 8 mg/kg proporcionará uma exposição ao voriconazol aproximadamente 2 vezes superior a uma dose oral de 9 mg/kg.

Todos os outros adolescentes (12 a 14 anos de idade e ≥ 50 kg; 15 a 17 anos de idade independentemente do peso corporal)

O voriconazol deve ser utilizado como nos adultos.

Ajuste de dose [Crianças (2 a <12 anos) e adolescentes jovens com baixo peso corporal (12 a 14 anos e <50 kg)]

Se a resposta do doente ao tratamento for inadequada, a dose intravenosa pode ser aumentada em intervalos de 1 mg/kg. Se o doente não conseguir tolerar o tratamento, deve-se reduzir a dose intravenosa em intervalos de 1 mg/kg.

A utilização em doentes pediátricos com idades entre os 2 e <12 anos com insuficiência renal ou hepática não foi estudada (ver secções 4.8 e 5.2).

Profilaxia em adultos e crianças

A profilaxia deve ser iniciada no dia do transplante e pode ser administrada até durante 100 dias. A duração da profilaxia deve ser a menor possível, dependendo do risco de desenvolvimento de infeção fúngica invasiva (IFI) definida por neutropenia ou imunossupressão. Apenas pode ser continuada até 180 dias após o transplante em caso de persistência da imunossupressão ou de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (ver secção 5.1).

Dose

O regime posológico recomendado para a profilaxia é o mesmo que para o tratamento nos respetivos grupos etários. Consulte as tabelas de tratamento acima.

Duração da profilaxia

A segurança e a eficácia da utilização de voriconazol por um período superior a 180 dias não foram devidamente estudadas em ensaios clínicos.

A utilização de voriconazol em profilaxia, por mais de 180 dias (6 meses), requer uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco (ver secções 4.4 e 5.1).

As seguintes instruções aplicam-se quer para o tratamento, quer para a profilaxia

Ajuste de dose

Para utilização profilática, não se recomendam ajustes de dose no caso de perda de eficácia ou de eventos adversos relacionados com o tratamento. No caso de eventos adversos relacionados com o tratamento, deve considerar-se a interrupção do voriconazol e a utilização de agentes antifúngicos alternativos (ver secções 4.4 e 4.8).

Ajustes de dose em caso de coadministração

A rifabutina ou fenitoína podem ser coadministradas com o voriconazol se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 5 mg/kg por via intravenosa, duas vezes por dia, ver secções 4.4 e 4.5.

O efavirenz pode ser administrado concomitantemente com o voriconazol se a dose de manutenção de voriconazol for aumentada para 400 mg a cada 12 horas e a dose de efavirenz for reduzida em 50%, isto é, para 300 mg uma vez por dia. Quando o tratamento com voriconazol for suspenso, a dose inicial de efavirenz deve ser restabelecida (ver secções 4.4 e 4.5).

Idosos

Não é necessário ajuste posológico nos doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal moderado a grave (*clearance* de creatinina < 50 ml/min) ocorre acumulação do veículo utilizado na formulação intravenosa, SBECD. Nestes doentes deve ser administrada a formulação oral do voriconazol, exceto quando a avaliação do risco-benefício para o doente justifique o uso da formulação intravenosa. As concentrações séricas de creatinina devem ser rigorosamente monitorizadas nestes doentes e, se se verificarem aumentos, deve ser considerada a mudança para a terapêutica por via oral (ver secção 5.2).

O voriconazol é hemodialisável com uma *clearance* de 121 ml/min. Uma sessão de hemodiálise com a duração de 4 horas não remove uma quantidade de voriconazol suficiente que justifique um ajuste posológico.

O veículo intravenoso, SBECD, é hemodialisável com uma *clearance* de 55 ml/min.

Compromisso hepático

Recomenda-se que seja utilizado o regime de dose de carga padrão, contudo a dose de manutenção deve ser reduzida para metade em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh A e B) medicados com voriconazol (ver secção 5.2).

O voriconazol não foi estudado nos doentes com cirrose hepática crónica grave (Child-Pugh C).

Os dados sobre a segurança de VFEND em doentes com resultados alterados dos testes da função hepática [aspartato aminotransferase (AST)] alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) ou bilirrubina total >5 vezes o limite superior normal] são limitados.

A administração de VFEND tem sido associada a elevações dos testes da função hepática e a sinais clínicos de lesão hepática, tais como icterícia, e deve ser apenas utilizado em doentes com compromisso hepático grave se os benefícios compensarem os potenciais riscos. Os doentes com compromisso hepático grave devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade do fármaco (ver secção 4.8).

População pediátrica

A segurança e eficácia de VFEND em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

VFEND requer reconstituição e diluição (ver secção 6.6) antes da administração como perfusão intravenosa. Não administrar por bólus IV.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com os substratos do CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina ou ivabradina, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos pode provocar um prolongamento do intervalo QTc e, raramente, a ocorrência de *torsades de pointes* (ver secção 4.5).

Coadministração com rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e hipericão, uma vez que estes medicamentos podem provocar um decréscimo significativo das concentrações plasmáticas de voriconazol (ver secção 4.5).

É contraindicada a coadministração de doses padrão de voriconazol com doses de efavirenz de 400 mg uma vez por dia ou superiores, uma vez que o efavirenz diminui significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol em indivíduos saudáveis. O voriconazol também aumenta significativamente as concentrações plasmáticas do efavirenz (ver secção 4.5, para dosagens inferiores ver secção 4.4).

Coadministração com doses elevadas de ritonavir (400 mg ou doses superiores, duas vezes por dia), uma vez que o ritonavir nestas dosagens diminui significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol em indivíduos saudáveis (ver secção 4.5, para dosagens inferiores ver secção 4.4).

Coadministração com alcaloides da cravagem de centeio (ergotamina, dihidroergotamina), que são substratos do CYP3A4, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos pode conduzir ao ergotismo (ver secção 4.5).

Coadministração com sirolímus, uma vez que o voriconazol pode aumentar significativamente a concentração plasmática de sirolímus (ver secção 4.5).

Coadministração de voriconazol com naloxegol, um substrato do CYP3A4, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas de naloxegol pode precipitar os sintomas de privação de opioides (ver secção 4.5).

Coadministração de voriconazol com tolvaptano, uma vez que os inibidores potentes do CYP3A4, tais como o voriconazol, aumentam significativamente as concentrações plasmáticas de tolvaptano (ver secção 4.5).

Coadministração de voriconazol com lurasidona, uma vez que aumentos significativos da exposição à lurasidona têm o potencial para reações adversas graves (ver secção 4.5).

Administração concomitante com venetoclax no início e durante a fase de titulação da dose de venetoclax, uma vez que é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de venetoclax e aumente o risco de síndrome de lise tumoral (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

A prescrição de VFEND a doentes com hipersensibilidade a outros azóis deverá ser feita com precaução (ver secção 4.8).

Duração do tratamento

A duração do tratamento com a formulação intravenosa não deve ser superior a 6 meses (ver secção 5.3).

Cardiovasculares

O voriconazol tem sido associado ao prolongamento do intervalo QTc. Têm ocorrido casos raros de *torsades de pointes* em doentes sob terapêutica com voriconazol e com determinados fatores de risco, tais como histórico de quimioterapia cardiotoxicidade, cardiomiopatia, hipocaliemia e medicação concomitante que poderá ter contribuído para o referido efeito. O voriconazol deve ser administrado com precaução em doentes com condições pró-arrítmicas potenciais, tais como:

- Prolongamento do intervalo QTc congénito ou adquirido.
- Cardiomiopatia, especialmente quando existe falência cardíaca.
- Bradicardia sinusal.
- Existência de arritmias sintomáticas.
- Medicação concomitante que prolongue o intervalo QTc.

As alterações eletrolíticas, tais como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia devem ser monitorizadas e corrigidas, se necessário, antes do início da terapêutica com voriconazol e durante o período de tratamento (ver secção 4.2). Foi realizado um estudo com voluntários saudáveis em que foi avaliado o efeito no intervalo QTc do tratamento com voriconazol, em dose única, com uma dose diária 4 vezes superior à dose recomendada. Em nenhum indivíduo se excedeu o limite potencialmente relevante, do ponto de vista clínico, de 500 msec (ver secção 5.1).

Reações relacionadas com a perfusão

Durante a administração da formulação intravenosa de voriconazol foram observadas reações relacionadas com a perfusão, predominantemente rubor e náuseas. Dependendo da gravidade dos sintomas, deve considerar-se a interrupção do tratamento (ver secção 4.8).

Toxicidade hepática

Nos ensaios clínicos, houve casos de reações hepáticas graves durante a terapêutica com voriconazol (nomeadamente hepatite clínica, colestase e falência hepática fulminante, incluindo morte). Foram registados casos de reações hepáticas principalmente em doentes com situações clínicas graves subjacentes (predominantemente com doença hematológica maligna). Ocorreram reações hepáticas transitórias, incluindo hepatite e icterícia, em doentes sem outros fatores de risco identificados. A disfunção hepática foi habitualmente reversível com a descontinuação da terapêutica (ver secção 4.8).

Monitorização da função hepática

Os doentes em tratamento com VFEND devem ser cuidadosamente monitorizado para a toxicidade hepática. O controlo clínico deve incluir a avaliação laboratorial da função hepática (mais especificamente da AST e da ALT) no início do tratamento com VFEND e, no mínimo, semanalmente durante o primeiro mês de tratamento. A duração do tratamento deve ser o mais curta possível; no entanto, se a avaliação benefício-risco determinar a continuação do mesmo (ver secção 4.2), a frequência da monitorização pode ser reduzida a mensal caso não ocorram alterações nos testes de função hepática.

Se os resultados dos testes da função hepática se tornarem acentuadamente elevados, o tratamento com VFEND deve ser descontinuado, a menos que a avaliação médica do benefício-risco do tratamento para o doente justifique a continuação da sua utilização.

A monitorização da função hepática deve ser realizada em crianças e adultos.

Reações adversas dermatológicas graves

- Fototoxicidade

Adicionalmente, VFEND tem sido associado a reações de fototoxicidade, incluindo reações como efélides, lentigo, queratose actínica e pseudoporfiria. Recomenda-se que todos os doentes, especialmente as crianças, evitem a exposição à luz solar direta durante o tratamento com VFEND e que adotem medidas, tais como, o uso de vestuário protetor e protetor solar com elevado fator de proteção (FPS).

- Carcinoma espinocelular (CEC)

Tem sido notificado carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo *in situ* ou doença de Bowen) em doentes. Alguns destes doentes já tinham notificado reações de fototoxicidade prévias. Se ocorrerem reações de fototoxicidade deve ser solicitada uma avaliação multidisciplinar e deve considerar-se a interrupção de VFEND e a utilização de agentes antifúngicos alternativos e o doente deve ser referenciado para a dermatologia. Caso se mantenha o tratamento com VFEND deve ser realizada uma avaliação dermatológica de forma sistemática e regular, para permitir a deteção e tratamento precoces de lesões pré-cancerígenas. O VFEND deve ser interrompido se forem identificadas lesões cutâneas pré-cancerígenas ou carcinoma espinocelular (ver secção abaixo Tratamento de longa duração).

- Reações adversas cutâneas graves

Têm sido notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs) com a utilização de voriconazol, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem ser potencialmente fatais ou fatais. Se um doente desenvolver um exantema, esse doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o VFEND deve ser descontinuado se as lesões progredirem.

Acontecimentos suprarrenais

Têm sido notificados casos reversíveis de insuficiência suprarrenal em doentes a receber azóis, incluindo voriconazol. Tem sido notificada insuficiência suprarrenal em doentes a receber azóis, com ou sem corticosteroides concomitantes. Em doentes a receber azóis sem corticosteroides, a insuficiência suprarrenal está relacionada com a inibição direta da esteroidogénese pelos azóis. Em doentes a tomar corticosteroides, a inibição do CYP3A4 associada ao voriconazol do seu metabolismo pode resultar em excesso de corticosteroides e em supressão das suprarrenais (ver secção 4.5). Também tem sido notificada síndrome de Cushing, com e sem insuficiência suprarrenal subsequente, em doentes a receber voriconazol concomitantemente com corticosteroides.

Os doentes em tratamento de longa duração com voriconazol e corticosteroides (incluindo corticosteroides inalados, por exemplo, budesonida e corticosteroides intranasais) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à disfunção do córtex adrenal durante o tratamento e quando o voriconazol é descontinuado (ver secção 4.5). Os doentes devem ser instruídos para procurar assistência médica de imediato se desenvolverem sinais e sintomas de síndrome de Cushing ou de insuficiência suprarrenal.

Tratamento de longa duração

A exposição de longa duração (tratamento ou profilaxia) com duração superior a 180 dias (6 meses) requer uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco, pelo que os médicos devem considerar a necessidade de limitar a exposição ao VFEND (ver secções 4.2 e 5.1).

Tem sido notificado carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo *in situ* ou doença de Bowen) relacionado com o tratamento de longa duração com VFEND.

Tem sido notificada periostite não-infecciosa com níveis elevados de fluoreto e fosfatase alcalina em doentes transplantados. Se um doente desenvolver dor óssea e apresentar achados radiológicos compatíveis com periostite, deve considerar-se a interrupção de VFEND após avaliação multidisciplinar.

Reações adversas visuais

Tem havido notificações de reações adversas visuais prolongadas, incluindo visão turva, neurite ótica e edema da papila (ver secção 4.8).

Reações adversas renais

Foi observada falência renal aguda em doentes em estado grave submetidos a terapêutica com VFEND. É provável que os doentes em tratamento com voriconazol estejam a ser tratados concomitantemente com medicamentos nefrotóxicos e apresentem condições simultâneas que possam conduzir à diminuição da função renal (ver secção 4.8).

Monitorização da função renal

Recomenda-se que os doentes sejam monitorizados quanto ao desenvolvimento de uma função renal anómala. A monitorização deve incluir avaliação laboratorial, particularmente da creatinina sérica.

Monitorização da função pancreática

Os doentes, especialmente crianças, com fatores de risco para pancreatite aguda [por exemplo, quimioterapia recente, transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT)], devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com VFEND. A monitorização da amilase ou lipase séricas pode ser considerada nesta situação clínica.

População pediátrica

A segurança e a eficácia em doentes pediátricos com idade inferior a dois anos não foram estabelecidas (ver igualmente as secções 4.8 e 5.1). O voriconazol está indicado em doentes pediátricos com idade igual ou superior a dois anos. Foi registada uma maior frequência no aumento das enzimas hepáticas junto da população pediátrica (ver secção 4.8). A função hepática deve ser monitorizada nas crianças e nos adultos. A biodisponibilidade oral pode ser limitada em doentes pediátricos com idades dos 2 aos <12 anos com má absorção e muito baixo peso corporal para a idade. Nesse caso, é recomendada a administração de voriconazol intravenoso.

- Reações adversas dermatológicas graves (incluindo CEC)

A frequência das reações de fototoxicidade é superior na população pediátrica. Uma vez que foi notificada uma evolução no sentido de CEC, são necessárias medidas rigorosas de fotoproteção nesta população de doentes. Em crianças que apresentem lesões de fotoenvelhecimento, como lentigos ou efélides, recomenda-se que evitem a exposição solar e que recebam acompanhamento dermatológico, mesmo após a interrupção do tratamento.

Profilaxia

Em caso de eventos adversos relacionados com o tratamento (hepatotoxicidade, reações cutâneas graves, incluindo fototoxicidade e CEC, distúrbios oculares graves ou prolongadas e periostite), deve considerar-se a interrupção do voriconazol e a utilização de agentes antifúngicos alternativos.

Fenitoína (substrato do CYP2C9 e potente indutor da CYP450)

Recomenda-se a monitorização cuidadosa das concentrações de fenitoína, quando esta é coadministrada com o voriconazol. O uso concomitante de voriconazol e fenitoína deve ser evitado a menos que o benefício compense o risco (ver secção 4.5).

Efavirenz (indutor do CYP450; inibidor e substrato do CYP3A4)

Quando o voriconazol é coadministrado com o efavirenz, a dose de voriconazol deverá ser aumentada para 400 mg, em intervalos de 12 horas, e a dose de efavirenz deverá ser diminuída para 300 mg, em intervalos de 24 horas (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

Glasdegib (substrato do CYP3A4)

É de esperar que a coadministração de voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e que aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.5). Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a monitorização frequente do ECG.

Inibidores da tirosinacinase (substrato do CYP3A4)

É de esperar que a coadministração de voriconazol com inibidores da tirosinacinase metabolizados pelo CYP3A4 aumente as concentrações plasmáticas do inibidor da tirosinacinase e o risco de reações adversas. Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a redução da dose do inibidor da tirosinacinase e uma monitorização clínica rigorosa (ver secção 4.5).

Rifabutina (potente indutor do CYP450)

Recomenda-se a monitorização cuidadosa do hemograma e dos efeitos adversos à rifabutina (por exemplo, uveíte), quando esta é coadministrada com voriconazol. O uso concomitante de voriconazol e rifabutina deve ser evitado a menos que o benefício compense o risco (ver secção 4.5).

Ritonavir (indutor potente do CYP450; inibidor e substrato do CYP3A4)

Deve ser evitada a coadministração de voriconazol e doses baixas de ritonavir (100 mg duas vezes por dia) a não ser que a avaliação benefício-risco para o doente justifique a utilização de voriconazol (ver secções 4.3 e 4.5).

Everolímus (substrato do CYP3A4, substrato P-gp)

Não se recomenda a coadministração de voriconazol com everolímus, uma vez que é expectável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações de everolímus. Atualmente não existem dados suficientes para permitir recomendações de dose nesta situação (ver secção 4.5).

Metadona (substrato do CYP3A4)

Recomenda-se monitorização frequente das reações adversas e toxicidade relacionados com a metadona, incluindo o prolongamento do intervalo QTc, quando esta é coadministrada com voriconazol, uma vez que se verifica um aumento dos níveis de metadona após coadministração com voriconazol. Poderá ser necessário reduzir a dose de metadona (ver secção 4.5).

Opiáceos de curta ação (substratos do CYP3A4)

Deve ser considerada a redução na dose do alfentanilo, fentanilo e outros opiáceos de curta ação com estrutura semelhante à do alfentanilo e metabolizados pelo CYP3A4 (por exemplo, sufentanilo), quando administrados concomitantemente com voriconazol (ver secção 4.5). Uma vez que a semivida do alfentanilo é prolongada em cerca de 4 vezes quando coadministrado com voriconazol, e num estudo independente publicado o uso concomitante de voriconazol com fentanilo resultou num aumento da AUC_{0-∞} média do fentanilo, pode ser necessário uma monitorização frequente das reações adversas relacionadas com os opiáceos (incluindo um prolongamento do período de monitorização respiratória).

Opiáceos de ação prolongada (substratos do CYP3A4)

Deve ser considerada a redução da dose da oxicodeona e outros opiáceos de ação prolongada metabolizados pelo CYP3A4 (por exemplo, hidrocodona) quando coadministrados com voriconazol. Pode ser necessária a monitorização frequente das reações adversas relacionadas com os opiáceos (ver secção 4.5).

Fluconazol (inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4)

A coadministração oral de voriconazol e fluconazol resultou num aumento significativo na C_{máx} e AUC_t de voriconazol em indivíduos saudáveis. Não foi estabelecida a redução e/ou a frequência da dose de voriconazol e fluconazol que poderia eliminar este efeito. Recomenda-se a monitorização das reações adversas associadas ao voriconazol, se o mesmo é usado sequencialmente após o fluconazol (ver secção 4.5).

Excipientes

Sódio

Este medicamento contém 221 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 11% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Ciclodextrinas

O pó para solução para perfusão contém ciclodextrinas (3.200 mg de ciclodextrinas em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 160 mg/ml quando reconstituído em 20 ml, ver secção 2 e 6.1), o que pode influenciar as propriedades (tal como toxicidade) da substância ativa e outros medicamentos. Os aspetos de segurança das ciclodextrinas têm sido considerados durante o desenvolvimento e avaliação de segurança do produto acabado.

Como as ciclodextrinas são excretadas por via renal, pode ocorrer acumulação de ciclodextrina nos doentes com disfunção renal moderada a grave.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O voriconazol é metabolizado por, e inibe a atividade das isoenzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4 do citocromo P450. Os inibidores ou indutores destas isoenzimas podem aumentar ou diminuir, respetivamente, as concentrações plasmáticas de voriconazol, e existe o potencial para o voriconazol aumentar as concentrações plasmáticas das substâncias metabolizadas por estas isoenzimas do CYP450, em particular para substâncias metabolizadas pelo CYP3A4, uma vez que o voriconazol é um inibidor forte do CYP3A4, embora o aumento da AUC seja dependente do substrato (ver Tabela abaixo).

Salvo informação em contrário, os estudos de interação medicamentosa foram realizados em indivíduos, adultos do sexo masculino, saudáveis, com doses múltiplas de voriconazol, 200 mg duas vezes por dia (BID), por via oral, até ser atingido o estado estacionário. Estes resultados são relevantes para outras populações e outras vias de administração.

O voriconazol deve ser administrado com precaução em doentes com medicação concomitante que se saiba prolongar o intervalo QTc. A coadministração é contraindicada quando existe também um potencial para o voriconazol aumentar as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas pelas isoenzimas do CYP3A4 (alguns anti-histamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida e ivabradina) (ver abaixo e ver secção 4.3).

Tabela de interações

As interações entre o voriconazol e outros medicamentos estão listadas na tabela abaixo (uma vez por dia como “OD”, duas vezes por dia como “BID”, três vezes por dia como “TID” e não determinado como “ND”). A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético baseia-se no rácio médio geométrico do intervalo de confiança de 90%, sendo dentro (\leftrightarrow), abaixo (\downarrow) ou acima (\uparrow) do intervalo de 80-125%. O asterisco (*) indica uma interação de dois sentidos. AUC_τ, AUC_t e AUC_{0-∞} representam a área sob a curva num intervalo de dose, a área sob a curva desde o tempo zero ao tempo com medições detetáveis e a área sob a curva desde o tempo zero até ao infinito, respetivamente.

As interações na tabela são apresentadas na seguinte ordem: contraindicações, as que requerem ajuste de dose, as que requerem monitorização clínica e/ou biológica cuidada e, por fim, as que não apresentam interações farmacocinéticas significativas mas que podem ter interesse clínico neste contexto terapêutico.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina e ivabradina <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, os níveis plasmáticos elevados destes medicamentos podem conduzir ao prolongamento do intervalo QTc e à ocorrência rara de <i>torsades de pointes</i> .	Contraindicado (ver secção 4.3)

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Carbamazepina e barbitúricos de ação prolongada (p. ex., fenobarbital, mefobarbital) <i>[potentes indutores do CYP450]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que a carbamazepina e os barbitúricos de ação prolongada diminuam significativamente as concentrações plasmáticas do voriconazol.	Contraindicado (ver secção 4.3)
Efavirenz (inibidor da transcriptase reversa não-nucleósido) <i>[indutor do CYP450, inibidor e substrato do CYP3A4]</i> Efavirenz 400 mg OD, coadministrado com 200 mg BID de voriconazol* Efavirenz 300 mg OD, coadministrada com 400 mg BID de voriconazol*	Efavirenz C_{max} ↑38% Efavirenz AUC_{τ} ↑44% Voriconazol C_{max} ↓61% Voriconazol AUC_{τ} ↓77% Comparando com 600 mg OD de efavirenz, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑17% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↑23% Voriconazol AUC_{τ} ↓7%	Doses padrão de voriconazol com doses de 400 mg OD ou superior de efavirenz é contraindicado (ver secção 4.3). O voriconazol pode ser coadministrado com efavirenz se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 400 mg BID e a dose de efavirenz for reduzida para 300 mg OD. Quando o tratamento com o voriconazol for interrompido, deve retomarse a dose inicial de efavirenz (ver secção 4.2 e 4.4).
Alcaloides da cravagem de centeio (p. ex., ergotamina e dihidroergotamina) <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, o voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas dos alcaloides da cravagem do centeio e conduzir ao ergotismo.	Contraindicado (ver secção 4.3)
Lurasidona <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de lurasidona.	Contraindicado (ver secção 4.3)
Naloxegol <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de naloxegol.	Contraindicado (ver secção 4.3)

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Rifabutina <i>[potente indutor do CYP450]</i> 300 mg OD 300 mg OD (coadministrado com 350 mg BID de voriconazol)* 300 mg OD (coadministrado com 400 mg BID de voriconazol)*	Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 78% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutina C_{max} ↑ 195% Rifabutina AUC_{τ} ↑ 331% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 87%	O uso concomitante de voriconazol e rifabutina deverá ser evitado, a menos que o benefício supere o risco. A dose de manutenção do voriconazol pode ser aumentada para 5 mg/kg BID por via intravenosa ou para 200 mg a 350 mg por via oral, BID (100 mg a 200 mg por via oral BID em doentes com peso inferior a 40 kg) (ver secção 4.2). Recomenda-se a monitorização cuidadosa com hemograma e reações adversas à rifabutina (ex. uveíte), quando a rifabutina é coadministrada com o voriconazol.
Rifampicina (600 mg OD) <i>[potente indutor do CYP450]</i>	Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 96%	Contraindicado (ver secção 4.3)
Ritonavir (inibidor da protease) <i>[potente indutor do CYP450; inibidor e substrato do CYP3A4]</i> Dose elevada (400 mg BID) Dose baixa (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 39%	A coadministração de voriconazol e doses elevadas de ritonavir (400 mg e superiores BID) é contraindicada (ver secção 4.3). A coadministração de voriconazol e doses baixas de ritonavir (100 mg BID) deve ser evitada, a não ser que a avaliação benefício-risco para o doente justifique a utilização de voriconazol.
Hipericão <i>[indutor do CYP450; indutor P-gp]</i> 300 mg TID (coadministrado com uma dose única de 400 mg de voriconazol)	Num estudo independente publicado, voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Contraindicado (ver secção 4.3)
Tolvaptano <i>[substrato do CYP3A]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de tolvaptano.	Contraindicado (ver secção 4.3)

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Venetoclax <i>[substrato do CYP3A]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de venetoclax.	A administração concomitante de voriconazol é contraindicada no início e durante a fase de titulação da dose de venetoclax (ver secção 4.3). É necessária uma redução da dose de venetoclax, segundo as instruções da informação de prescrição do venetoclax, durante a dose diária no estado estacionário; recomenda-se uma monitorização cuidadosa quanto a sinais de toxicidade.
Fluconazol (200 mg OD) <i>[inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]</i>	Voriconazol C_{max} ↑57% Voriconazol AUC_{τ} ↑79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUC_{τ} ND	Não foi estabelecida a redução e/ou a frequência da dose de voriconazol e fluconazol que poderia eliminar este efeito. Recomenda-se a monitorização das reações adversas associadas ao voriconazol, caso o mesmo seja usado sequencialmente após o fluconazol.
Fenitoína <i>[substrato do CYP2C9 e potente indutor do CYP450]</i> 300 mg OD 300 mg OD (coadministração de 400 mg BID com voriconazol)*	Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoína C_{max} ↑67% Fenitoína AUC_{τ} ↑81% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↑34% Voriconazol AUC_{τ} ↑39%	O uso concomitante de voriconazol e fenitoína deve ser evitado, a menos que o benefício supere o risco. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis plasmáticos da fenitoína. A fenitoína pode ser coadministrada com voriconazol se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 5 mg/kg BID por via intravenosa ou de 200 mg para 400 mg BID por via oral (100 mg para 200 mg BID por via oral em doentes com peso inferior a 40 kg) (ver secção 4.2).
Letermovir <i>[indutor do CYP2C9 e CYP2C19]</i>	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Se a administração concomitante de voriconazol com letermovir não puder ser evitada, monitorizar quanto à perda de eficiência do voriconazol.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Glasdegib <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e que aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc.	Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a monitorização frequente do ECG (ver secção 4.4).
Inibidores da tirosinacina (p. ex., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Embora não tenha sido estudado, o voriconazol poderá aumentar as concentrações plasmáticas de inibidores da tirosinacina metabolizados pelo CYP3A4.	Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a redução da dose de inibidor da tirosinacina (ver secção 4.4).
Anticoagulantes Varfarina (dose única de 30 mg, coadministrada com 300 mg BID de voriconazol) <i>[substrato do CYP2C9]</i> Outros cumarínicos orais (p. ex., femprocumom, acenocumarol) <i>[substratos do CYP2C9 e CYP3A4]</i>	O aumento máximo do tempo de protrombina foi de, aproximadamente, 2 vezes. Apesar de não ter sido estudado, o voriconazol pode aumentar a concentração plasmática dos anticoagulantes cumarínicos que pode aumentar o tempo de protrombina.	Recomenda-se a monitorização cuidadosa do tempo de protrombina ou outros testes adequados de anticoagulação, e a dose dos anticoagulantes deve ser ajustada em conformidade.
Ivacaftor <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas do ivacaftor com risco de aumento de reações adversas.	Recomenda-se a redução da dose de ivacaftor.
Benzodiazepinas <i>[substratos do CYP3A4]</i> Midazolam (dose única de 0,05 mg/kg IV) Midazolam (dose única de 7,5 mg oral) Outras benzodiazepinas (p. ex., triazolam, alprazolam)	Num estudo independente publicado, Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3,7 vezes Num estudo independente publicado, Midazolam C _{max} ↑ 3,8 vezes Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10,3 vezes Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de outras benzodiazepinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e leve a um prolongamento do efeito sedativo.	Deve ser considerada a redução da dose das benzodiazepinas.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Imunossuppressores <i>[substratos do CYP3A4]</i> Sirolímus (dose única de 2 mg)	Num estudo independente publicado, Sirolímus C_{max} ↑6,6 vezes Sirolímus $AUC_{0-\infty}$ ↑11 vezes	A coadministração de voriconazol e sirolímus é contraindicada (ver secção 4.3).
Everolímus <i>[também substrato da P-gp]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de everolímus.	Não se recomenda a coadministração de voriconazol com everolímus, uma vez que é expectável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações de everolímus (ver secção 4.4).
Ciclosporina (em indivíduos transplantados renais estáveis em terapia crónica com ciclosporina)	Ciclosporina C_{max} ↑13% Ciclosporina AUC_{τ} ↑70%	Quando se inicia o voriconazol em doentes sob terapêutica com ciclosporina, recomenda-se a redução da dose da ciclosporina para metade e a monitorização cuidadosa dos seus níveis. Níveis de ciclosporina aumentados foram associados a nefrotoxicidade. <u>Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de ciclosporina devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose aumentada, se necessário.</u>
Tacrolímus (dose única de 0,1 mg/kg)	Tacrolímus C_{max} ↑117% Tacrolímus AUC_t ↑221%	Quando se inicia o tratamento com voriconazol em doentes sob terapêutica com tacrolímus, recomenda-se a redução da dose de tacrolímus para um terço da dose inicial e a monitorização cuidadosa dos seus níveis. Níveis de tacrolímus aumentados foram associados a nefrotoxicidade. <u>Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de tacrolímus devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose aumentada, se necessário.</u>

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Opiáceos de ação prolongada <i>[substratos do CYP3A4]</i> Oxicodona (dose única de 10 mg)	Num estudo independente publicado, Oxicodona C_{max} ↑1,7 vezes Oxicodona $AUC_{0-\infty}$ ↑3,6 vezes	Deve ser considerada a redução da dose de oxicodona e outros opiáceos de ação prolongada metabolizados pelo CYP3A4 (ex. hidrocodona). Pode ser necessária uma monitorização frequente das reações adversas associadas aos opiáceos.
Metadona (32-100 mg OD) <i>[substrato do CYP3A4]</i>	R-metadona (ativa) C_{max} ↑31% R-metadona (ativa) AUC_{τ} ↑47% S-metadona C_{max} ↑65% S-metadona AUC_{τ} ↑103%	Recomenda-se a monitorização frequente das reações adversas e toxicidade relacionados com a metadona, incluindo o prolongamento do intervalo QTc. Poderá ser necessário reduzir a dose de metadona.
Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) <i>[substratos do CYP2C9]</i> Ibuprofeno (dose única de 400 mg) Diclofenac (dose única de 50 mg)	S-Ibuprofeno C_{max} ↑20% S-Ibuprofeno $AUC_{0-\infty}$ ↑100% Diclofenac C_{max} ↑114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑78%	Recomenda-se a monitorização frequente das reações adversas e toxicidade relacionadas com os AINEs. Pode ser necessária a redução da dose dos AINEs.
Omeprazol (40 mg OD)* <i>[inibidor do CYP2C19; substrato do CYP2C19 e do CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} ↑116% Omeprazol AUC_{τ} ↑280% Voriconazol C_{max} ↑15% Voriconazol AUC_{τ} ↑41% Outros inibidores da bomba de prótons que são substrato do CYP2C19 também podem ser inibidos pelo voriconazol e pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos.	Não é recomendado ajuste posológico do voriconazol. Quando se inicia o tratamento com voriconazol em doentes em terapêutica com dose de 40 mg ou superiores de omeprazol, recomenda-se que a dose de omeprazol seja reduzida para metade.
Contracetivos orais* <i>[substrato do CYP3A4; inibidor do CYP2C19]</i> Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg OD)	Etinilestradiol C_{max} ↑36% Etinilestradiol AUC_{τ} ↑61% Noretisterona C_{max} ↑15% Noretisterona AUC_{τ} ↑53% Voriconazol C_{max} ↑14% Voriconazol AUC_{τ} ↑46%	Recomenda-se a monitorização das reações adversas dos contracetivos orais, adicionalmente aos do voriconazol.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Opiáceos de curta ação <i>[substratos do CYP3A4]</i> Alfentanilo (dose única de 20 µg/kg, com naloxona concomitante) Fentanilo (dose única de 5 µg/kg)	Num estudo independente publicado, Alfentanilo AUC _{0-∞} ↑6 vezes Num estudo independente publicado, Fentanilo AUC _{0-∞} ↑1,34 vezes	Deve considerar-se a redução na dose de alfentanilo, fentanilo e outros opiáceos de curta ação com estrutura semelhante à do alfentanilo e metabolizados pelo CYP3A4 (ex. sufentanilo). Recomenda-se a monitorização prolongada e frequente para a depressão respiratória e reações adversas associadas com outros opiáceos.
Estatinas (p. ex., lovastatina) <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas das estatinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e pode levar a rabdomiólise.	Se a administração concomitante de voriconazol com estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 não puder ser evitada, deve considerar-se a redução da dose da estatina.
Sulfonilureias (p. ex., tolbutamida, glipizida, gliburida) <i>[substratos do CYP2C9]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente os níveis plasmáticos das sulfonilureias e cause hipoglicemia.	Recomenda-se a monitorização cuidadosa da glicemia. Deve ser considerada a redução da dose das sulfonilureias.
Alcaloides da vinca (p. ex., vincristina e vinblastina) <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Apesar de tal não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas dos alcaloides da vinca e cause neurotoxicidade.	Deve ser considerada a redução da dose dos alcaloides da vinca.
Outros inibidores da protease do VIH (p. ex., saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* <i>[substratos e inibidores do CYP3A4]</i>	Não foi estudado clinicamente. Estudos <i>in vitro</i> mostram que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease do VIH e que o metabolismo do voriconazol pode também ser inibido pelos inibidores da protease do VIH.	Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.
Outros inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (ITRNN) (p. ex., delavirdina, nevirapina)* <i>[substratos do CYP3A4, inibidores ou indutores do CYP450]</i>	Não foi estudado clinicamente. Estudos <i>in vitro</i> mostram que o metabolismo do voriconazol pode ser inibido pelos ITRNN e o voriconazol pode inibir o metabolismo dos ITRNN. Os achados do efeito do efavirenz no voriconazol sugerem que o metabolismo de voriconazol pode ser induzido por um ITRNN.	Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.
Tretinoína <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Embora não tenha sido estudado, o voriconazol poderá aumentar as concentrações de tretinoína e aumentar o risco de reações adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia).	Recomenda-se o ajuste da dose de tretinoína durante o tratamento com voriconazol e após a sua descontinuação.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Cimetidina (400 mg BID) <i>[inibidor não específico do CYP450 e aumenta o pH gástrico]</i>	Voriconazol C_{max} ↑18% Voriconazol AUC_{τ} ↑23%	Não é necessário ajuste de dose
Digoxina (0,25 mg OD) <i>[substrato P-gp]</i>	Digoxina C_{max} ↔ Digoxina AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Indinavir (800 mg TID) <i>[inibidor e substrato do CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) <i>[inibidor do CYP3A4]</i> Azitromicina (500 mg OD)	Voriconazol C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} e AUC_{τ} ↔ Desconhece-se o efeito do voriconazol na eritromicina ou na azitromicina.	Não é necessário ajuste de dose
Ácido micofenólico (dose única de 1 g) <i>[substrato da UDP-glucorunil transferase]</i>	Ácido micofenólico C_{max} ↔ Ácido micofenólico AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Corticosteroides Prednisolona (dose única de 60 mg) <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Prednisolona C_{max} ↑11% Prednisolona $AUC_{0-\infty}$ ↑34%	Não é necessário ajuste de dose Os doentes em tratamento de longa duração com voriconazol e corticosteroides (incluindo corticosteroides inalados, por exemplo, budesonida e corticosteroides intranasais) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à disfunção do córtex adrenal durante o tratamento e quando o voriconazol é descontinuado (ver secção 4.4).
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumento do pH gástrico]</i>	Voriconazol C_{max} and AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização do VFEND na mulher grávida.

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

VFEND não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto quando o benefício para a mãe compense claramente o risco potencial para o feto.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar sempre um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Amamentação

A excreção do voriconazol no leite materno não foi investigada. Deverá interromper-se a amamentação aquando da iniciação do tratamento com VFEND.

Fertilidade

Num estudo em animais, não foi demonstrada redução na fertilidade em ratos macho e fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de VFEND na capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Pode causar alterações transitórias e reversíveis na visão, incluindo visão turva, percepção visual alterada/aumentada e/ou fotofobia. Os doentes devem evitar tarefas potencialmente perigosas como conduzir ou utilizar maquinaria enquanto estes sintomas se manifestarem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do voriconazol em adultos é suportado por uma base integrada de dados de segurança de mais de 2000 indivíduos (incluindo 1603 doentes adultos em ensaios terapêuticos) e 270 adultos adicionais em ensaios profiláticos. Esta representa uma população heterogénea, contendo indivíduos com doença hematológica maligna, doentes infetados com VIH com candidíase esofágica e infeções fúngicas refratárias, doentes não neutropénicos com candidemia ou aspergilose e voluntários saudáveis.

As reações adversas mais frequentemente notificadas incluíram insuficiência visual, pirexia, erupção cutânea, vômitos, náuseas, diarreia, cefaleias, edema periférico, parâmetros da função hepática anómalos, dificuldade respiratória e dor abdominal.

Em geral, as reações adversas apresentaram uma gravidade ligeira a moderada. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas quando os dados de segurança foram analisados por idade, raça ou sexo.

Lista tabelar de reações adversas

Atendendo a que a maioria dos estudos não apresentavam ocultação, todas as reações adversas com possível relação causal com o fármaco em estudo e respetivas categorias de frequência observadas em 1873 adultos incluídos em estudos terapêuticos (1603) e profiláticos (270) combinados, estão listadas, por classe de sistemas de órgãos, na tabela abaixo.

As categorias de frequência são expressas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Efeitos indesejáveis notificados em indivíduos que receberam voriconazol:

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		sinusite	colite pseudomembranosa		
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)					carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo <i>in situ</i> ou doença de Bowen)*
Doenças do sangue e do sistema linfático		agranulocitose ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia	insuficiência da medula óssea, linfadenopatia, eosinofilia	coagulação intravascular disseminada	
Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade	reação anafilactoide	
Doenças endócrinas			insuficiência suprarrenal, hipotireoidismo	hipertireoidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	edema periférico	hipoglicemia, hipocaliemia, hiponatremia			
Perturbações do foro psiquiátrico		depressão, alucinação, ansiedade, insónia, agitação, estado confusional			
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	convulsão, síncope, tremor, hipertonia ³ , parestesia, sonolência, tonturas	edema cerebral, encefalopatia ⁴ , afeção extrapiramidal ⁵ , neuropatia periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	encefalopatia hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Afeções oculares	insuficiência visual ⁶	hemorragia retiniana	afeção do nervo ótico ⁷ , edema papilar ⁸ , crise oculógira, diplopia, esclerite, blefarite	atrofia ótica, opacidade da córnea	

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções do ouvido e do labirinto			hipoacusia, vertigem, acufenos		
Cardiopatias		arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	fibrilhação ventricular, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT prolongado (ECG), taquicardia supraventricular	<i>torsades de pointes</i> , bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio do tronco, ritmo nodal	
Vasculopatias		hipotensão, flebite	tromboflebite, linfangite		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dificuldade respiratória ⁹	síndrome de dificuldade respiratória aguda, edema pulmonar			
Doenças gastrointestinais	diarreia, vômito, dor abdominal, náuseas	queilite, dispepsia, obstipação, gengivite	peritonite, pancreatite, tumefação da língua, duodenite, gastroenterite, glossite		
Afeções hepatobiliares	prova da função hepática anormal	icterícia, icterícia colestática, hepatite ¹⁰	insuficiência hepática, hepatomegalia, colecistite, litíase biliar		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea	dermatite exfoliativa, alopecia, erupção maculopapulosa, prurido, eritema	síndrome de Stevens-Johnson ⁸ , fototoxicidade, púrpura, urticária, dermatite alérgica, erupção papulosa, erupção maculosa, eczema	necrólise epidérmica tóxica ⁸ , síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) ⁸ , angiedema, queratose actínica*, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoríase,	lúpus eritematoso cutâneo*, efélides*, lentigos*

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
				erupção medicamentosa	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dorsalgia	artrite		periostite *
Doenças renais e urinárias		insuficiência renal aguda, hematuria	necrose tubular renal, proteinúria, nefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	pirexia	dor torácica, edema facial ¹¹ , astenia, arrepios	reação no local de infusão, estado gripal		
Exames complementares de diagnóstico		creatininemia aumentada	ureia no sangue aumentada, colesterolemia aumentada		

*Reações adversas identificadas no período de pós-comercialização

¹ Inclui neutropenia febril e neutropenia.

² Inclui púrpura trombocitopénica imune.

³ Inclui rigidez da nuca e tetania.

⁴ Inclui encefalopatia hipóxico-isquémica e encefalopatia metabólica.

⁵ Inclui acatisia e parkinsonismo.

⁶ Ver “Insuficiências visuais” na secção 4.8.

⁷ Foi notificada neurite ótica prolongada no período de pós-comercialização. Ver secção 4.4.

⁸ Ver secção 4.4.

⁹ Inclui dispneia e dispneia de esforço.

¹⁰ Inclui lesão hepática induzida por fármacos, hepatite tóxica, lesão traumática hepatocelular e hepatotoxicidade.

¹¹ Inclui edema periorbitário, edema labial e edema da boca.

Descrição de reações adversas selecionadas

Insuficiências visuais

Em ensaios clínicos, as insuficiências visuais (incluindo visão turva, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, deficiência da visão, visão em halo, cegueira noturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma cintilante, acuidade visual diminuída, nitidez visual, defeito do campo visual, moscas volantes e xantopsia) com voriconazol foram muito frequentes. Estas insuficiências visuais foram transitórias e totalmente reversíveis, sendo a maioria de resolução espontânea em 60 minutos e não se observaram efeitos clinicamente significativos a longo prazo. Existiu evidência de atenuação dos sintomas com doses repetidas de voriconazol. As insuficiências visuais foram geralmente ligeiras, resultando raramente em descontinuação, e não foram associadas a sequelas a longo prazo. As insuficiências visuais podem ser associadas a concentrações plasmáticas e/ou doses mais elevadas.

O mecanismo de ação é desconhecido, embora o local de ação mais provável seja a zona interna da retina. Num estudo realizado em voluntários saudáveis em que foi analisado o impacto do voriconazol sobre a função da retina, verificou-se que o voriconazol causou uma diminuição da amplitude das ondas do eletroretinograma (ERG). O ERG permite medir as correntes elétricas na retina. As alterações do ERG não progrediram ao longo dos 29 dias de tratamento e reverteram totalmente com a descontinuação do tratamento com voriconazol.

Ocorreram notificações no período pós-comercialização de eventos adversos visuais prolongados (ver secção 4.4).

Reações dermatológicas

Nos ensaios clínicos realizados, observou-se que as reações dermatológicas eram muito comuns em doentes tratados com voriconazol, contudo estes doentes apresentavam doenças subjacentes graves e estavam a receber múltiplos medicamentos concomitantes. A maioria dos casos de exantema foi de gravidade ligeira a moderada. Durante o tratamento com VFEND, os doentes desenvolveram reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) (pouco frequente), necrólise epidérmica tóxica (NET) (raro), síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (raro) e eritema multiforme (raro) (ver secção 4.4).

Caso o doente desenvolva exantema deverá ser cuidadosamente monitorizado e o VFEND descontinuado se as lesões progredirem. Foram relatadas reações de fotossensibilidade, como efélides, lentigos e queratose actínica, especialmente em terapêuticas de longo prazo (ver secção 4.4).

Tem havido notificações de carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo *in situ* ou doença de Bowen) em doentes tratados com VFEND por longos períodos de tempo; não foi estabelecido o mecanismo (ver secção 4.4).

Testes da função hepática

A incidência global das transaminases aumentadas $>3 \times \text{ULN}$ (não incluindo necessariamente uma reação adversa) no programa clínico do voriconazol foi de 18,0% (319/1768) em adultos e 25,8% (73/283) em indivíduos pediátricos que receberam voriconazol para utilização terapêutica e profilática combinada. As alterações dos testes de função hepática podem ser associadas a concentrações e/ou doses plasmáticas mais elevadas. A maioria das alterações dos testes de função hepática foi resolvida durante o tratamento sem ajuste de dose ou após ajuste de dose, incluindo descontinuação do tratamento.

O voriconazol foi associado a casos de toxicidade hepática grave em doentes com outras situações subjacentes graves. Tal inclui casos de icterícia, hepatite e falência hepática levando a morte (ver secção 4.4).

Reações relacionadas com a perfusão

Durante a perfusão da formulação intravenosa do voriconazol em indivíduos saudáveis ocorreram reações do tipo anafilactoide, incluindo rubor, febre, sudação, taquicardia, aperto no peito, dispneia, desmaios, náuseas, prurido e exantema. Os sintomas surgiram imediatamente após o início da perfusão (ver igualmente secção 4.4).

Profilaxia

Num estudo aberto, comparativo, multicêntrico de comparação entre voriconazol e itraconazol como profilaxia primária em recetores adultos e adolescentes de HSCT alogénico sem IFI anterior comprovada ou provável, a interrupção permanente do voriconazol devido a eventos adversos foi notificada em 39,3% dos indivíduos *versus* 39,6% dos indivíduos no braço do itraconazol. Os eventos adversos hepáticos emergentes do tratamento resultaram na interrupção permanente da medicação do estudo em 50 indivíduos (21,4%) tratados com voriconazol e em 18 indivíduos (7,1%) tratados com itraconazol.

População pediátrica

A segurança de voriconazol foi investigada em 288 doentes pediátricos com idades dos 2 aos <12 anos (169) e dos 12 aos <18 anos (119) que receberam voriconazol para utilização profilática (183) e terapêutica (105) em ensaios clínicos. A segurança de voriconazol foi também investigada em 158 doentes pediátricos adicionais com idades dos 2 aos <12 anos em programas de uso compassivo. No global, o perfil de segurança de voriconazol na população pediátrica foi semelhante ao dos adultos. No entanto, no que respeita às reações adversas, foi registada uma tendência para uma maior frequência de enzimas hepáticas elevadas nos doentes pediátricos em comparação com os adultos (14,2% das transaminases aumentaram nos doentes pediátricos em comparação com 5,3% nos adultos). Os dados pós-comercialização sugerem poder haver uma maior ocorrência de reações cutâneas (principalmente eritema) nos doentes pediátricos, em comparação com os adultos. Nos 22 doentes com idade inferior a 2 anos que receberam voriconazol num programa de uso compassivo, registaram-se as seguintes reações adversas (para os quais não se pode excluir uma relação com o voriconazol): reação de fotossensibilidade (1), arritmia (1), pancreatite (1), bilirrubina plasmática aumentada (1), elevação das enzimas hepáticas (1), erupção cutânea (1) e papiloedema (1). Têm existido notificações pós-comercialização de pancreatite em doentes pediátricos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos houve 3 casos de sobredosagem accidental. Ocorreram todos em doentes pediátricos, que receberam, por via intravenosa, até cinco vezes a dose de voriconazol recomendada. Foi notificada apenas uma reação adversa de fotofobia com a duração de 10 minutos.

Não é conhecido o antídoto para o voriconazol.

O voriconazol é hemodialisável com uma *clearance* de 121 ml/min. O veículo utilizado na formulação intravenosa, SBECD, é hemodialisado com uma *clearance* de 55 ml/min. Em caso de sobredosagem, a hemodiálise pode contribuir para a remoção do voriconazol e do SBECD do organismo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico – derivados triazólicos, código ATC: J02A C03

Modo de ação

O voriconazol é um agente antifúngico triazólico. O principal modo de ação do voriconazol é a inibição do citocromo P450 fúngico mediado pela desmetilação do 14 alfa-lanosterol, uma etapa essencial na biossíntese do ergosterol fúngico. A acumulação do esteroide 14 alfa-metilo está relacionada com a subsequente perda de ergosterol na membrana da célula fúngica e pode ser responsável pela atividade antifúngica do voriconazol. O voriconazol demonstrou ser mais seletivo para as enzimas fúngicas do citocromo P450, do que para vários sistemas enzimáticos do citocromo P450 dos mamíferos.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Em 10 estudos terapêuticos, a mediana das concentrações plasmáticas média e máxima, em cada indivíduo, ao longo dos estudos foi de 2425 ng/ml (intervalo interquartil de 1193 a 4380 ng/ml) e de 3742 ng/ml (intervalo interquartil de 2027 a 6302 ng/ml), respetivamente. Não foi encontrada uma

associação positiva entre a concentração plasmática mínima, máxima ou média de voriconazol e a eficácia em estudos terapêuticos e esta relação não foi explorada em estudos em profilaxia.

A análise farmacocinética-farmacodinâmica de dados de ensaios clínicos identificou associações positivas entre as concentrações plasmáticas de voriconazol e ambas as alterações dos testes da função hepática e os distúrbios oculares. Os ajustes de dose não foram explorados em estudos em profilaxia.

Eficácia e segurança clínicas

In vitro, o voriconazol, apresenta atividade antifúngica de largo espectro com ação contra espécies de *Candida* (incluindo *C. krusei* resistente ao fluconazol e estirpes resistentes de *C. glabrata* e *C. albicans*) e atividade fungicida contra todas as espécies de *Aspergillus* testadas. Adicionalmente, o voriconazol apresenta atividade fungicida *in vitro* contra agentes patogênicos fúngicos emergentes, incluindo *Scedosporium* ou *Fusarium* que possuem sensibilidade limitada aos agentes antifúngicos existentes.

Tem sido demonstrada eficácia clínica, definida como resposta completa ou parcial para *Aspergillus* spp., incluindo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., incluindo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* e um número limitado de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* e *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. incluindo *S. apiospermum*, *S. prolificans*; e *Fusarium* spp..

Outras infecções fúngicas tratadas (frequentemente com resposta completa ou parcial) incluem casos isolados de *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., incluindo *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp. Incluindo infecções por *T. beigeli*.

Tem sido observada atividade *in vitro* contra os agentes isolados na clínica de *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. e *Histoplasma capsulatum* sendo a maioria das estirpes inibida por concentrações de voriconazol no intervalo de 0,05 a 2 µg/ml.

Foi demonstrada atividade *in vitro* para os agentes patogênicos que se seguem, sendo o significado clínico desconhecido: *Curvularia* spp. e *Sporothrix* spp..

Parâmetros de avaliação

Antes do início da terapêutica devem ser obtidas amostras para cultura fúngica e para outros estudos laboratoriais relevantes (serologia, histopatologia) para isolar e identificar os microrganismos causais. A terapêutica pode ser instituída antes do resultado das culturas e de outros estudos laboratoriais serem conhecidos; no entanto, logo que estes resultados estejam disponíveis, a terapêutica anti-infecciosa deve ser ajustada em conformidade.

As espécies envolvidas com maior frequência em infecções humanas incluem: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, as quais exibem usualmente concentrações inibitórias mínimas (CIM) de menos de 1 mg/L para o voriconazol.

No entanto, a atividade *in vitro* do voriconazol contra espécies de *Candida* não é uniforme. Especificamente para a *C. glabrata*, as CIM do voriconazol para agentes isolados resistentes ao fluconazol são proporcionalmente maiores que as CIM do voriconazol para agentes isolados sensíveis ao fluconazol. Desta forma, devem ser feitas todas as tentativas para identificar a *Candida* ao nível da espécie. Se estiver disponível um teste de sensibilidade antifúngica, os resultados da CIM podem ser interpretados utilizando o critério de *breakpoint* estabelecido pelo Comitê Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST).

Breakpoints do EUCAST

Espécies de <i>Candida</i> e <i>Aspergillus</i>	Concentração Inibitória Mínima (CIM) breakpoint (mg/l)	
	≤S (Sensível)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Evidência insuficiente (EI)	EI
<i>Candida krusei</i>	EI	EI
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	EI	EI
Breakpoints não relacionados com a espécie para <i>Candida</i> ³	EI	EI
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	EI ⁵	EI ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	EI ⁵	EI ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	EI ⁵	EI ⁵
Breakpoints não relacionados com a espécie ⁶	EI	EI

¹ Estirpes com valores de CIM acima do *breakpoint* Sensível/Intermediário (S/I) são raras, ou ainda não foram notificadas. Os testes de identificação e de sensibilidade antifúngica efetuados a qualquer um destes agentes isolados devem ser repetidos, e se o resultado for confirmado, o agente isolado deve ser enviado para um laboratório de referência. Até existirem evidências relativamente à resposta clínica para isolados confirmados com CIM acima do *breakpoint* resistente atual, devem ser notificadas como sendo resistentes. Foi alcançada uma resposta clínica de 76% em infeções causadas pelas espécies listadas a seguir quando as CIM eram iguais ou inferiores aos *cut-offs* epidemiológicos. Por conseguinte, as populações de tipo selvagem de *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* são consideradas sensíveis.

² Os valores de *cut-off* epidemiológicos (ECOFF) para estas espécies são, em geral, superiores aos de *C. albicans*.

³ Os *breakpoints* não relacionados com a espécie têm sido determinados, principalmente, com base nos dados de farmacocinética e farmacodinâmica e são independentes das distribuições da CIM de espécies específicas de *Candida*. Destinam-se a ser utilizados apenas para organismos que não possuem *breakpoints* específicos.

⁴ A área de incerteza técnica (ATU) é de 2. Notificar como R com o seguinte comentário: “Em algumas situações clínicas (formas de infeção não invasivas), o voriconazol pode ser utilizado, desde que seja garantida uma exposição suficiente”.

⁵ Os ECOFF para estas espécies são, em geral, uma diluição duas vezes superior à de *A. fumigatus*.

⁶ Os *breakpoints* não relacionados com a espécie não foram determinados.

Experiência clínica

Nesta secção, o sucesso do tratamento é definido em termos de resposta completa ou parcial.

Infeções por *Aspergillus* – eficácia em doentes com aspergilose com mau prognóstico

O voriconazol possui atividade fungicida *in vitro* contra *Aspergillus* spp. A eficácia e o benefício em termos de sobrevivência do voriconazol *versus* Anfotericina B convencional no tratamento primário da aspergilose invasiva aguda foram demonstrados num estudo multicêntrico, aberto e randomizado, em 277 doentes imunocomprometidos tratados durante 12 semanas. Voriconazol foi administrado por via intravenosa com uma dose de carga de 6 mg/kg de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas, seguido de uma dose de manutenção de 4 mg/kg de 12 em 12 horas por um período mínimo de 7 dias. A terapêutica pode depois ser alterada para a formulação oral, na dose de 200 mg a cada 12 horas. A duração média da terapêutica com voriconazol IV foi de 10 dias (intervalo de 2-85 dias). Após a terapêutica intravenosa com voriconazol, a duração média da terapêutica com voriconazol oral foi de 76 dias (intervalo de 2-232 dias).

Foi observada uma resposta global satisfatória (resolução parcial ou completa de todos os sinais e sintomas atribuíveis, alterações radiográficas/broncoscópicas presentes inicialmente) em 53% dos doentes tratados com voriconazol comparativamente a 31% dos doentes tratados com o comparador. A taxa de sobrevivência ao dia 84 para o voriconazol foi estatística e significativamente superior ao registado para o comparador, tendo sido observado um benefício estatisticamente significativo a favor do voriconazol, quer no tempo até à morte como no tempo até à descontinuação por toxicidade.

Este estudo confirma os achados de um estudo anterior prospetivo, de resultado clínico positivo, em doentes que apresentavam fatores de mau prognóstico, incluindo doença do enxerto contra o hospedeiro (DEcH) e, em particular, infeções cerebrais (normalmente associadas a uma mortalidade de 100%).

Estes estudos incluíram doentes com transplante de medula óssea e transplantados de órgãos sólidos, doenças hematológicas malignas, cancro e SIDA, com aspergilose cerebral, sinusal, pulmonar e disseminada.

Candidemia em doentes não neutropénicos

Foi demonstrada a eficácia do voriconazol no tratamento primário da candidemia, comparando com um regime de anfotericina B seguido de fluconazol, num estudo comparativo aberto. Foram incluídos no estudo trezentos e setenta doentes não neutropénicos (acima dos 12 anos) com candidemia documentada, dos quais 248 foram tratados com voriconazol. Nove indivíduos do grupo tratado com voriconazol e 5 do grupo tratado com anfotericina B seguida de fluconazol também apresentavam infeção micológica documentada do tecido profundo. Os doentes com compromisso renal foram excluídos deste estudo. A duração média do tratamento foi de 15 dias em ambos os braços de tratamento. Numa análise primária, definiu-se resposta positiva como resolução/melhoria de todos os sinais e sintomas clínicos de infeção com erradicação de *Candida* do sangue e tecidos profundos infetados, 12 semanas após a conclusão do tratamento (*End of Therapy* – EOT); esta resposta positiva foi avaliada por uma Comissão de Revisão de Dados (*Data Review Committee* – DRC), que desconhecia o medicamento do estudo. Os doentes que não foram avaliados 12 semanas após a conclusão do tratamento foram considerados como fálências. Com esta análise demonstrou-se uma resposta de sucesso em 41% dos doentes de ambos os braços de tratamento.

Numa análise secundária, que utilizou avaliações DRC no tempo máximo disponível (EOT, ou 2, 6 ou 12 semanas após EOT), as taxas de sucesso foram de 65% para o voriconazol e 71% para o regime de anfotericina B seguida por fluconazol. Apresenta-se na tabela seguinte a avaliação efetuada pelo Investigador dos resultados positivos para cada um destes pontos temporais.

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

Infeções graves refratárias por *Candida* spp.

O estudo envolveu 55 doentes com infeções sistémicas refratárias graves por *Candida* spp. (incluindo candidemia, candidíase disseminada e outras candidíases invasivas) em que o tratamento antifúngico anterior, particularmente com fluconazol, foi ineficaz. Foi observada resposta com sucesso em 24 doentes (15 respostas completas, 9 respostas parciais). Em espécies não *albicans* resistentes ao fluconazol obteve-se sucesso no tratamento de 3/3 infeções por *C. krusei* (respostas completas) e de 6/8 infeções por *C. glabrata* (5 respostas completas, 1 resposta parcial). Os dados de eficácia clínica foram suportados por dados de sensibilidade limitados.

Infeção por *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

O voriconazol mostrou ser eficaz contra os seguintes agentes patogénicos fúngicos raros:

Scedosporium spp.: Foi observado sucesso terapêutico com voriconazol em 16 (6 respostas completas, 10 respostas parciais) de 28 doentes com *S. apiospermum* e em 2 (ambos resposta parcial) de 7 doentes com infecção por *S. prolificans*. Adicionalmente, foi observado sucesso terapêutico em um de três doentes com infecções causadas por mais do que um organismo, incluindo *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Sete (3 respostas completas, 4 respostas parciais) de 17 doentes foram tratados com sucesso com voriconazol. Destes 7 doentes, 3 tinham infecção ocular, 1 infecção sinusal e 3 infecção disseminada. Quatro doentes adicionais com fusariose tinham infecção causada por vários organismos; 2 destes doentes apresentaram sucesso terapêutico.

A maioria dos doentes medicados com voriconazol para as infecções raras acima mencionadas era intolerante, ou refratárias, à terapêutica antifúngica anterior.

Profilaxia primária de infecções fúngicas invasivas – Eficácia em recetores de HSCT sem IFI prévia comprovada ou provável

O voriconazol foi comparado ao itraconazol como profilaxia primária num estudo aberto, comparativo, multicêntrico de recetores adultos e adolescentes de HSCT alogénico sem IFI prévia comprovada ou provável. O sucesso foi definido como a capacidade de continuar a profilaxia com o fármaco em estudo durante 100 dias após o HSCT (sem interrupção durante >14 dias) e de sobreviver sem IFI comprovada ou provável durante 180 dias após o HSCT. O grupo em intenção de tratar modificada (MITT) incluiu 465 recetores de HSCT alogénico, sendo que 45% dos doentes tinham leucemia mieloide aguda (LMA). De todos os doentes, 58% foram sujeitos a regimes de condicionamento mieloablativo. A profilaxia com o fármaco em estudo foi iniciada imediatamente após o HSCT: 224 doentes receberam voriconazol e 241 receberam itraconazol. A duração mediana da profilaxia com o fármaco em estudo foi de 96 dias para o voriconazol e 68 dias para o itraconazol no grupo MITT.

As taxas de sucesso e outros parâmetros de avaliação secundárias são apresentadas na tabela seguinte:

Parâmetros de avaliação do estudo	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%	Valor p
Sucesso no dia 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Sucesso no dia 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completo pelo menos 100 dias de profilaxia com o fármaco em estudo	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Sobreviveu até ao dia 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desenvolveu IFI comprovada ou provável até ao dia 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desenvolveu IFI comprovada ou provável até ao dia 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desenvolveu IFI comprovada ou provável durante o tratamento com o fármaco em estudo	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

** Diferença na percentagem, IC de 95% e valores obtidos após o ajuste para aleatorização

A taxa de superinfecção FI até ao Dia 180 e o parâmetro de avaliação primário do estudo, que é o sucesso ao Dia 180, para doentes com LMA e regimes de condicionamento mieloablativo, respetivamente, são indicadas na tabela seguinte:

LMA

Parâmetro de avaliação do estudo	Voriconazol (N=98)	Itraconazol (N=109)	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%
Superinfecção FI – Dia 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Sucesso ao Dia 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)* **

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

** Utilizando uma margem de 5%, é demonstrada a não inferioridade

*** Diferença na percentagem, IC de 95% obtidos após o ajuste para aleatorização

Regimes de condicionamento mieloablativo

Parâmetro de avaliação do estudo	Voriconazol (N=125)	Itraconazol (N=143)	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%
Superinfecção FI – Dia 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Sucesso ao Dia 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)* **

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

** Utilizando uma margem de 5%, é demonstrada a não inferioridade

*** Diferença na percentagem, IC de 95% obtidos após o ajuste para aleatorização

Profilaxia secundária de IFI – Eficácia em recetores de HSCT com IFI prévia comprovada ou provável

O voriconazol foi estudado como profilaxia secundária num estudo aberto, não-comparativo, multicêntrico de recetores adultos de HSCT alogénico com IFI prévia comprovada ou provável. O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de ocorrência de IFI comprovada e provável durante o primeiro ano após o HSCT. O grupo MITT incluiu 40 doentes com IFI prévia, incluindo 31 com aspergilose, 5 com candidíase e 4 com outras IFI. A duração mediana da profilaxia com o fármaco em estudo foi de 95,5 dias no grupo MITT.

Durante o primeiro ano após o HSCT, 7,5% (3/40) dos doentes desenvolveram IFI comprovadas ou prováveis, incluindo um caso de candidemia, um de infeção por *Scedosporium* (ambos recidivas de IFI prévias) e um de zigomicose. A taxa de sobrevivência ao Dia 180 foi de 80,0% (32/40) e a taxa de sobrevivência após um ano foi de 70,0% (28/40).

Duração do tratamento

Em ensaios clínicos, 705 doentes receberam terapêutica com voriconazol por mais do que 12 semanas, com 164 doentes a receber voriconazol por mais do que 6 meses.

População pediátrica

Cinquenta e três doentes pediátricos com idades dos 2 aos <18 anos foram tratados com voriconazol em dois ensaios clínicos prospetivos, abertos, não-comparativos e multicêntricos. Um estudo incluiu 31 doentes com uma possível, comprovada ou provável aspergilose invasiva (AI), dos quais 14 doentes tinham AI comprovada ou provável e foram incluídos nas análises de eficácia MITT. O segundo estudo incluiu 22 doentes com candidíase invasiva, incluindo candidemia (ICC), e candidíase esofágica (CE) que necessitavam de terapia primária ou *salvage*, dos quais 17 estavam incluídos nas análises de eficácia MITT. Para os doentes com AI, as variações gerais da resposta global às 6 semanas foram de 64,3% (9/14), a resposta global foi de 40% (2/5) para doentes com idades dos 2 aos <12 anos e 77,8% (7/9) para doentes com idades dos 12 aos <18 anos. Para os doentes com ICC, a resposta global no final do tratamento foi de 85,7% (6/7) e para os doentes com CE, a resposta global no final do tratamento foi de 70% (7/10). A variação geral da resposta (ICC e CE combinados) foi de 88,9% (8/9) para doentes com idades dos 2 aos <12 anos e de 62,5% (5/8) para doentes com idades dos 12 aos <18 anos.

Ensaio clínico para avaliar o intervalo QTc

Foi conduzido um ensaio clínico aleatorizado, controlado com placebo, cruzado, de dose única, em voluntários saudáveis, para avaliar o efeito da administração, por via oral, de 3 doses de voriconazol e cetoconazol no intervalo QTc. O aumento máximo médio do QTc ajustado ao placebo, a partir da

linha basal, após a administração de 800, 1200 e 1600 mg de voriconazol, foi de 5,1; 4,8 e 8,2 mseg respectivamente, e 7,0 mseg após a administração de 800 mg de cetoconazol. Nenhum indivíduo de nenhum dos grupos em estudo apresentou um aumento ≥ 60 mseg do QTc relativamente à linha basal. Não se verificou, em nenhum indivíduo, um aumento do intervalo que excedesse o limite, potencialmente relevante do ponto de vista clínico, de 500 mseg.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

A farmacocinética do voriconazol foi caracterizada em indivíduos saudáveis, populações especiais e doentes. Durante a administração por via oral de 200 mg ou 300 mg duas vezes por dia, durante 14 dias, em doentes com risco de aspergilose (principalmente doentes com neoplasias malignas do tecido linfático ou hematopoiético), as características farmacocinéticas observadas de absorção rápida e consistente, a acumulação e a farmacocinética não linear estavam de acordo com as registadas em indivíduos saudáveis.

A farmacocinética do voriconazol é não linear devido à saturação do seu metabolismo. Com o aumento da dose o aumento na exposição observado é superior ao proporcional. Estima-se que, em média, o aumento da dose oral de 200 mg duas vezes por dia para 300 mg duas vezes por dia, leva a um aumento de 2,5 vezes na exposição (AUC_{τ}). A dose de manutenção oral de 200 mg (ou 100 mg para doentes com peso inferior a 40 kg) atinge uma exposição semelhante a 3 mg/kg de voriconazol IV. Uma dose de manutenção oral de 300 mg (ou 150 mg para doentes com peso inferior a 40 kg) atinge uma exposição semelhante a 4 mg/kg de voriconazol IV. Quando os regimes de dose de carga por via oral ou intravenosa recomendados são administrados, são atingidas concentrações plasmáticas perto do estado estacionário nas primeiras 24 horas de dose. Sem a dose de carga, ocorre acumulação durante a administração de doses múltiplas duas vezes por dia, sendo as concentrações plasmáticas de voriconazol atingidas pelo 6º dia, na maioria dos indivíduos.

Absorção

O voriconazol é rápida e quase totalmente absorvido após administração por via oral, com concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) atingidas 1-2 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta do voriconazol após administração oral é estimada como sendo de 96%. Quando doses múltiplas de voriconazol são administradas com refeições com alto teor lipídico, a C_{max} e a AUC_{τ} são reduzidas em 34% e 24%, respetivamente. A absorção do voriconazol não é afetada por alterações no pH gástrico.

Distribuição

Estima-se que o volume de distribuição do voriconazol no estado estacionário seja de 4,6 l/kg o que sugere uma extensa distribuição nos tecidos. Estima-se que a ligação às proteínas plasmáticas seja de 58 %.

Num programa de uso compassivo, as amostras do líquido cefalorraquidiano (LCR) de oito doentes apresentavam concentrações detetáveis de voriconazol em todos os doentes.

Biotransformação

Estudos *in vitro* mostraram que o voriconazol é metabolizado pelas isoenzimas hepáticas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4 do citocromo P450.

A variabilidade interindividual da farmacocinética do voriconazol é elevada.

Estudos *in vivo* indicaram que o CYP2C19 está significativamente envolvido no metabolismo do voriconazol. Esta enzima apresenta polimorfismo genético. Por exemplo, poder-se-á esperar que 15-20% da população Asiática seja metabolizadora fraca. Para Caucasianos e Negros a prevalência de metabolizadores fracos é de 3-5%. Estudos efetuados em indivíduos Caucasianos e Japoneses saudáveis mostraram que os metabolizadores fracos têm, em média, exposição (AUC_{τ}) ao voriconazol 4 vezes superior à dos homocigóticos de metabolização extensa. Os indivíduos heterocigóticos de

metabolização extensa têm, em média, exposição ao voriconazol 2 vezes superior à dos homozigóticos de metabolização extensa.

O principal metabolito do voriconazol é o N-óxido, que representa 72% dos metabolitos radiomarcados circulantes no plasma. Este metabolito possui atividade antifúngica mínima e não contribui para a eficácia geral do voriconazol.

Eliminação

O voriconazol é eliminado por metabolização hepática com menos de 2% da dose excretada inalterada na urina.

Após a administração de uma dose de voriconazol radiomarcada, aproximadamente 80% da radioatividade é recuperada na urina após administração intravenosa múltipla e 83% na urina após administração oral múltipla. A maioria (> 94%) da radioatividade total é excretada nas primeiras 96 horas após administração oral e intravenosa.

A semivida terminal do voriconazol depende da dose e é de aproximadamente 6 horas com 200 mg (oral). Devido à farmacocinética não linear, a semivida terminal não é útil para a previsão da acumulação ou da eliminação do voriconazol.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Género

Num estudo de dose oral múltipla, a C_{max} e a AUC_{τ} em indivíduos jovens e saudáveis do sexo feminino foram, respetivamente, 83% e 113% superiores às de indivíduos jovens e saudáveis do sexo masculino (18-45 anos). No mesmo estudo, não foram observadas diferenças significativas na C_{max} nem na AUC_{τ} entre os indivíduos idosos e saudáveis do sexo masculino e os indivíduos idosos e saudáveis do sexo feminino (≥ 65 anos).

No programa clínico, não foi feito ajuste posológico com base no sexo. O perfil de segurança e as concentrações plasmáticas observadas em doentes do sexo masculino e em doentes do sexo feminino foram similares. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico com base no sexo.

Idosos

Num estudo de dose oral múltipla, a C_{max} e a AUC_{τ} em indivíduos idosos e saudáveis do sexo masculino (≥ 65 anos) foram, respetivamente, 61% e 86% superiores às de indivíduos jovens e saudáveis do sexo masculino (18-45 anos). Não foram observadas diferenças significativas na C_{max} nem na AUC_{τ} entre os indivíduos idosos e saudáveis do sexo feminino (≥ 65 anos) e os indivíduos jovens e saudáveis do sexo feminino (18-45 anos).

Nos estudos terapêuticos não foi feito ajuste posológico com base na idade. Foi observada uma relação entre as concentrações plasmáticas e a idade. No entanto, o perfil de segurança do voriconazol em doentes jovens e idosos foi similar e, consequentemente, não é necessário ajuste posológico para o idoso (ver secção 4.2).

População pediátrica

As doses recomendadas para doentes adolescentes e crianças são baseadas numa análise populacional da farmacocinética com um conjunto de dados de 112 doentes pediátricos imunocomprometidos com idades compreendidas entre os 2 e <12 anos e de 26 doentes adolescentes imunocomprometidos com idades compreendidas entre os 12 e <17 anos. Doses intravenosas múltiplas de 3, 4, 6, 7 e 8 mg/kg duas vezes por dia e doses orais múltiplas (usando o pó para suspensão oral) de 4 mg/kg, 6 mg/kg e 200 mg duas vezes por dia, foram avaliadas em três estudos farmacocinéticos pediátricos. As doses de carga intravenosa de 6 mg/kg duas vezes no primeiro dia seguidas por doses intravenosas de 4 mg/kg duas vezes por dia e comprimidos orais de 300 mg duas vezes ao dia, foram avaliadas num estudo farmacocinético de adolescentes. Foi observada uma maior variabilidade interindividual em doentes pediátricos comparativamente aos adultos.

A comparação entre os dados de farmacocinética da população adulta e pediátrica indica que a exposição total prevista (AUC_T) em crianças, após a administração de uma dose de carga intravenosa de 9 mg/kg foi comparável à dos adultos após uma dose de carga intravenosa de 6 mg/kg. A exposição total prevista em crianças, após doses de manutenção intravenosas de 4 e 8 mg/kg duas vezes por dia foi comparável à dos adultos após 3 e 4 mg/kg intravenosos duas vezes por dia, respetivamente. A exposição total prevista em crianças, após uma dose de manutenção oral de 9 mg/kg (máximo de 350 mg) duas vezes por dia foi comparável à dos adultos após 200 mg por via oral duas vezes por dia. Uma dose intravenosa de 8 mg/kg intravenosa proporcionará uma exposição ao voriconazol aproximadamente 2 vezes superior à dose oral de 9 mg/kg.

A dose de manutenção mais elevada por via intravenosa em doentes pediátricos em relação à dos adultos, reflete a maior capacidade de eliminação dos doentes pediátricos devido a uma maior massa hepática em relação à massa corporal. A biodisponibilidade oral pode ser, contudo, limitada em doentes pediátricos com má absorção e muito baixo peso corporal para a idade. Nesse caso, é recomendada a administração intravenosa de voriconazol.

As exposições ao voriconazol na maioria dos doentes adolescentes foram comparáveis às dos adultos que receberam os mesmos regimes de dose. No entanto, observou-se uma exposição inferior ao voriconazol em alguns adolescentes jovens com baixo peso corporal, em comparação com os adultos. É provável que estes indivíduos possam metabolizar o voriconazol de modo mais semelhante às crianças do que aos adolescentes/adultos. Com base na análise farmacocinética da população, os adolescentes entre os 12-14 anos com peso inferior a 50 kg devem receber doses recomendadas a crianças (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal moderado a grave (concentrações séricas de creatinina > 2,5 mg/dl) ocorre acumulação do veículo utilizado na formulação intravenosa, SBECD (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Após a administração de uma dose oral única (200 mg), a AUC foi 233% superior em indivíduos com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh A e B) em relação aos indivíduos com função hepática normal. A ligação do voriconazol às proteínas não foi alterada pelo compromisso hepático.

Num estudo oral de dose múltipla, a AUC_T foi similar em indivíduos com cirrose hepática moderada (Child-Pugh B) aos quais foi administrada a dose de manutenção de 100 mg duas vezes por dia e em indivíduos com função hepática normal, aos quais foram administrados 200 mg duas vezes por dia. Não estão disponíveis dados de farmacocinética para doentes com cirrose hepática grave (Child-Pugh C) (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade por doses repetidas com voriconazol revelaram que o fígado é o órgão alvo. À semelhança de outros agentes antifúngicos, ocorreu hepatotoxicidade com exposições plasmáticas semelhantes às obtidas com doses terapêuticas no ser humano. No rato, ratinho e cão, o voriconazol induziu igualmente alterações suprarrenais mínimas. Estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade ou potencial carcinogénico, não revelaram perigo especial para o ser humano.

Em estudos de reprodução, verificou-se que o voriconazol é teratogénico em ratos e embriotóxico em coelhos para exposições sistémicas iguais às obtidas no ser humano após administração de doses terapêuticas. No estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal em ratos para exposições inferiores às obtidas no ser humano após administração de doses terapêuticas, o voriconazol prolongou a duração do período de gestação e trabalho de parto e produziu distocia com conseqüente mortalidade materna e redução da sobrevivência perinatal das crias. Os efeitos sobre o trabalho de parto são provavelmente mediados por mecanismos específicos da espécie, envolvendo redução dos níveis de estradiol, e são consistentes com os observados com outros agentes antifúngicos azólicos. A administração de

voriconazol não induziu diminuição da fertilidade masculina ou feminina em ratos, com exposições semelhantes às obtidas em humanos em doses terapêuticas.

Dados pré-clínicos do veículo intravenoso SBECD em estudos de toxicidade com dose repetida, indicam que os principais efeitos foram a vacuolização do epitélio do trato urinário e ativação dos macrófagos hepáticos e pulmonares. Como o GPMT (teste de maximização com o porquinho da Índia) teve resultado positivo, os prescritores devem estar alertados para o potencial de hipersensibilidade da formulação intravenosa. Os estudos padrão de genotoxicidade e de reprodução efetuados para o excipiente SBECD não revelaram riscos especiais para o ser humano. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade para o SBECD. Uma impureza presente no SBECD mostrou ser um agente alquilante mutagénico com potencial carcinogénico para os roedores. Esta impureza deve ser considerada uma substância com potencial carcinogénico para o ser humano. Há luz destes dados, a duração do tratamento com a formulação intravenosa não se deve prolongar por mais de 6 meses.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó para solução para perfusão:

Sulfobutil-éter-betaciclodextrina sódica (SBECD)

Solvente para solução para perfusão:

Cloreto de sódio a 0,9% em água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

VFEND não deve ser administrado por perfusão na mesma via ou cânula, concomitantemente com outros produtos intravenosos. O saco deve ser verificado para garantir que a perfusão está completa. Quando a perfusão de VFEND estiver completa, a via poderá ser utilizada para a administração de outros produtos intravenosos.

Derivados sanguíneos e perfusão a curto prazo de soluções de eletrólitos concentradas:

As alterações eletrolíticas, como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, deverão ser corrigidas antes do início da terapêutica com voriconazol (ver secções 4.2 e 4.4). VFEND não deverá ser administrado simultaneamente com nenhum derivado sanguíneo nem com nenhuma perfusão a curto prazo de soluções de eletrólitos concentradas, mesmo que as duas perfusões ocorram em vias separadas.

Nutrição parentérica total:

A nutrição parentérica total (NPT) não necessita ser interrompida quando prescrita com VFEND, mas necessita ser administrada por perfusão através de uma via separada. Se administrada por perfusão através de um cateter de lúmen múltiplo, a NPT necessita ser administrada utilizando uma entrada diferente da utilizada para VFEND. VFEND não deve ser diluído com uma solução de 4,2% de bicarbonato de sódio para perfusão. A compatibilidade com outras concentrações não é conhecida.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

VFEND 200 mg pó para solução para perfusão e VFEND 200 mg pó e solvente para solução para perfusão:

3 anos.

Do ponto de vista microbiológico, este produto deve ser utilizado imediatamente uma vez reconstituído. Se não for usado imediatamente, as condições e os tempos de armazenamento antes de utilização são da responsabilidade do utilizador e, de um modo geral, não deverão exceder as 24 horas a 2 °C – 8 °C (no frigorífico), exceto se a reconstituição foi realizada em condições assépticas controladas e validadas.

A estabilidade química e física após a reconstituição foi demonstrada para 24 horas a 2 °C – 8 °C.

Solvente para solução para perfusão:

VFEND solvente para solução para perfusão é uma solução estéril para administração única num saco de perfusão de polipropileno. Deste modo, do ponto de vista microbiológico, assim que o solvente seja retirado do saco para reconstituir VFEND pó para solução para perfusão e novamente reintroduzido no saco, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, as condições e os tempos de armazenamento antes de utilização são da responsabilidade do utilizador e de um modo geral não deverão exceder as 24 horas a 2 °C – 8 °C, exceto se a reconstituição foi realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O frasco para injetáveis não reconstituído não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

VFEND 200 mg pó para solução para perfusão:

Frasco para injetáveis de vidro transparente Tipo I de 30 ml, com tampa de borracha e cápsula de alumínio selada a plástico.

VFEND 200 mg pó e solvente para solução para perfusão:

VFEND pó e solvente para solução para perfusão está disponível numa embalagem contendo:

1 frasco para injetáveis de utilização única de vidro transparente Tipo I de 30 ml, com tampa de borracha e cápsula de alumínio selada a plástico, de VFEND 200 mg pó para solução.

1 saco de polipropileno estéril, de utilização única com invólucro de alumínio contendo VFEND solvente para solução para perfusão, num compartimento (50 ml).

1 adaptador para o frasco para injetáveis de utilização única.

1 seringa de utilização única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

VFEND 200 mg pó para solução para perfusão:

O pó é reconstituído com 19 ml de água para preparações injetáveis ou com 19 ml de Cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão intravenosa de forma a obter um volume extraível de 20 ml de concentrado límpido contendo 10 mg/ml de voriconazol. Rejeite o frasco de VFEND se o vácuo não puxar o solvente para o seu interior. Recomenda-se a utilização de uma seringa padrão (não automatizada) de 20 ml, de modo a assegurar que é retirado o volume exato (19,0 ml) de água para injetáveis ou [9 mg/ml (0,9%)] de Cloreto de sódio para perfusão intravenosa. Este medicamento destina-se apenas a utilização única e qualquer porção de solução não utilizada deve ser rejeitada. Apenas devem ser utilizadas soluções límpidas sem partículas.

O volume necessário de concentrado reconstituído é adicionado a uma das soluções para perfusão compatíveis recomendadas (descritas na tabela abaixo), de modo a obter uma solução final de VFEND contendo 0,5-5 mg/ml de voriconazol, para administração.

A solução reconstituída pode ser diluída com:

Solução de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9%) para Solução injetável
Composto de Lactato de Sódio para Perfusão Intravenosa
Solução de Lactato de Ringer e Glucose a 5% para Perfusão Intravenosa
Solução de Glucose a 5% e Cloreto de Sódio a 0,45% para Perfusão Intravenosa
Solução de Glucose a 5% para perfusão intravenosa
Solução de Glucose a 5% em Cloreto de Potássio 20 mEq para Perfusão Intravenosa
Solução de Cloreto de Sódio a 0,45% para Perfusão Intravenosa
Solução de Glucose a 5% e Cloreto de Sódio a 0,9% para Perfusão Intravenosa

A compatibilidade do voriconazol com outros solventes, para além dos acima descritos ou na secção 6.2, é desconhecida.

VFEND 200 mg pó e solvente para solução para perfusão:

Utilizar apenas o que é fornecido na embalagem de VFEND pó e solvente para solução para perfusão, na preparação desta perfusão.

Instruções para reconstituição e utilização:

- Este medicamento destina-se a utilização única e qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.
- Para preparar o frasco para injetáveis de VFEND para a reconstituição, retire a tampa de plástico do frasco e limpe o topo com um algodão antisséptico. Segure o adaptador do frasco para injetáveis sobre o frasco e pressione para baixo com firmeza, até que o frasco para injetáveis encaixe. A agulha do adaptador do frasco para injetáveis irá penetrar o selo do frasco.
- Retire o saco de VFEND solvente para solução para perfusão do invólucro de papel de alumínio (não utilize tesouras ou qualquer outra ferramenta afiada). Quebre rapidamente a porta azul do saco de perfusão.
- O pó de VFEND é reconstituído utilizando a seringa fornecida especialmente concebida para remover 19 ml de solvente de VFEND solução para perfusão (cloreto de sódio (0,9%)) a partir da porta azul do saco de perfusão.
- O solvente de VFEND para solução para perfusão é então adicionado ao frasco para injetáveis, desenroscando a seringa do saco, encaixando a seringa ao adaptador do frasco para injetáveis e esvaziando o conteúdo da seringa para o frasco para injetáveis.
- Isto irá fornecer um volume extraível de 20 ml de concentrado límpido contendo 10 mg/ml de voriconazol. A seringa e o frasco para injetáveis ligados são então agitados suavemente para assegurar que o pó de VFEND foi completamente dissolvido e não são visíveis partículas (não agitar).
- Para a diluição, inverta cuidadosamente o frasco para injetáveis, o adaptador do frasco e a seringa e retire o volume necessário do concentrado reconstituído para a seringa (ver tabela abaixo). Só devem ser utilizadas soluções límpidas e sem partículas. Não administrar ao doente como uma injeção por bólus.
- Quando a seringa é novamente ligada à porta azul do saco de perfusão, os conteúdos são então esvaziados para dentro do saco de perfusão a partir da seringa para fornecerem uma solução final de voriconazol contendo 0,5-5 mg/ml.
- A seringa pode ser então retirada e o conteúdo do saco de perfusão misturado suavemente, por inversão do saco várias vezes. O saco deve ser cuidadosamente inspecionado para assegurar que não existem partículas. A seringa, o frasco para injetáveis e o adaptador do frasco podem ser eliminados.

Se o volume necessário de concentrado de VFEND, como descrito na tabela abaixo, necessitar da utilização de múltiplos frascos para injetáveis, de modo a fornecer a dose apropriada para um dado peso corporal, devem ser utilizados múltiplos kits de perfusão. As instruções devem ser seguidas para a reconstituição, diluição e administração de cada kit. Cada kit destina-se a utilização única.

Se forem necessários vários frascos para injetáveis, cada frasco utilizado tem de ser administrado utilizando um saco estéril de cloreto de sódio distinto.

Para a administração, a porta *twist-off* na parte inferior do saco de perfusão deve ser aberta e a linha de perfusão ligada e preparada. O conteúdo do saco de perfusão está agora pronto para a perfusão no doente.

O saco de perfusão deve ser verificado para assegurar que a totalidade do conteúdo do saco foi perfundida, especialmente se a mesma via intravenosa é para ser utilizada para perfusões sequenciais de outros fármacos. Não devem ser introduzidos no saco de perfusão outros aditivos.

Volume necessário de VFEND Concentrado a 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volume de VFEND Concentrado (10 mg/ml) necessário para:				
	Dose de 3 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 4 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 6 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 8 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 9 mg/kg (n.º de frascos)
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)	-	-

Informação adicional é fornecida aos profissionais de saúde no final do Folheto informativo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

VFEND 200 mg pó para solução para perfusão
EU/1/02/212/025

VFEND 200 mg pó e solvente para solução para perfusão
EU/1/02/212/027

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de março de 2002
Data da última renovação: 21 de fevereiro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 40 mg/ml pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão oral contém 40 mg de voriconazol, quando reconstituída com água.

Cada frasco contém 3 g de voriconazol.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de suspensão contém 0,54 g de sacarose.

Cada ml de suspensão contém 2,40 mg de benzoato de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VFEND é um agente antifúngico triazólico de largo espectro e está indicado em adultos e crianças com 2 anos ou mais para:

Tratamento da aspergilose invasiva.

Tratamento da candidemia em doentes não neutropénicos.

Tratamento de infeções invasivas graves por *Candida* spp. resistentes ao fluconazol (incluindo *C. krusei*).

Tratamento de infeções fúngicas graves causadas por *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

VFEND deverá ser administrado principalmente a doentes com infeções progressivas e passíveis de causar a morte.

Profilaxia de infeções fúngicas invasivas em recetores de transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) de elevado risco.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As alterações eletrolíticas, tais como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, devem ser monitorizadas e corrigidas antes do início da terapêutica com voriconazol e durante o período de tratamento (ver secção 4.4).

VFEND encontra-se igualmente disponível para administração oral sob a forma de comprimidos revestidos por película de 50 mg e 200 mg, pó para solução para perfusão a 200 mg e pó e solvente para solução para perfusão a 200 mg.

Tratamento

Adultos

A terapêutica deve ser iniciada com o regime de dose de carga de VFEND referido, por via oral ou intravenosa, de modo a atingir, no Dia 1, concentrações plasmáticas próximas das do estado estacionário. Com base na elevada biodisponibilidade oral (96%; ver secção 5.2), a passagem entre a administração intravenosa e oral é adequada quando clinicamente indicado.

São fornecidas informações detalhadas sobre as doses recomendadas na tabela seguinte:

	Intravenosa	Suspensão oral	
		Doentes com peso igual ou superior a 40 kg*	Doentes com peso inferior a 40 kg*
Regime de dose de carga (primeiras 24 horas)	6 mg/kg, de 12 em 12 horas	400 mg (10 ml), de 12 em 12 horas	200 mg (5 ml), de 12 em 12 horas
Dose de manutenção (após as primeiras 24 horas)	4 mg/kg, duas vezes por dia	200 mg (5 ml), duas vezes por dia	100 mg (2,5 ml), duas vezes por dia

* Também se aplica a doentes com idade igual ou superior a 15 anos

Duração do tratamento

A duração do tratamento deve ser a menor possível, dependendo da resposta clínica e micológica do doente. A exposição de longo prazo ao voriconazol, com duração superior a 180 dias (6 meses), requer uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco (ver secções 4.4 e 5.1).

Ajuste de dose (Adultos)

Se a resposta do doente ao tratamento não for adequada, a dose de manutenção poderá ser aumentada para 300 mg, duas vezes por dia, por administração oral. Para doentes com peso inferior a 40 kg, a dose por via oral poderá ser aumentada para 150 mg, duas vezes por dia.

Se o doente não tolerar o tratamento com uma dose mais elevada, reduzir, por etapas de 50 mg, a dose por via oral até à dose de manutenção de 200 mg, duas vezes por dia (ou 100 mg, duas vezes por dia, para doentes com peso inferior a 40 kg).

Consultar as informações abaixo para o caso de utilização profilática.

Crianças (2 a <12 anos) e adolescentes jovens com baixo peso corporal (12 a 14 anos e <50 kg)

O voriconazol deve ser doseado da mesma forma como nas crianças porque estes jovens adolescentes podem metabolizar o voriconazol de forma mais semelhante às crianças do que nos adultos.

O regime posológico recomendado é o seguinte:

	Intravenosa	Oral
Regime de dose de carga (primeiras 24 horas)	9 mg/kg a cada 12 horas	Não recomendado
Dose de manutenção (após as primeiras 24 horas)	8 mg/kg duas vezes por dia	9 mg/kg duas vezes por dia (dose máxima de 350 mg duas vezes por dia)

Nota: Baseado numa análise populacional de farmacocinética em 112 doentes pediátricos imunocomprometidos com idades dos 2 aos <12 anos e em 26 adolescentes imunocomprometidos com idades dos 12 a <17 anos.

Recomenda-se iniciar a terapêutica com o regime intravenoso, e o regime oral deve ser considerado apenas após uma significativa melhoria clínica. Deve ter-se em consideração que uma dose

intravenosa de 8 mg/kg proporcionará uma exposição ao voriconazol aproximadamente 2 vezes superior a uma dose oral de 9 mg/kg.

Estas recomendações de doses orais para crianças foram baseadas em estudos em que o voriconazol foi administrado na forma de pó para suspensão oral. A bioequivalência entre o pó para suspensão oral e os comprimidos não foi investigada na população pediátrica. Considerando os tempos de trânsito gastroentéricos assumidamente limitados nos doentes pediátricos, a absorção dos comprimidos pode ser diferente em pediatria comparativamente aos adultos. Desta forma, é recomendada a utilização da formulação em suspensão oral nas crianças dos 2 aos <12 anos.

Todos os outros adolescentes (12 a 14 anos de idade e ≥ 50 kg; 15 a 17 anos de idade independentemente do peso corporal)

O voriconazol deve ser utilizado como nos adultos.

Ajuste de dose [Crianças (2 a <12 anos) e adolescentes jovens com baixo peso corporal (12 a 14 anos e <50 kg)]

Se a resposta do doente ao tratamento for inadequada, a dose pode ser aumentada em intervalos de 1 mg/kg (ou em intervalos de 50 mg se inicialmente foi dada a dose oral máxima de 350 mg). Se o doente não conseguir tolerar o tratamento, deve-se reduzir a dose em intervalos de 1 mg/kg (ou em intervalos de 50 mg se inicialmente foi dada a dose oral máxima de 350 mg).

A utilização em doentes pediátricos com idades entre os 2 e <12 anos com insuficiência renal ou hepática não foi estudada (ver secções 4.8 e 5.2).

Profilaxia em adultos e crianças

A profilaxia deve ser iniciada no dia do transplante e pode ser administrada até durante 100 dias. A duração da profilaxia deve ser a menor possível, dependendo do risco de desenvolvimento de infeção fúngica invasiva (IFI) definida por neutropenia ou imunossupressão. Apenas pode ser continuada até 180 dias após o transplante em caso de persistência da imunossupressão ou de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (ver secção 5.1).

Dose

O regime posológico recomendado para a profilaxia é o mesmo que para o tratamento nos respetivos grupos etários. Consulte as tabelas de tratamento acima.

Duração da profilaxia

A segurança e a eficácia da utilização de voriconazol por um período superior a 180 dias não foram devidamente estudadas em ensaios clínicos.

A utilização de voriconazol em profilaxia, por mais de 180 dias (6 meses), requer uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco (ver secções 4.4 e 5.1).

As seguintes instruções aplicam-se quer para o tratamento, quer para a profilaxia

Ajuste de dose

Para utilização profilática, não se recomendam ajustes de dose no caso de perda de eficácia ou de eventos adversos relacionados com o tratamento. No caso de eventos adversos relacionados com o tratamento, deve considerar-se a interrupção do voriconazol e a utilização de agentes antifúngicos alternativos (ver secções 4.4 e 4.8).

Ajustes de dose em caso de coadministração

A fenitoína pode ser coadministrada com o voriconazol se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada de 200 mg para 400 mg por via oral, duas vezes por dia (100 mg para 200 mg por via oral, duas vezes por dia, em doentes com peso inferior a 40 kg), ver secções 4.4 e 4.5.

A associação de voriconazol com a rifabutina deve ser evitada, se possível. No entanto, se a associação for estritamente necessária, a dose de manutenção do voriconazol pode ser aumentada de 200 mg para

350 mg por via oral, duas vezes por dia (100 mg para 200 mg por via oral, duas vezes por dia, em doentes com peso inferior a 40 kg), ver secções 4.4 e 4.5.

O efavirenz pode ser administrado concomitantemente com o voriconazol se a dose de manutenção de voriconazol for aumentada para 400 mg a cada 12 horas e a dose de efavirenz for reduzida em 50%, isto é, para 300 mg uma vez por dia. Quando o tratamento com voriconazol for suspenso, a dose inicial de efavirenz deve ser restabelecida (ver secções 4.4 e 4.5).

Idosos

Não é necessário ajuste posológico nos doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

A farmacocinética do voriconazol administrado por via oral não é afetada pelo compromisso renal. Consequentemente, não é necessário ajuste nas doses administradas por via oral em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (ver secção 5.2).

O voriconazol é hemodialisável com uma *clearance* (depuração) de 121 ml/min. Uma sessão de hemodiálise, com duração de 4 horas, não remove uma quantidade de voriconazol suficiente para justificar um ajuste posológico.

Compromisso hepático

Recomenda-se que seja utilizado o regime de dose de carga padrão, contudo a dose de manutenção deve ser reduzida para metade em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh A e B) sob terapêutica com voriconazol (ver secção 5.2).

O voriconazol não foi estudado nos doentes com cirrose hepática crónica grave (Child-Pugh C).

Os dados sobre a segurança de VFEND em doentes com resultados alterados dos testes da função hepática [aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) ou bilirrubina total >5 vezes o limite superior normal] são limitados.

A administração de VFEND tem sido associada a elevações dos testes de função hepática e a sinais clínicos de lesão hepática, tal como icterícia, e deve ser apenas utilizado em doentes com compromisso hepático grave se os benefícios compensarem os potenciais riscos. Os doentes com compromisso hepático grave devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade do fármaco (ver secção 4.8).

População pediátrica

A segurança e eficácia de VFEND em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

VFEND suspensão oral deve ser administrado pelo menos uma hora antes, ou duas horas após, uma refeição.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com os substratos do CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina ou ivabradina, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos pode provocar um prolongamento do intervalo QTc e, raramente, a ocorrência de *torsades de pointes* (ver secção 4.5).

Coadministração com rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e hipericão, uma vez que estes medicamentos podem provocar um decréscimo significativo das concentrações plasmáticas de

voriconazol (ver secção 4.5).

É contraindicada a coadministração de doses padrão de voriconazol com doses de efavirenz de 400 mg uma vez por dia ou superiores, uma vez que o efavirenz diminui significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol em indivíduos saudáveis. O voriconazol também aumenta significativamente as concentrações plasmáticas do efavirenz (ver secção 4.5, para dosagens inferiores ver secção 4.4).

Coadministração com doses elevadas de ritonavir (400 mg ou doses superiores, duas vezes por dia), uma vez que o ritonavir nestas dosagens diminui significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol em indivíduos saudáveis (ver secção 4.5, para dosagens inferiores ver secção 4.4).

Coadministração com alcaloides da cravagem de centeio (ergotamina, di-hidroergotamina), que são substratos do CYP3A4, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos pode conduzir ao ergotismo (ver secção 4.5).

Coadministração com sirolímus, uma vez que o voriconazol pode aumentar significativamente a concentração plasmática de sirolímus (ver secção 4.5).

Coadministração de voriconazol com naloxegol, um substrato do CYP3A4, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas de naloxegol pode precipitar os sintomas de privação de opioides (ver secção 4.5).

Coadministração de voriconazol com tolvaptano, uma vez que os inibidores potentes do CYP3A4, tais como o voriconazol, aumentam significativamente as concentrações plasmáticas de tolvaptano (ver secção 4.5).

Coadministração de voriconazol com lurasidona, uma vez que aumentos significativos da exposição à lurasidona têm o potencial para reações adversas graves (ver secção 4.5).

Administração concomitante com venetoclax no início e durante a fase de titulação da dose de venetoclax, uma vez que é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de venetoclax e aumente o risco de síndrome de lise tumoral (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

A prescrição de VFEND a doentes com hipersensibilidade a outros azóis deverá ser feita com precaução (ver igualmente secção 4.8).

Cardiovasculares

O voriconazol tem sido associado ao prolongamento do intervalo QTc. Têm ocorrido casos raros de *torsades de pointes* em doentes sob terapêutica com voriconazol e com determinados fatores de risco, tais como histórico de quimioterapia cardiotoxicidade, cardiomiopatia, hipocaliemia e medicação concomitante que poderá ter contribuído para o referido efeito. O voriconazol deve ser administrado com precaução em doentes com condições pró-arrítmicas potenciais, tais como:

- Prolongamento do intervalo QTc congénito ou adquirido.
- Cardiomiopatia, especialmente quando existe falência cardíaca.
- Bradicardia sinusal.
- Existência de arritmias sintomáticas.
- Medicação concomitante que prolongue o intervalo QTc.

As alterações eletrolíticas, tais como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia devem ser monitorizadas e corrigidas, se necessário, antes do início da terapêutica com voriconazol e durante o período de tratamento (ver secção 4.2). Foi realizado um estudo com voluntários saudáveis em que foi avaliado o efeito no intervalo QTc do tratamento com voriconazol, em dose única, com uma dose diária 4 vezes superior à dose recomendada. Em nenhum indivíduo se

excedeu o limite potencialmente relevante, do ponto de vista clínico, de 500 msec (ver secção 5.1).

Toxicidade hepática

Nos ensaios clínicos, houve casos de reações hepáticas graves durante a terapêutica com voriconazol (nomeadamente hepatite clínica, colestase e falência hepática fulminante, incluindo morte). Foram registados casos de reações hepáticas principalmente em doentes com situações clínicas graves subjacentes (predominantemente com doença hematológica maligna). Ocorreram reações hepáticas transitórias, incluindo hepatite e icterícia, em doentes sem outros fatores de risco identificados. A disfunção hepática foi habitualmente reversível com a descontinuação da terapêutica (ver secção 4.8).

Monitorização da função hepática

Os doentes em tratamento com VFEND devem ser cuidadosamente monitorizados para a toxicidade hepática. O controlo clínico deve incluir a avaliação laboratorial da função hepática (mais especificamente da AST e da ALT) no início do tratamento com VFEND e, no mínimo, semanalmente durante o primeiro mês de tratamento. A duração do tratamento deve ser o mais curta possível; no entanto, se a avaliação benefício-risco determinar a continuação do mesmo (ver secção 4.2), a frequência da monitorização pode ser reduzida a mensal caso não ocorram alterações nos testes de função hepática.

Se os resultados dos testes da função hepática se tornarem acentuadamente elevados, o tratamento com VFEND deve ser descontinuado, a menos que a avaliação médica do benefício-risco do tratamento para o doente justifique a continuação da sua utilização.

A monitorização da função hepática deve ser realizada em crianças e adultos.

Reações adversas dermatológicas graves

- Fototoxicidade

Adicionalmente, VFEND tem sido associado a reações de fototoxicidade, incluindo reações como efélides, lentigo, queratose actínica e pseudoporfiria. Recomenda-se que todos os doentes, especialmente as crianças, evitem a exposição à luz solar direta durante o tratamento com VFEND e que adotem medidas, tais como, o uso de vestuário protetor e protetor solar com elevado fator de proteção (FPS).

- Carcinoma espinocelular (CEC)

Tem sido notificado carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo *in situ* ou doença de Bowen) em doentes. Alguns destes doentes já tinham notificado reações de fototoxicidade prévias. Se ocorrerem reações de fototoxicidade deve ser solicitada uma avaliação multidisciplinar e deve considerar-se a interrupção de VFEND e a utilização de agentes antifúngicos alternativos e o doente deve ser referenciado para a dermatologia. Caso se mantenha o tratamento com VFEND deve ser realizada uma avaliação dermatológica de forma sistemática e regular, para permitir a deteção e tratamento precoces de lesões pré-cancerígenas. O VFEND deve ser interrompido se forem identificadas lesões cutâneas pré-cancerígenas ou carcinoma espinocelular (ver secção abaixo Tratamento de longa duração).

- Reações adversas cutâneas graves

Têm sido notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs) com a utilização de voriconazol, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem ser potencialmente fatais ou fatais. Se um doente desenvolver um exantema, esse doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o VFEND deve ser descontinuado se as lesões progredirem.

Acontecimentos suprarrenais

Têm sido notificados casos reversíveis de insuficiência suprarrenal em doentes a receber azóis, incluindo voriconazol. Tem sido notificada insuficiência suprarrenal em doentes a receber azóis, com ou sem corticosteroides concomitantes. Em doentes a receber azóis sem corticosteroides, a

insuficiência suprarrenal está relacionada com a inibição direta da esteroidogénese pelos azóis. Em doentes a tomar corticosteroides, a inibição do CYP3A4 associada ao voriconazol do seu metabolismo pode resultar em excesso de corticosteroides e em supressão das suprarrenais (ver secção 4.5). Também tem sido notificada síndrome de Cushing, com e sem insuficiência suprarrenal subsequente, em doentes a receber voriconazol concomitantemente com corticosteroides.

Os doentes em tratamento de longa duração com voriconazol e corticosteroides (incluindo corticosteroides inalados, por exemplo, budesonida e corticosteroides intranasais) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à disfunção do córtex adrenal durante o tratamento e quando o voriconazol é descontinuado (ver secção 4.5). Os doentes devem ser instruídos para procurar assistência médica de imediato se desenvolverem sinais e sintomas de síndrome de Cushing ou de insuficiência suprarrenal.

Tratamento de longa duração

A exposição de longa duração (tratamento ou profilaxia) com duração superior a 180 dias (6 meses) requer uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco, pelo que os médicos devem considerar a necessidade de limitar a exposição ao VFEND (ver secções 4.2 e 5.1).

Tem sido notificado carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo *in situ* ou doença de Bowen) relacionado com o tratamento de longa duração com VFEND.

Tem sido notificada periostite não-infecciosa com níveis elevados de fluoreto e fosfatase alcalina em doentes transplantados. Se um doente desenvolver dor óssea e apresentar achados radiológicos compatíveis com periostite, deve considerar-se a interrupção de VFEND após avaliação multidisciplinar.

Reações adversas visuais

Tem havido notificações de reações adversas visuais prolongadas, incluindo visão turva, neurite ótica e edema da papila (ver secção 4.8).

Reações adversas renais

Foi observada falência renal aguda em doentes em estado grave submetidos a terapêutica com VFEND. É provável que os doentes em tratamento com voriconazol estejam a ser tratados concomitantemente com medicamentos nefrotóxicos e apresentem condições simultâneas que possam conduzir à diminuição da função renal (ver secção 4.8).

Monitorização da função renal

Recomenda-se que os doentes sejam monitorizados quanto ao desenvolvimento de uma função renal anómala. A monitorização deve incluir avaliação laboratorial, particularmente da creatinina sérica.

Monitorização da função pancreática

Os doentes, especialmente crianças, com fatores de risco para pancreatite aguda [por exemplo, quimioterapia recente, transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT)], devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com VFEND. A monitorização da amilase ou lipase séricas pode ser considerada nesta situação clínica.

População pediátrica

A segurança e a eficácia em doentes pediátricos com idade inferior a dois anos não foram estabelecidas (ver secções 4.8 e 5.1). O voriconazol está indicado em doentes pediátricos com idade igual ou superior a dois anos. Foi registada uma maior frequência no aumento das enzimas hepáticas junto da população pediátrica (ver secção 4.8). A função hepática deve ser monitorizada nas crianças e nos adultos. A biodisponibilidade oral pode ser limitada em doentes pediátricos com idades dos 2 aos <12 anos com má absorção e muito baixo peso corporal para a idade. Nesse caso, é recomendada a administração de voriconazol intravenoso.

- Reações adversas dermatológicas graves (incluindo CEC)

A frequência das reações de fototoxicidade é superior na população pediátrica. Uma vez que foi notificada uma evolução no sentido de CEC, são necessárias medidas rigorosas de fotoproteção nesta população de doentes. Em crianças que apresentem lesões de fotoenvelhecimento, como lentigos ou efélides, recomenda-se que evitem a exposição solar e que recebam acompanhamento dermatológico, mesmo após a interrupção do tratamento.

Profilaxia

Em caso de eventos adversos relacionados com o tratamento (hepatotoxicidade, reações cutâneas graves, incluindo fototoxicidade e CEC, distúrbios oculares graves ou prolongadas e periostite), deve considerar-se a interrupção do voriconazol e a utilização de agentes antifúngicos alternativos.

Fenitoína (substrato do CYP2C9 e potente indutor do CYP450)

Recomenda-se a monitorização cuidadosa das concentrações de fenitoína, quando esta é coadministrada com o voriconazol. O uso concomitante de voriconazol e fenitoína deve ser evitado, a menos que o benefício compense o risco (ver secção 4.5).

Efavirenz (indutor do CYP450; inibidor e substrato do CYP3A4)

Quando o voriconazol é coadministrado com o efavirenz, a dose de voriconazol deve ser aumentada para 400 mg, em intervalos de 12 horas, e a dose de efavirenz deverá ser diminuída para 300 mg, em intervalos de 24 horas (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

Glasdegib (substrato do CYP3A4)

É de esperar que a coadministração de voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e que aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.5). Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a monitorização frequente do ECG.

Inibidores da tirosinacinase (substrato do CYP3A4)

É de esperar que a coadministração de voriconazol com inibidores da tirosinacinase metabolizados pelo CYP3A4 aumente as concentrações plasmáticas do inibidor da tirosinacinase e o risco de reações adversas. Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a redução da dose do inibidor da tirosinacinase e uma monitorização clínica rigorosa (ver secção 4.5).

Rifabutina (potente indutor do CYP450)

Recomenda-se a monitorização cuidadosa do hemograma e das reações adversas à rifabutina (por exemplo, uveíte), quando esta é coadministrada com voriconazol. O uso concomitante de voriconazol e rifabutina deve ser evitado, a menos que o benefício compense o risco (ver secção 4.5).

Ritonavir (indutor potente do CYP450; inibidor e substrato do CYP3A4)

Deve ser evitada a coadministração de voriconazol e doses baixas de ritonavir (100 mg duas vezes por dia) a não ser que a avaliação benefício-risco para o doente justifique a utilização de voriconazol (ver secções 4.3 e 4.5).

Everolimus (substrato do CYP3A4, substrato P-gp)

Não se recomenda a coadministração de voriconazol com everolimus, uma vez que é expectável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações de everolimus. Atualmente não existem dados suficientes para permitir recomendações de dose nesta situação (ver secção 4.5).

Metadona (substrato do CYP3A4)

Recomenda-se monitorização frequente das reações adversas e toxicidade relacionadas com a metadona, incluindo o prolongamento do intervalo QTc, quando esta é coadministrada com voriconazol, uma vez que se verifica um aumento dos níveis de metadona após coadministração com voriconazol. Poderá ser necessário reduzir a dose de metadona (ver secção 4.5).

Opiáceos de curta ação (substratos do CYP3A4)

Deve ser considerada a redução na dose do alfentanilo, fentanilo e outros opiáceos de curta ação com estrutura semelhante à do alfentanilo e metabolizados pelo CYP3A4 (por exemplo, sufentanilo), quando administrados concomitantemente com voriconazol (ver secção 4.5). Uma vez que a semivida

do alfentanilo é prolongada em cerca de quatro vezes quando coadministrado com voriconazol, e num estudo independente publicado, o uso concomitante de voriconazol com fentanilo resultou num aumento da AUC_{0-∞} média do fentanilo, pode ser necessário uma monitorização frequente das reações adversas relacionadas com os opiáceos (incluindo um prolongamento do período de monitorização respiratória).

Opiáceos de ação prolongada (substratos do CYP3A4)

Deve ser considerada a redução da dose da oxicodeona e outros opiáceos de ação prolongada metabolizados pelo CYP3A4 (por exemplo, hidrocodona) quando coadministrados com voriconazol. Pode ser necessária a monitorização frequente das reações adversas relacionadas com os opiáceos (ver secção 4.5).

Fluconazol (inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4)

A coadministração oral de voriconazol e fluconazol resultou num aumento significativo na C_{máx} e AUC_τ de voriconazol em indivíduos saudáveis. Não foi estabelecida a redução e/ou a frequência da dose de voriconazol e fluconazol que poderia eliminar este efeito. Recomenda-se a monitorização das reações adversas associadas ao voriconazol, se o mesmo é usado sequencialmente após o fluconazol (ver secção 4.5).

Excipientes

Sacarose

Este medicamento contém 0,54 g de sacarose por ml. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com diabetes mellitus. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência em sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 5 ml de suspensão. Os doentes com uma dieta com baixo teor em sódio devem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O voriconazol é metabolizado por, e inibe a atividade das isoenzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4 do citocromo P450. Os inibidores ou indutores destas isoenzimas podem aumentar ou diminuir, respetivamente, as concentrações plasmáticas de voriconazol, e existe o potencial para o voriconazol aumentar as concentrações plasmáticas das substâncias metabolizadas por estas isoenzimas do CYP450, em particular para substâncias metabolizadas pelo CYP3A4, uma vez que o voriconazol é um inibidor forte do CYP3A4, embora o aumento da AUC seja dependente do substrato (ver Tabela abaixo).

Salvo informação em contrário, os estudos de interação medicamentosa foram realizados em indivíduos adultos do sexo masculino, saudáveis com doses múltiplas de voriconazol, 200 mg duas vezes por dia (BID), por via oral, até ser atingido o estado estacionário. Estes resultados são relevantes para outras populações e outras vias de administração.

O voriconazol deve ser administrado com precaução em doentes com medicação concomitante que se saiba prolongar o intervalo QTc. A coadministração é contraindicada quando existe também um potencial para o voriconazol aumentar as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas pelas isoenzimas do CYP3A4 (alguns anti-histamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida e ivabradina) (ver abaixo e ver secção 4.3).

Tabela de interações

As interações entre o voriconazol e outros medicamentos estão listadas na tabela abaixo (uma vez por dia como “OD”, duas vezes por dia como “BID”, três vezes por dia como “TID” e não determinado como “ND”). A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético baseia-se no

rácio médio geométrico do intervalo de confiança de 90%, sendo dentro (\leftrightarrow), abaixo (\downarrow) ou acima (\uparrow) do intervalo de 80-125%. O asterisco (*) indica uma interação de dois sentidos. AUC_{τ} , AUC_t and $AUC_{0-\infty}$ representam a área sob a curva num intervalo de dose, a área sob a curva desde o tempo zero ao tempo com medições detetáveis e a área sob a curva desde o tempo zero até ao infinito, respetivamente.

As interações na tabela são apresentadas na seguinte ordem: contraindicações, as que requerem ajuste de dose, as que requerem monitorização clínica e/ou biológica cuidada e, por fim, as que não apresentam interações farmacocinéticas significativas mas que podem ter interesse clínico neste contexto terapêutico.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina e ivabradina <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, os níveis plasmáticos elevados destes medicamentos podem conduzir ao prolongamento do intervalo QTc e à ocorrência rara de <i>torsades de pointes</i> .	Contraindicado (ver secção 4.3)
Carbamazepina e barbitúricos de ação prolongada (p. ex., fenobarbital, mefobarbital) <i>[potentes indutores do CYP450]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que a carbamazepina e os barbitúricos de ação prolongada diminuam significativamente as concentrações plasmáticas do voriconazol.	Contraindicado (ver secção 4.3)
Efavirenz (inibidor da transcriptase reversa não-nucleósido) <i>[indutor do CYP450, inibidor e substrato do CYP3A4]</i> Efavirenz 400 mg OD, coadministrado com 200 mg BID de voriconazol)* Efavirenz 300 mg OD, coadministrada com 400 mg BID de voriconazol*	Efavirenz C_{max} \uparrow 38% Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 44% Voriconazol C_{max} \downarrow 61% Voriconazol AUC_{τ} \downarrow 77% Comparando com 600 mg OD de efavirenz, Efavirenz C_{max} \leftrightarrow Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 17% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} \uparrow 23% Voriconazol AUC_{τ} \downarrow 7%	Doses padrão de voriconazol com doses de 400 mg OD ou superior de efavirenz é contraindicado (ver secção 4.3). O voriconazol pode ser coadministrado com efavirenz se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 400 mg BID e a dose de efavirenz for reduzida para 300 mg OD. Quando o tratamento com o voriconazol for interrompido, deve retomarse a dose inicial de efavirenz (ver secção 4.2 e 4.4).
Alcaloides da cravagem de centeio (p. ex., ergotamina e dihidroergotamina) <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, o voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas dos alcaloides da cravagem do centeio e conduzir ao ergotismo.	Contraindicado (ver secção 4.3)
Lurasidona <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de lurasidona.	Contraindicado (ver secção 4.3)

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Naloxegol <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de naloxegol.	Contraindicado (ver secção 4.3)
Rifabutina <i>[potente indutor do CYP450]</i> 300 mg OD 300 mg OD (coadministrado com 350 mg BID de voriconazol)* 300 mg OD (coadministrado com 400 mg BID de voriconazol)*	Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 78% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutina C_{max} ↑ 195% Rifabutina AUC_{τ} ↑ 331% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 87%	O uso concomitante de voriconazol e rifabutina deverá ser evitado, a menos que o benefício supere o risco. A dose de manutenção do voriconazol pode ser aumentada para 5 mg/kg BID por via intravenosa ou para 200 mg a 350 mg por via oral, BID (100 mg a 200 mg por via oral BID em doentes com peso inferior a 40 kg) (ver secção 4.2). Recomenda-se a monitorização cuidadosa com hemograma e reações adversas à rifabutina (ex. uveíte), quando a rifabutina é coadministrada com o voriconazol.
Rifampicina (600 mg OD) <i>[potente indutor do CYP450]</i>	Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 96%	Contraindicado (ver secção 4.3)
Ritonavir (inibidor da protease) <i>[potente indutor do CYP450; inibidor e substrato do CYP3A4]</i> Dose elevada (400 mg BID) Dose baixa (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 39%	A coadministração de voriconazol e doses elevadas de ritonavir (400 mg e superiores BID) é contraindicada (ver secção 4.3). A coadministração de voriconazol e doses baixas de ritonavir (100 mg BID) deve ser evitada, a não ser que a avaliação benefício-risco para o doente justifique a utilização de voriconazol.
Hipericão <i>[indutor do CYP450; indutor P-gp]</i> 300 mg TID (coadministrado com uma dose única de 400 mg de voriconazol)	Num estudo independente publicado, voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Contraindicado (ver secção 4.3)

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Tolvaptano <i>[substrato do CYP3A]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de tolvaptano.	Contraindicado (ver secção 4.3)
Venetoclax <i>[substrato do CYP3A]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de venetoclax.	A administração concomitante de voriconazol é contraindicada no início e durante a fase de titulação da dose de venetoclax (ver secção 4.3). É necessária uma redução da dose de venetoclax, segundo as instruções da informação de prescrição do venetoclax, durante a dose diária no estado estacionário; recomenda-se uma monitorização cuidadosa quanto a sinais de toxicidade.
Fluconazol (200 mg OD) <i>[inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]</i>	Voriconazol C_{max} ↑57% Voriconazol AUC_{τ} ↑79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUC_{τ} ND	Não foi estabelecida a redução e/ou a frequência da dose de voriconazol e fluconazol que poderia eliminar este efeito. Recomenda-se a monitorização das reações adversas associadas ao voriconazol, caso o mesmo seja usado sequencialmente após o fluconazol.
Fenitoína <i>[substrato do CYP2C9 e potente indutor do CYP450]</i> 300 mg OD 300 mg OD (coadministração de 400 mg BID com voriconazol)*	Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoína C_{max} ↑67% Fenitoína AUC_{τ} ↑81% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↑34% Voriconazol AUC_{τ} ↑39%	O uso concomitante de voriconazol e fenitoína deve ser evitado, a menos que o benefício supere o risco. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis plasmáticos da fenitoína. A fenitoína pode ser coadministrada com voriconazol se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 5 mg/kg BID por via intravenosa ou de 200 mg para 400 mg BID por via oral (100 mg para 200 mg BID por via oral em doentes com peso inferior a 40 kg) (ver secção 4.2).

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Letermovir <i>[indutor do CYP2C9 e CYP2C19]</i>	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Se a administração concomitante de voriconazol com letermovir não puder ser evitada, monitorizar quanto à perda de eficiência do voriconazol.
Glasdegib <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e que aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc.	Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a monitorização frequente do ECG (ver secção 4.4).
Inibidores da tirosinacina (p. ex., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Embora não tenha sido estudado, o voriconazol poderá aumentar as concentrações plasmáticas de inibidores da tirosinacina metabolizados pelo CYP3A4.	Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a redução da dose de inibidor da tirosinacina (ver secção 4.4).
Anticoagulantes Varfarina (dose única de 30 mg, coadministrada com 300 mg BID de voriconazol) <i>[substrato do CYP2C9]</i> Outros cumarínicos orais (p. ex., femprocumom, acenocumarol) <i>[substratos do CYP2C9 e CYP3A4]</i>	O aumento máximo do tempo de protrombina foi de, aproximadamente, 2 vezes. Apesar de não ter sido estudado, o voriconazol pode aumentar a concentração plasmática dos anticoagulantes cumarínicos que pode aumentar o tempo de protrombina.	Recomenda-se a monitorização cuidadosa do tempo de protrombina ou outros testes adequados de anticoagulação, e a dose dos anticoagulantes deve ser ajustada em conformidade.
Ivacaftor <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas do ivacaftor com risco de aumento de reações adversas.	Recomenda-se a redução da dose de ivacaftor.
Benzodiazepinas <i>[substratos do CYP3A4]</i> Midazolam (dose única de 0,05 mg/kg IV) Midazolam (dose única de 7,5 mg oral) Outras benzodiazepinas (p. ex., triazolam, alprazolam)	Num estudo independente publicado, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 vezes Num estudo independente publicado, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 vezes Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 vezes Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de outras benzodiazepinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e leve a um prolongamento do efeito sedativo.	Deve ser considerada a redução da dose das benzodiazepinas.

Medicamento [<i>Mecanismo de interação</i>]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Imunossuppressores [<i>substratos do CYP3A4</i>]</p> <p>Sirolímus (dose única de 2 mg)</p> <p>Everolímus [<i>também substrato da P-gp</i>]</p> <p>Ciclosporina (em indivíduos transplantados renais estáveis em terapia crónica com ciclosporina)</p> <p>Tacrolímus (dose única de 0,1 mg/kg)</p>	<p>Num estudo independente publicado, Sirolímus C_{max} ↑6,6 vezes Sirolímus $AUC_{0-\infty}$ ↑11 vezes</p> <p>Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de everolímus.</p> <p>Ciclosporina C_{max} ↑13% Ciclosporina AUC_{τ} ↑70%</p> <p>Tacrolímus C_{max} ↑117% Tacrolímus AUC_{τ} ↑221%</p>	<p>A coadministração de voriconazol e sirolímus é contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>Não se recomenda a coadministração de voriconazol com everolímus, uma vez que é expectável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações de everolímus (ver secção 4.4).</p> <p>Quando se inicia o voriconazol em doentes sob terapêutica com ciclosporina, recomenda-se a redução da dose da ciclosporina para metade e a monitorização cuidadosa dos seus níveis. Níveis de ciclosporina aumentados foram associados a nefrotoxicidade. <u>Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de ciclosporina devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose aumentada, se necessário.</u></p> <p>Quando se inicia o tratamento com voriconazol em doentes sob terapêutica com tacrolímus, recomenda-se a redução da dose de tacrolímus para um terço da dose inicial e a monitorização cuidadosa dos seus níveis. Níveis de tacrolímus aumentados foram associados a nefrotoxicidade. <u>Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de tacrolímus devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose aumentada, se necessário.</u></p>

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Opiáceos de ação prolongada <i>[substratos do CYP3A4]</i> Oxicodona (dose única de 10 mg)	Num estudo independente publicado, Oxicodona C_{max} ↑1,7 vezes Oxicodona $AUC_{0-\infty}$ ↑3,6 vezes	Deve ser considerada a redução da dose de oxicodona e outros opiáceos de ação prolongada metabolizados pelo CYP3A4 (ex. hidrocodona). Pode ser necessária uma monitorização frequente das reações adversas associadas aos opiáceos.
Metadona (32-100 mg OD) <i>[substrato do CYP3A4]</i>	R-metadona (ativa) C_{max} ↑31% R-metadona (ativa) AUC_{τ} ↑47% S-metadona C_{max} ↑65% S-metadona AUC_{τ} ↑103%	Recomenda-se a monitorização frequente das reações adversas e toxicidade relacionados com a metadona, incluindo o prolongamento do intervalo QTc. Poderá ser necessário reduzir a dose de metadona.
Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) <i>[substratos do CYP2C9]</i> Ibuprofeno (dose única de 400 mg) Diclofenac (dose única de 50 mg)	S-Ibuprofeno C_{max} ↑20% S-Ibuprofeno $AUC_{0-\infty}$ ↑100% Diclofenac C_{max} ↑114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑78%	Recomenda-se a monitorização frequente das reações adversas e toxicidade relacionadas com os AINEs. Pode ser necessária a redução da dose dos AINEs.
Omeprazol (40 mg OD)* <i>[inibidor do CYP2C19; substrato do CYP2C19 e do CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} ↑116% Omeprazol AUC_{τ} ↑280% Voriconazol C_{max} ↑15% Voriconazol AUC_{τ} ↑41% Outros inibidores da bomba de prótons que são substrato do CYP2C19 também podem ser inibidos pelo voriconazol e pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos.	Não é recomendado ajuste posológico do voriconazol. Quando se inicia o tratamento com voriconazol em doentes em terapêutica com dose de 40 mg ou superiores de omeprazol, recomenda-se que a dose de omeprazol seja reduzida para metade.
Contracetivos orais* <i>[substrato do CYP3A4; inibidor do CYP2C19]</i> Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg OD)	Etinilestradiol C_{max} ↑36% Etinilestradiol AUC_{τ} ↑61% Noretisterona C_{max} ↑15% Noretisterona AUC_{τ} ↑53% Voriconazol C_{max} ↑14% Voriconazol AUC_{τ} ↑46%	Recomenda-se a monitorização das reações adversas dos contracetivos orais, adicionalmente aos do voriconazol.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Opiáceos de curta ação <i>[substratos do CYP3A4]</i> Alfentanilo (dose única de 20 µg/kg, com naloxona concomitante) Fentanilo (dose única de 5 µg/kg)	Num estudo independente publicado, Alfentanilo AUC _{0-∞} ↑6 vezes Num estudo independente publicado, Fentanilo AUC _{0-∞} ↑1,34 vezes	Deve considerar-se a redução na dose de alfentanilo, fentanilo e outros opiáceos de curta ação com estrutura semelhante à do alfentanilo e metabolizados pelo CYP3A4 (ex. sufentanilo). Recomenda-se a monitorização prolongada e frequente para a depressão respiratória e reações adversas associadas com outros opiáceos.
Estatinas (p. ex., lovastatina) <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas das estatinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e pode levar a rabdomiólise.	Se a administração concomitante de voriconazol com estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 não puder ser evitada, deve considerar-se a redução da dose da estatina.
Sulfonilureias (p. ex., tolbutamida, glipizida, gliburida) <i>[substratos do CYP2C9]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente os níveis plasmáticos das sulfonilureias e cause hipoglicemia.	Recomenda-se a monitorização cuidadosa da glicemia. Deve ser considerada a redução da dose das sulfonilureias.
Alcaloides da vinca (p. ex., vincristina e vinblastina) <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Apesar de tal não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas dos alcaloides da vinca e cause neurotoxicidade.	Deve ser considerada a redução da dose dos alcaloides da vinca.
Outros inibidores da protease do VIH (p. ex., saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* <i>[substratos e inibidores do CYP3A4]</i>	Não foi estudado clinicamente. Estudos <i>in vitro</i> mostram que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease do VIH e que o metabolismo do voriconazol pode também ser inibido pelos inibidores da protease do VIH.	Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.
Outros inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (ITRNN) (p. ex., delavirdina, nevirapina)* <i>[substratos do CYP3A4, inibidores ou indutores do CYP450]</i>	Não foi estudado clinicamente. Estudos <i>in vitro</i> mostram que o metabolismo do voriconazol pode ser inibido pelos ITRNN e o voriconazol pode inibir o metabolismo dos ITRNN. Os achados do efeito do efavirenz no voriconazol sugerem que o metabolismo de voriconazol pode ser induzido por um ITRNN.	Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.
Tretinoína <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Embora não tenha sido estudado, o voriconazol poderá aumentar as concentrações de tretinoína e aumentar o risco de reações adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia).	Recomenda-se o ajuste da dose de tretinoína durante o tratamento com voriconazol e após a sua descontinuação.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Cimetidina (400 mg BID) <i>[inibidor não específico do CYP450 e aumenta o pH gástrico]</i>	Voriconazol C_{max} ↑18% Voriconazol AUC_{τ} ↑23%	Não é necessário ajuste de dose
Digoxina (0,25 mg OD) <i>[substrato P-gp]</i>	Digoxina C_{max} ↔ Digoxina AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Indinavir (800 mg TID) <i>[inibidor e substrato do CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) <i>[inibidor do CYP3A4]</i> Azitromicina (500 mg OD)	Voriconazol C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} e AUC_{τ} ↔ Desconhece-se o efeito do voriconazol na eritromicina ou na azitromicina.	Não é necessário ajuste de dose
Ácido micofenólico (dose única de 1 g) <i>[substrato da UDP-glucoronil transferase]</i>	Ácido micofenólico C_{max} ↔ Ácido micofenólico AUC_t ↔	Não é necessário ajuste de dose
Corticosteroides Prednisolona (dose única de 60 mg) <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Prednisolona C_{max} ↑11% Prednisolona $AUC_{0-\infty}$ ↑34%	Não é necessário ajuste de dose Os doentes em tratamento de longa duração com voriconazol e corticosteroides (incluindo corticosteroides inalados, por exemplo, budesonida e corticosteroides intranasais) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à disfunção do córtex adrenal durante o tratamento e quando o voriconazol é descontinuado (ver secção 4.4).
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumento do pH gástrico]</i>	Voriconazol C_{max} and AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização do VFEND na mulher grávida.

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

VFEND não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto quando o benefício para a mãe compense claramente o risco potencial para o feto.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar sempre um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Amamentação

A excreção do voriconazol no leite materno não foi investigada. Deverá interromper-se a amamentação aquando da iniciação do tratamento com VFEND.

Fertilidade

Num estudo em animais, não foi demonstrada redução na fertilidade em ratos macho e fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de VFEND na capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Pode causar alterações transitórias e reversíveis na visão, incluindo visão turva, perceção visual alterada/aumentada e/ou fotofobia. Os doentes devem evitar tarefas potencialmente perigosas como conduzir ou utilizar maquinaria enquanto estes sintomas se manifestarem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do voriconazol em adultos é suportado por uma base integrada de dados de segurança de mais de 2000 indivíduos (incluindo 1603 doentes adultos em ensaios terapêuticos) e 270 adultos adicionais em ensaios profiláticos. Esta representa uma população heterogénea, contendo indivíduos com doença hematológica maligna, doentes infetados com VIH com candidíase esofágica e infeções fúngicas refratárias, doentes não neutropénicos com candidemia ou aspergilose e voluntários saudáveis

As reações adversas mais frequentemente notificadas incluíram insuficiência visual, pirexia, erupção cutânea, vômitos, náuseas, diarreia, cefaleias, edema periférico, parâmetros da função hepática anómalos, dificuldade respiratória e dor abdominal.

Em geral, as reações adversas apresentaram uma gravidade ligeira a moderada. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas quando os dados de segurança foram analisados por idade, raça ou sexo.

Lista tabelar de reações adversas

Atendendo a que a maioria dos estudos não apresentavam ocultação, todas as reações adversas com possível relação causal com o fármaco em estudo e respetivas categorias de frequência observadas em 1873 adultos incluídos em estudos terapêuticos (1603) e profiláticos (270) combinados, estão listadas, por classe de sistemas de órgãos, na tabela abaixo.

As categorias de frequência são expressas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Efeitos indesejáveis notificados em indivíduos que receberam voriconazol:

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		sinusite	colite pseudomembranosa		
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)					carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo <i>in situ</i> ou doença de Bowen)*
Doenças do sangue e do sistema linfático		agranulocitose ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia	insuficiência da medula óssea, linfadenopatia, eosinofilia	coagulação intravascular disseminada	
Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade	reação anafilactoide	
Doenças endócrinas			insuficiência suprarrenal, hipotireoidismo	hipertireoidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	edema periférico	hipoglicemia, hipocaliemia, hiponatremia			
Perturbações do foro psiquiátrico		depressão, alucinação, ansiedade, insónia, agitação, estado confusional			
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	convulsão, síncope, tremor, hipertonia ³ , parestesia, sonolência, tonturas	edema cerebral, encefalopatia ⁴ , afeção extrapiramidal ⁵ , neuropatia periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	encefalopatia hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Afeções oculares	insuficiência visual ⁶	hemorragia retiniana	afeção do nervo ótico ⁷ , edema papilar ⁸ , crise oculógira, diplopia, esclerite, blefarite	atrofia ótica, opacidade da córnea	

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções do ouvido e do labirinto			hipoacusia, vertigem, acufenos		
Cardiopatias		arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	fibrilhação ventricular, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT prolongado (ECG), taquicardia supraventricular	<i>torsades de pointes</i> , bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio do tronco, ritmo nodal	
Vasculopatias		hipotensão, flebite	tromboflebite, linfangite		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dificuldade respiratória ⁹	síndrome de dificuldade respiratória aguda, edema pulmonar			
Doenças gastrointestinais	diarreia, vômito, dor abdominal, náuseas	queilite, dispepsia, obstipação, gengivite	peritonite, pancreatite, tumefação da língua, duodenite, gastroenterite, glossite		
Afeções hepatobiliares	prova da função hepática anormal	icterícia, icterícia colestática, hepatite ¹⁰	insuficiência hepática, hepatomegalia, colecistite, litíase biliar		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea	dermatite exfoliativa, alopecia, erupção maculopapulosa, prurido, eritema	síndrome de Stevens-Johnson ⁸ , fototoxicidade, púrpura, urticária, dermatite alérgica, erupção papulosa, erupção maculosa, eczema	necrólise epidérmica tóxica ⁸ , síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) ⁸ , angiedema, queratose actínica*, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoríase,	lúpus eritematoso cutâneo*, efélides*, lentigos*

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
				erupção medicamentosa	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dorsalgia	artrite		periostite *
Doenças renais e urinárias		insuficiência renal aguda, hematúria	necrose tubular renal, proteinúria, nefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	pirexia	dor torácica, edema facial ¹¹ , astenia, arrepios	reação no local de infusão, estado gripal		
Exames complementares de diagnóstico		creatininemia aumentada	ureia no sangue aumentada, colesterolemia aumentada		

*Reações adversas identificadas no período de pós-comercialização

¹ Inclui neutropenia febril e neutropenia.

² Inclui púrpura trombocitopénica imune.

³ Inclui rigidez da nuca e tetania.

⁴ Inclui encefalopatia hipóxico-isquémica e encefalopatia metabólica.

⁵ Inclui acatisia e parkinsonismo.

⁶ Ver “Insuficiências visuais” na secção 4.8.

⁷ Foi notificada neurite ótica prolongada no período de pós-comercialização. Ver secção 4.4.

⁸ Ver secção 4.4.

⁹ Inclui dispneia e dispneia de esforço.

¹⁰ Inclui lesão hepática induzida por fármacos, hepatite tóxica, lesão traumática hepatocelular e hepatotoxicidade.

¹¹ Inclui edema periorbitário, edema labial e edema da boca.

Descrição de reações adversas selecionadas

Alteração da percepção gustativa

Registou-se alteração do paladar relacionada com o tratamento em 12 indivíduos (14%), por análise dos dados combinados de três estudos de bioequivalência utilizando a formulação de pó para suspensão oral.

Insuficiências visuais

Em ensaios clínicos, as insuficiências visuais (incluindo visão turva, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, deficiência da visão, visão em halo, cegueira noturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma cintilante, acuidade visual diminuída, nitidez visual, defeito do campo visual, moscas volantes e xantopsia) com voriconazol foram muito frequentes. Estas insuficiências visuais foram transitórias e totalmente reversíveis, sendo a maioria de resolução espontânea em 60 minutos e não se observaram efeitos clinicamente significativos a longo prazo. Existiu evidência de atenuação dos

sintomas com doses repetidas de voriconazol. As insuficiências visuais foram geralmente ligeiras, resultando raramente em descontinuação, e não foram associadas a sequelas a longo prazo. As insuficiências visuais podem ser associadas a concentrações plasmáticas e/ou doses mais elevadas.

O mecanismo de ação é desconhecido, embora o local de ação mais provável seja a zona interna da retina. Num estudo realizado em voluntários saudáveis em que foi analisado o impacto do voriconazol sobre a função da retina, verificou-se que o voriconazol causou uma diminuição da amplitude das ondas do eletrorretinograma (ERG). O ERG permite medir as correntes elétricas na retina. As alterações do ERG não progrediram ao longo dos 29 dias de tratamento e reverteram totalmente com a descontinuação do tratamento com voriconazol.

Ocorreram notificações no período pós-comercialização de eventos adversos visuais prolongados (ver secção 4.4).

Reações dermatológicas

Nos ensaios clínicos realizados, observou-se que as reações dermatológicas eram muito comuns em doentes tratados com voriconazol, contudo estes doentes apresentavam doenças subjacentes graves e estavam a receber múltiplos medicamentos concomitantes. A maioria dos casos de exantema foi de gravidade ligeira a moderada. Durante o tratamento com VFEND, os doentes desenvolveram reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) (pouco frequente), necrólise epidérmica tóxica (NET) (raro), síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (raro) e eritema multiforme (raro) (ver secção 4.4).

Caso o doente desenvolva exantema deverá ser cuidadosamente monitorizado e VFEND descontinuado se as lesões progredirem. Foram relatadas reações de fotossensibilidade, como efélides, lentigos e queratose actínica, especialmente durante terapêuticas de longo prazo (ver secção 4.4).

Tem havido notificações de carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo *in situ* ou doença de Bowen) em doentes tratados com VFEND por longos períodos de tempo; não foi estabelecido o mecanismo (ver secção 4.4).

Testes de função hepática

A incidência global das transaminases aumentadas >3 xULN (não incluindo necessariamente uma reação adversa) no programa clínico do voriconazol foi de 18,0% (319/1768) em adultos e 25,8% (73/283) em indivíduos pediátricos que receberam voriconazol para utilização terapêutica e profilática combinada. As alterações dos testes de função hepática podem ser associadas a concentrações e/ou doses plasmáticas mais elevadas. A maioria das alterações dos testes de função hepática foi resolvida durante o tratamento sem ajuste de dose ou após ajuste de dose, incluindo descontinuação do tratamento.

O voriconazol foi associado a casos de toxicidade hepática grave em doentes com outras situações subjacentes graves. Tal inclui casos de icterícia, hepatite e falência hepática levando a morte (ver secção 4.4).

Profilaxia

Num estudo aberto, comparativo, multicêntrico de comparação entre voriconazol e itraconazol como profilaxia primária em recetores adultos e adolescentes de HSCT alogénico sem IFI anterior comprovada ou provável, a interrupção permanente do voriconazol devido a eventos adversos foi notificada em 39,3% dos indivíduos *versus* 39,6% dos indivíduos no braço do itraconazol. Os eventos adversos hepáticos emergentes do tratamento resultaram na interrupção permanente da medicação do estudo em 50 indivíduos (21,4%) tratados com voriconazol e em 18 indivíduos (7,1%) tratados com itraconazol.

População pediátrica

A segurança de voriconazol foi investigada em 288 doentes pediátricos com idades dos 2 aos <12 anos (169) e dos 12 aos <18 anos (119) que receberam voriconazol para utilização profilática (183) e terapêutica (105) em ensaios clínicos. A segurança de voriconazol foi também investigada em 158

doentes pediátricos adicionais com idades dos 2 aos <12 anos em programas de uso compassivo. No global, o perfil de segurança de voriconazol na população pediátrica foi semelhante ao dos adultos. No entanto, no que respeita às reações adversas, foi registada uma tendência para uma maior frequência de enzimas hepáticas elevadas nos doentes pediátricos em comparação com os adultos (14,2% das transaminases aumentaram nos doentes pediátricos em comparação com 5,3% nos adultos). Os dados pós-comercialização sugerem poder haver uma maior ocorrência de reações cutâneas (principalmente eritema) nos doentes pediátricos, em comparação com os adultos. Nos 22 doentes com idade inferior a 2 anos que receberam voriconazol num programa de uso compassivo, registaram-se as seguintes reações adversas (para os quais não se pode excluir uma relação com o voriconazol): reação de fotossensibilidade (1), arritmia (1), pancreatite (1), bilirrubina plasmática aumentada (1), elevação das enzimas hepáticas (1), erupção cutânea (1) e papiloedema (1). Têm existido notificações pós-comercialização de pancreatite em doentes pediátricos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos houve 3 casos de sobredosagem acidental. Ocorreram todos em doentes pediátricos, que receberam, por via intravenosa, até cinco vezes a dose de voriconazol recomendada. Foi notificada apenas uma reação adversa de fotofobia com a duração de 10 minutos.

Não é conhecido o antídoto para o voriconazol.

O voriconazol é hemodialisável com uma *clearance* de 121 ml/min. Em caso de sobredosagem, a hemodiálise pode contribuir para a remoção do voriconazol do organismo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico – derivados triazólicos, código ATC: J02A C03

Modo de ação

O voriconazol é um agente antifúngico triazólico. O principal modo de ação do voriconazol é a inibição do citocromo P450 fúngico mediado pela desmetilação do 14 alfa-lanosterol, uma etapa essencial na biossíntese do ergosterol fúngico. A acumulação do esterol 14 alfa-metilo está relacionada com a subsequente perda de ergosterol na membrana da célula fúngica e pode ser responsável pela atividade antifúngica do voriconazol. O voriconazol demonstrou ser mais seletivo para as enzimas fúngicas do citocromo P450, do que para vários sistemas enzimáticos do citocromo P450 dos mamíferos.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Em 10 estudos terapêuticos, a mediana das concentrações plasmáticas média e máxima, em cada indivíduo, ao longo dos estudos foi de 2425 ng/ml (intervalo interquartil de 1193 a 4380 ng/ml) e de 3742 ng/ml (intervalo interquartil de 2027 a 6302 ng/ml), respetivamente. Não foi encontrada uma associação positiva entre a concentração plasmática mínima, máxima ou média de voriconazol e a eficácia em estudos terapêuticos e esta relação não foi explorada em estudos em profilaxia.

A análise farmacocinética-farmacodinâmica de dados de ensaios clínicos identificou associações positivas entre as concentrações plasmáticas de voriconazol e ambas as alterações dos testes da função hepática e os distúrbios oculares. Os ajustes de dose não foram explorados em estudos em profilaxia.

Eficácia e segurança clínicas

In vitro, o voriconazol, apresenta atividade antifúngica de largo espectro com ação contra espécies de *Candida* (incluindo *C. krusei* resistente ao fluconazol e estirpes resistentes de *C. glabrata* e *C. albicans*) e atividade fungicida contra todas as espécies de *Aspergillus* testadas. Adicionalmente, o voriconazol apresenta atividade fungicida *in vitro* contra agentes patogênicos fúngicos emergentes, incluindo *Scedosporium* ou *Fusarium* que possuem sensibilidade limitada aos agentes antifúngicos existentes.

Tem sido demonstrada eficácia clínica, definida como resposta completa ou parcial, para *Aspergillus* spp., incluindo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., incluindo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* e um número limitado de *C. dubliniensis*, *C. incunspicua* e *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. incluindo *S. apiospermum*, *S. prolificans* e *Fusarium* spp..

Outras infecções fúngicas tratadas (frequentemente com resposta completa ou parcial) incluem casos isolados de *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., incluindo *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp. incluindo infecções por *T. beigelii*.

Tem sido observada atividade *in vitro* contra os isolados clínicos de *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. e *Histoplasma capsulatum*, sendo a maioria das estirpes inibida por concentrações de voriconazol no intervalo de 0,05 a 2 µg/ml.

Foi demonstrada atividade *in vitro* para os agentes patogênicos que se seguem, sendo o significado clínico desconhecido: *Curvularia* spp. e *Sporothrix* spp..

Parâmetros de avaliação

Antes do início da terapêutica devem ser obtidas amostras para cultura fúngica e para outros estudos laboratoriais relevantes (serologia, histopatologia) para isolar e identificar os microrganismos causais. A terapêutica pode ser instituída antes do resultado das culturas e de outros estudos laboratoriais serem conhecidos; no entanto, logo que estes resultados estejam disponíveis, a terapêutica anti-infeciosa deve ser ajustada em conformidade.

As espécies envolvidas com maior frequência em infecções humanas incluem: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, as quais exibem usualmente concentrações inibitórias mínimas (CIM) de menos de 1 mg/l para o voriconazol.

No entanto, a atividade *in vitro* do voriconazol contra espécies de *Candida* não é uniforme. Especificamente para a *C. glabrata*, as CIM do voriconazol para agentes isolados resistentes ao fluconazol são proporcionalmente maiores que as CIM do voriconazol para agentes isolados sensíveis ao fluconazol. Desta forma, devem ser feitas todas as tentativas para identificar a *Candida* ao nível da espécie. Se estiver disponível um teste de sensibilidade antifúngica, os resultados da CIM podem ser interpretados utilizando o critério de *breakpoint* estabelecido pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST).

Breakpoints do EUCAST

Espécies de <i>Candida</i> e <i>Aspergillus</i>	Concentração Inibitória Mínima (CIM) breakpoint (mg/l)	
	≤S (Sensível)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Evidência insuficiente (EI)	EI
<i>Candida krusei</i>	EI	EI

Espécies de <i>Candida</i> e <i>Aspergillus</i>	Concentração Inibitória Mínima (CIM) breakpoint (mg/l)	
	≤S (Sensível)	>R (Resistente)
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	EI	EI
Breakpoints não relacionados com a espécie para <i>Candida</i> ³	EI	EI
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	EI ⁵	EI ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	EI ⁵	EI ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	EI ⁵	EI ⁵
Breakpoints não relacionados com a espécie ⁶	EI	EI

¹ Estirpes com valores de CIM acima do *breakpoint* Sensível/Intermediário (S/I) são raras, ou ainda não foram notificadas. Os testes de identificação e de sensibilidade antifúngica efetuados a qualquer um destes agentes isolados devem ser repetidos, e se o resultado for confirmado, o agente isolado deve ser enviado para um laboratório de referência. Até existirem evidências relativamente à resposta clínica para isolados confirmados com CIM acima do *breakpoint* resistente atual, devem ser notificadas como sendo resistentes. Foi alcançada uma resposta clínica de 76% em infecções causadas pelas espécies listadas a seguir quando as CIM eram iguais ou inferiores aos *cut-offs* epidemiológicos. Por conseguinte, as populações de tipo selvagem de *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* são consideradas sensíveis.

² Os valores de *cut-off* epidemiológicos (ECOFF) para estas espécies são, em geral, superiores aos de *C. albicans*.

³ Os *breakpoints* não relacionados com a espécie têm sido determinados, principalmente, com base nos dados de farmacocinética e farmacodinâmica e são independentes das distribuições da CIM de espécies específicas de *Candida*. Destinam-se a ser utilizados apenas para organismos que não possuem *breakpoints* específicos.

⁴ A área de incerteza técnica (ATU) é de 2. Notificar como R com o seguinte comentário: “Em algumas situações clínicas (formas de infecção não invasivas), o voriconazol pode ser utilizado, desde que seja garantida uma exposição suficiente”.

⁵ Os ECOFF para estas espécies são, em geral, uma diluição duas vezes superior à de *A. fumigatus*.

⁶ Os *breakpoints* não relacionados com a espécie não foram determinados.

Experiência clínica

Nesta secção, o sucesso do tratamento é definido em termos de resposta completa ou parcial.

Infeções por *Aspergillus* – eficácia em doentes com aspergilose com mau prognóstico

O voriconazol possui atividade fungicida *in vitro* contra *Aspergillus* spp. A eficácia e o benefício em termos de sobrevivência do voriconazol *versus* anfotericina B convencional no tratamento primário da aspergilose invasiva aguda foram demonstrados num estudo multicêntrico, aberto e randomizado, em 277 doentes imunocomprometidos tratados durante 12 semanas. Voriconazol foi administrado por via intravenosa com uma dose de carga de 6 mg/kg de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas, seguido de uma dose de manutenção de 4 mg/kg de 12 em 12 horas por um período mínimo de 7 dias. A terapêutica pode depois ser alterada para a formulação oral, na dose de 200 mg a cada 12 horas. A duração média da terapêutica com voriconazol IV foi de 10 dias (intervalo de 2-85 dias). Após a terapêutica intravenosa com voriconazol, a duração média da terapêutica com voriconazol oral foi de 76 dias (intervalo de 2-232 dias).

Foi observada uma resposta global satisfatória (resolução parcial ou completa de todos os sinais e sintomas atribuíveis, alterações radiográficas/broncoscópicas presentes inicialmente) em 53% dos doentes tratados com voriconazol comparativamente a 31% dos doentes tratados com o comparador. A taxa de sobrevivência ao dia 84 para o voriconazol foi significativamente superior, do ponto de vista estatístico, ao registado para o comparador, tendo sido observado um benefício estatisticamente

significativo a favor do voriconazol, quer no tempo até à morte como no tempo até à descontinuação por toxicidade.

Este estudo confirma os achados de um estudo anterior prospetivo, de resultado clínico positivo, em doentes que apresentavam fatores de mau prognóstico, incluindo doença do enxerto contra o hospedeiro (DEcH) e, em particular, infeções cerebrais (normalmente associadas a uma mortalidade de 100%).

Estes estudos incluíram doentes com transplante de medula óssea e transplantados de órgãos sólidos, com doenças hematológicas malignas, cancro e SIDA, com aspergilose cerebral, sinusal, pulmonar e disseminada.

Candidemia em doentes não neutropénicos

Foi demonstrada a eficácia do voriconazol no tratamento primário da candidemia, comparando com um regime de anfotericina B seguido de fluconazol, num estudo comparativo aberto. Foram incluídos no estudo trezentos e setenta doentes não neutropénicos (acima dos 12 anos) com candidemia documentada, dos quais 248 foram tratados com voriconazol. Nove indivíduos do grupo tratado com voriconazol e 5 do grupo tratado com anfotericina B seguida de fluconazol também apresentavam infeção micológica documentada do tecido profundo. Os doentes com compromisso renal foram excluídos deste estudo. A duração média do tratamento foi de 15 dias em ambos os braços de tratamento. Numa análise primária, definiu-se resposta positiva como resolução/melhoria de todos os sinais e sintomas clínicos de infeção com erradicação de *Candida* do sangue e tecidos profundos infetados, 12 semanas após a conclusão do tratamento (*End of Therapy* – EOT); esta resposta positiva foi avaliada por uma Comissão de Revisão de Dados (*Data Review Committee* – DRC), que desconhecia o medicamento do estudo. Os doentes que não foram avaliados 12 semanas após a conclusão do tratamento foram considerados como falências. Com esta análise demonstrou-se uma resposta de sucesso em 41% dos doentes de ambos os braços de tratamento.

Numa análise secundária, que utilizou avaliações DRC no tempo máximo disponível (EOT, ou 2, 6 ou 12 semanas após EOT), as taxas de sucesso foram de 65% para o voriconazol e 71% para o regime de anfotericina B seguida por fluconazol. Apresenta-se na tabela seguinte a avaliação efetuada pelo Investigador dos resultados positivos para cada um destes pontos temporais.

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

Infeções graves refratárias por *Candida* spp.

O estudo envolveu 55 doentes com infeções sistémicas refratárias graves por *Candida* spp. (incluindo candidemia, candidíase disseminada e outras candidíases invasivas) em que o tratamento antifúngico anterior, particularmente com fluconazol, foi ineficaz. Foi observada resposta com sucesso em 24 doentes (15 respostas completas, 9 respostas parciais). Em espécies não *albicans* resistentes ao fluconazol obteve-se sucesso no tratamento de 3/3 infeções por *C. krusei* (respostas completas) e de 6/8 infeções por *C. glabrata* (5 respostas completas, 1 resposta parcial). Os dados de eficácia clínica foram suportados por dados de sensibilidade limitados.

Infeção por *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

O voriconazol mostrou ser eficaz contra os seguintes agentes patogénicos fúngicos raros:

Scedosporium spp.: Foi observado sucesso terapêutico com voriconazol em 16 (6 respostas completas, 10 respostas parciais) de 28 doentes com *S. apiospermum* e em 2 (ambos resposta parcial) de 7 doentes com infeção por *S. prolificans*. Adicionalmente, foi observado sucesso terapêutico em um de três doentes com infeções causadas por mais do que um organismo, incluindo *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Sete (3 respostas completas, 4 respostas parciais) de 17 doentes foram tratados com sucesso com voriconazol. Destes 7 doentes, 3 tinham infeção ocular, 1 infeção sinusal e 3 infeção disseminada. Quatro doentes adicionais com fusariose tinham infeção causada por vários organismos; 2 destes doentes apresentaram sucesso terapêutico.

A maioria dos doentes medicados com voriconazol para as infeções raras acima mencionadas era intolerante, ou refratária, à terapêutica antifúngica anterior.

Profilaxia primária de infeções fúngicas invasivas – Eficácia em recetores de HSCT sem IFI prévia comprovada ou provável

O voriconazol foi comparado ao itraconazol como profilaxia primária num estudo aberto, comparativo, multicêntrico de recetores adultos e adolescentes de HSCT alogénico sem IFI prévia comprovada ou provável. O sucesso foi definido como a capacidade de continuar a profilaxia com o fármaco em estudo durante 100 dias após o HSCT (sem interrupção durante >14 dias) e de sobreviver sem IFI comprovada ou provável durante 180 dias após o HSCT. O grupo em intenção de tratar modificada (MITT) incluiu 465 recetores de HSCT alogénico, sendo que 45% dos doentes tinham leucemia mieloide aguda (LMA). De todos os doentes, 58% foram sujeitos a regimes de condicionamento mieloablatoivo. A profilaxia com o fármaco em estudo foi iniciada imediatamente após o HSCT: 224 doentes receberam voriconazol e 241 receberam itraconazol. A duração mediana da profilaxia com o fármaco em estudo foi de 96 dias para o voriconazol e 68 dias para o itraconazol no grupo MITT.

As taxas de sucesso e outras variáveis secundárias são apresentadas na tabela seguinte:

Parâmetros de avaliação do estudo	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%	Valor p
Sucesso no dia 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Sucesso no dia 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completo pelo menos 100 dias de profilaxia com o fármaco em estudo	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Sobreviveu até ao dia 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desenvolveu IFI comprovada ou provável até ao dia 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desenvolveu IFI comprovada ou provável até ao dia 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desenvolveu IFI comprovada ou provável durante o tratamento com o fármaco em estudo	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

** Diferença na percentagem, IC de 95% e valores obtidos após o ajuste para aleatorização

A taxa de superinfeção FI até ao Dia 180 e o parâmetro de avaliação primário do estudo, que é o sucesso ao Dia 180, para doentes com LMA e regimes de condicionamento mieloablatoivo, respetivamente, são indicadas na tabela seguinte:

LMA

Parâmetros de avaliação do estudo	Voriconazol (N=98)	Itraconazol (N=109)	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%
Superinfeção FI – Dia 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Sucesso ao Dia 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

** Utilizando uma margem de 5%, é demonstrada a não inferioridade

*** Diferença na percentagem, IC de 95% obtidos após o ajuste para aleatorização

Regimes de condicionamento mioablativo

Parâmetros de avaliação do estudo	Voriconazol (N=125)	Itraconazol (N=143)	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%
Superinfecção FI – Dia 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Sucesso ao Dia 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

** Utilizando uma margem de 5%, é demonstrada a não inferioridade

*** Diferença na percentagem, IC de 95% obtidos após o ajuste para aleatorização

Profilaxia secundária de IFI – Eficácia em recetores de HSCT com IFI prévia comprovada ou provável

O voriconazol foi estudado como profilaxia secundária num estudo aberto, não-comparativo, multicêntrico de recetores adultos alogénicos de HSCT com IFI prévia comprovada ou provável. O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de ocorrência de IFI comprovada e provável durante o primeiro ano após o HSCT. O grupo MITT incluiu 40 doentes com IFI prévia, incluindo 31 com aspergilose, 5 com candidíase e 4 com outras IFI. A duração mediana da profilaxia com o fármaco em estudo foi de 95,5 dias no grupo MITT.

Durante o primeiro ano após o HSCT, 7,5% (3/40) dos doentes desenvolveram IFI comprovadas ou prováveis, incluindo um caso de candidemia, um de infeção por *Scedosporium* (ambos recidivas de IFI prévias) e um de zigomicose. A taxa de sobrevivência ao Dia 180 foi de 80,0% (32/40) e a taxa de sobrevivência após um ano foi de 70,0% (28/40).

Duração do tratamento

Em ensaios clínicos, 705 doentes receberam terapêutica com voriconazol por mais do que 12 semanas, com 164 doentes a receber voriconazol por mais do que 6 meses.

População pediátrica

Cinquenta e três doentes pediátricos com idades dos 2 aos <18 anos foram tratados com voriconazol em dois ensaios clínicos prospetivos, abertos, não-comparativos e multicêntricos. Um estudo incluiu 31 doentes com uma possível, comprovada ou provável aspergilose invasiva (AI), dos quais 14 doentes tinham AI comprovada ou provável e foram incluídos nas análises de eficácia MITT. O segundo estudo incluiu 22 doentes com candidíase invasiva, incluindo candidemia (ICC), e candidíase esofágica (CE) que necessitavam de terapia primária ou de *salvage*, dos quais 17 estavam incluídos nas análises de eficácia MITT. Para os doentes com AI, as variações gerais da resposta global às 6 semanas foram de 64,3% (9/14), a resposta global foi de 40% (2/5) para doentes com idades dos 2 aos <12 anos e 77,8% (7/9) para doentes com idades dos 12 aos <18 anos. Para os doentes com ICC, a resposta global no final do tratamento foi de 85,7% (6/7) e para os doentes com CE, a resposta global no final do tratamento foi de 70% (7/10). A variação geral da resposta (ICC e CE combinados) foi de 88,9% (8/9) para doentes com idades dos 2 aos <12 anos e de 62,5% (5/8) para doentes com idades dos 12 aos <18 anos.

Ensaio clínico para avaliação do intervalo QTc

Foi conduzido um ensaio clínico aleatorizado, controlado com placebo, em grupos cruzados, de dose única, em voluntários saudáveis, para avaliar o efeito da administração, por via oral, de três doses de voriconazol, e cetoconazol no intervalo QTc.

O aumento máximo médio do QTc ajustado ao placebo, em relação ao valor basal, após a administração de 800, 1200 e 1600 mg de voriconazol, foi de 5,1; 4,8 e 8,2 mseg, respetivamente, e de 7,0 mseg após a administração de 800 mg de cetoconazol. Nenhum indivíduo em nenhum dos grupos em estudo apresentou um aumento ≥ 60 mseg do QTc relativamente ao valor basal. Não se verificou, em nenhum indivíduo, um aumento do intervalo que excedesse o limite, potencialmente relevante do ponto de vista clínico, de 500 mseg.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

A farmacocinética do voriconazol foi caracterizada em indivíduos saudáveis, populações especiais e doentes. Durante a administração por via oral de 200 mg ou 300 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias em doentes com risco de aspergilose (principalmente doentes com neoplasias malignas do tecido linfático ou hematopoiético), as características farmacocinéticas observadas de absorção rápida e consistente, a acumulação e a farmacocinética não linear estavam de acordo com as registadas em indivíduos saudáveis.

A farmacocinética do voriconazol é não linear devido à saturação do seu metabolismo. Com o aumento da dose observa-se um aumento superior ao proporcional na exposição. Estima-se que, em média, o aumento da dose oral de 200 mg, duas vezes por dia para 300 mg, duas vezes por dia, leva a um aumento de 2,5 vezes na exposição (AUC_{τ}). A dose de manutenção oral de 200 mg (ou 100 mg para doentes com peso inferior a 40 kg) atinge uma exposição semelhante a 3 mg/kg de voriconazol IV. Uma dose de manutenção oral de 300 mg (ou 150 mg para doentes com peso inferior a 40 kg) atinge uma exposição semelhante a 4 mg/kg de voriconazol IV. Quando os regimes de dose de carga por via oral ou intravenosa recomendados são administrados, são atingidas concentrações plasmáticas próximas do estado estacionário nas primeiras 24 horas de dose. Sem a dose de carga, ocorre acumulação durante administração de doses múltiplas duas vezes por dia, sendo as concentrações plasmáticas de voriconazol próximas do estado estacionário atingidas pelo 6º dia, na maioria dos indivíduos.

Absorção

O voriconazol é rápida e quase totalmente absorvido após administração por via oral, com concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) atingidas 1-2 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta do voriconazol, após administração oral é estimada como sendo de 96%. Verificou-se bioequivalência entre o comprimido de 200 mg e a suspensão oral a 40 mg/ml, quando administrada na dose de 200 mg. Quando doses múltiplas de voriconazol são administradas com refeições com alto teor lipídico, a C_{max} e a AUC_{τ} são reduzidas em 58% e 37%, respetivamente. A absorção do voriconazol não é afetada por alterações no pH gástrico.

Distribuição

Estima-se que o volume de distribuição do voriconazol no estado estacionário seja de 4,6 l/kg, o que sugere uma extensa distribuição nos tecidos. Estima-se que a ligação às proteínas plasmáticas seja de 58%. Num programa de uso compassivo, as amostras do líquido cefalorraquidiano (LCR) de oito doentes apresentavam concentrações detetáveis de voriconazol em todos os doentes.

Biotransformação

Estudos *in vitro* mostraram que o voriconazol é metabolizado pelas isoenzimas hepáticas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4 do citocromo P450.

A variabilidade interindividual da farmacocinética do voriconazol é elevada.

Estudos *in vivo* indicaram que a CYP2C19 está significativamente envolvida no metabolismo do voriconazol. Esta enzima apresenta polimorfismo genético. Por exemplo, poder-se-á esperar que 15-20% da população Asiática seja metabolizadora fraca. Para Caucasianos e Negros, a prevalência de metabolizadores fracos é de 3-5%. Estudos efetuados em indivíduos Caucasianos e Japoneses saudáveis mostraram que os metabolizadores fracos têm, em média, exposição (AUC_{τ}) ao voriconazol 4 vezes superior à dos homozigóticos de metabolização extensa. Os indivíduos heterozigóticos de metabolização extensa têm, em média, exposição ao voriconazol 2 vezes superior à dos homozigóticos de metabolização extensa.

O principal metabolito do voriconazol é o N-óxido, que representa 72% dos metabolitos radiomarcados circulantes no plasma. Este metabolito possui atividade antifúngica mínima e não contribui para a eficácia geral do voriconazol.

Eliminação

O voriconazol é eliminado por metabolização hepática com menos de 2% da dose excretada inalterada na urina.

Após a administração de uma dose de voriconazol radiomarcada, aproximadamente 80% da radioatividade é recuperada na urina após administração intravenosa múltipla e 83% na urina após administração oral múltipla. A maioria (> 94%) da radioatividade total é excretada nas primeiras 96 horas após administração oral e intravenosa.

A semivida terminal do voriconazol depende da dose e é de aproximadamente 6 horas com 200 mg (oral). Devido à farmacocinética não linear, a semivida terminal não é útil para a previsão da acumulação ou da eliminação do voriconazol.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Género

Num estudo de dose oral múltipla, a C_{max} e a AUC_{τ} em indivíduos jovens e saudáveis do sexo feminino foram, respetivamente, 83% e 113% superiores às de indivíduos jovens e saudáveis do sexo masculino (18-45 anos). No mesmo estudo, não foram observadas diferenças significativas na C_{max} nem na AUC_{τ} entre os indivíduos idosos e saudáveis do sexo masculino e os indivíduos idosos e saudáveis do sexo feminino (≥ 65 anos).

No programa clínico, não foi feito ajuste posológico com base no sexo. O perfil de segurança e as concentrações plasmáticas observadas em doentes do sexo masculino e em doentes do sexo feminino foram similares. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico com base no sexo.

Idosos

Num estudo de dose oral múltipla, a C_{max} e a AUC_{τ} em indivíduos idosos e saudáveis do sexo masculino (≥ 65 anos) foram, respetivamente, 61% e 86% superiores às de indivíduos jovens e saudáveis do sexo masculino (18-45 anos). Não foram observadas diferenças significativas na C_{max} nem na AUC_{τ} entre os indivíduos idosos e saudáveis do sexo feminino (≥ 65 anos) e os indivíduos jovens e saudáveis do sexo feminino (18-45 anos).

Nos estudos terapêuticos não foi feito ajuste posológico com base na idade. Foi observada uma relação entre as concentrações plasmáticas e a idade. No entanto, o perfil de segurança do voriconazol em doentes jovens e idosos foi similar e, consequentemente, não é necessário ajuste posológico para o idoso (ver secção 42).

População pediátrica

As doses recomendadas para doentes adolescentes e crianças são baseadas numa análise populacional da farmacocinética com dados obtidos de 112 doentes pediátricos imunocomprometidos com idades compreendidas entre os 2 e <12 anos e de 26 doentes adolescentes imunocomprometidos com idades compreendidas entre os 12 e <17 anos. Doses intravenosas múltiplas de 3, 4, 6, 7 e 8 mg/kg duas vezes por dia e doses orais múltiplas (usando o pó para suspensão oral) de 4 mg/kg, 6 mg/kg e 200 mg duas vezes por dia, foram avaliadas em três estudos farmacocinéticos pediátricos. As doses de carga intravenosa de 6 mg/kg duas vezes no primeiro dia seguidas por doses intravenosas de 4 mg/kg duas vezes por dia e comprimidos orais de 300 mg duas vezes ao dia, foram avaliadas num estudo farmacocinético de adolescentes. Foi observada uma maior variabilidade interindividual em doentes pediátricos comparativamente aos adultos.

A comparação entre os dados de farmacocinética da população adulta e pediátrica indica que a exposição total prevista (AUC_{τ}) em crianças, após a administração de uma dose de carga intravenosa de 9 mg/kg, foi comparável à dos adultos após uma dose de carga intravenosa de 6 mg/kg. A exposição total prevista em crianças, após doses de manutenção intravenosas de 4 e 8 mg/kg duas vezes por dia, foi comparável à dos adultos após 3 e 4 mg/kg intravenosos duas vezes por dia, respetivamente. A exposição total prevista em crianças, após uma dose de manutenção oral de 9 mg/kg

(máximo de 350 mg) duas vezes por dia, foi comparável à dos adultos após 200 mg por via oral duas vezes por dia.

Uma dose intravenosa de 8 mg/kg intravenosa proporcionará uma exposição ao voriconazol aproximadamente 2 vezes superior à dose oral de 9 mg/kg. A dose de manutenção mais elevada por via intravenosa em doentes pediátricos em relação à dos adultos, reflete a maior capacidade de eliminação dos doentes pediátricos devido a uma maior massa hepática em relação à massa corporal. A biodisponibilidade oral pode ser, contudo, limitada em doentes pediátricos com má absorção e muito baixo peso corporal para a idade. Nesse caso, é recomendada a administração intravenosa de voriconazol.

As exposições ao voriconazol na maioria dos doentes adolescentes foram comparáveis às dos adultos que receberam os mesmos regimes de dose. No entanto, observou-se uma exposição inferior ao voriconazol em alguns adolescentes jovens com baixo peso corporal, em comparação com os adultos. É provável que estes indivíduos possam metabolizar o voriconazol de modo mais semelhante às crianças do que aos adultos. Com base na análise farmacocinética da população, os adolescentes entre os 12-14 anos com peso inferior a 50 kg devem receber doses recomendadas a crianças (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Num estudo de dose oral única (200 mg) em indivíduos com função renal normal e compromisso renal ligeiro (*clearance* da creatinina 41-60 ml/min) a grave (*clearance* da creatinina <20 ml/min), a farmacocinética do voriconazol não foi significativamente alterada pelo compromisso renal. A ligação do voriconazol às proteínas plasmáticas foi semelhante em indivíduos com diferentes graus de compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Após a administração de uma dose oral única (200 mg), a AUC foi 233% superior em indivíduos com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh A e B) em relação aos indivíduos com função hepática normal. A ligação do voriconazol às proteínas não foi alterada pelo compromisso hepático.

Num estudo oral de dose múltipla, a AUC_t foi similar em indivíduos com cirrose hepática moderada (Child-Pugh B) aos quais foi administrada a dose de manutenção de 100 mg, duas vezes por dia e em indivíduos com função hepática normal, aos quais foram administrados 200 mg, duas vezes por dia. Não estão disponíveis dados de farmacocinética para doentes com cirrose hepática grave (Child-Pugh C) (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade por doses repetidas com voriconazol revelaram que o fígado é o órgão alvo. À semelhança de outros agentes antifúngicos, ocorreu hepatotoxicidade com exposições plasmáticas semelhantes às obtidas com doses terapêuticas no ser humano. No rato, ratinho e cão, o voriconazol induziu igualmente alterações suprarrenais mínimas. Estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade ou potencial carcinogénico, não revelaram perigo especial para o ser humano.

Em estudos de reprodução, verificou-se que o voriconazol é teratogénico em ratos e embriotóxico em coelhos para exposições sistémicas iguais às obtidas no ser humano após administração de doses terapêuticas. No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos para exposições inferiores às obtidas no ser humano após administração de doses terapêuticas, o voriconazol prolongou a duração do período de gestação e trabalho de parto e produziu distocia com consequente mortalidade materna e redução da sobrevivência perinatal das crias. Os efeitos sobre o trabalho de parto são provavelmente mediados por mecanismos específicos da espécie, envolvendo redução dos níveis de estradiol, e são consistentes com os observados com outros agentes antifúngicos azólicos. A administração de voriconazol não induziu diminuição da fertilidade masculina ou feminina em ratos, com exposições semelhantes às obtidas em humanos em doses terapêuticas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sacarose
Sílica coloidal anidra
Dióxido de titânio (E171)
Goma xantana
Citrato de sódio
Ácido cítrico anidro
Benzoato de sódio (E211)
Aroma natural de laranja

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

O prazo de validade da suspensão após reconstituição é de 14 dias.

Suspensão reconstituída: não conservar acima de 30 °C, não refrigerar ou congelar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C)

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

Manter o recipiente bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um frasco de 100 ml de polietileno de alta densidade (HDPE) (com uma tampa resistente à abertura por crianças) contém 45 g de pó para suspensão oral. Fornecem-se ainda um copo graduado (até 23 ml), uma seringa para uso oral de 5 ml e um adaptador de pressão para o frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções de reconstituição

1. Bater no frasco para libertar o pó.
2. Adicionar 2 copos graduados de água, perfazendo um volume total de 46 ml.
3. Agitar vigorosamente o frasco fechado durante 1 minuto.
4. Tirar a tampa resistente à abertura por crianças. Pressionar o adaptador no gargalo do frasco.
5. Recolocar a tampa.
6. Escrever a data de validade da suspensão reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão reconstituída é de 14 dias).

Após reconstituição, o volume da suspensão é de 75 ml, produzindo um volume utilizável de 70 ml.

Instruções de utilização

Agitar o frasco fechado com a suspensão reconstituída durante cerca de 10 segundos antes de cada

utilização.

Após reconstituição, VFEND suspensão oral só deve ser administrado utilizando a seringa para uso oral contida na embalagem. Ler o folheto informativo para instruções mais detalhadas sobre a utilização.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/212/026

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de março de 2002
Data da última renovação: 23 de fevereiro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Comprimidos

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Alemanha

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Itália

Pó para solução para perfusão e Pó para suspensão oral

Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**
- Brochura de perguntas e respostas para o profissional de saúde sobre fototoxicidade, CEC e hepatotoxicidade;
 - Informa os profissionais de saúde sobre os riscos de fototoxicidade, CEC e hepatotoxicidade associados à utilização de voriconazol.
 - Fornece aos profissionais de saúde recomendações atualizadas sobre a monitorização e a gestão desses riscos.
 - Recorda os profissionais de saúde da utilização da Lista de Verificação do Profissional de Saúde e do Cartão de Alerta do Doente e como podem obter cópias suplementares.
- Lista de Verificação do Profissional de Saúde para fototoxicidade, CEC e hepatotoxicidade:
 - Recorda os profissionais de saúde dos riscos da fototoxicidade, CEC e hepatotoxicidade notificados com a utilização de voriconazol.
 - Fornece aos profissionais de saúde recomendações atualizadas sobre a monitorização e a gestão desses riscos.
 - Recorda os profissionais de saúde que devem discutir com o doente/prestador de cuidados os riscos de fototoxicidade/CEC e hepatotoxicidade, o que procurar e como e quando obter assistência imediata.
 - Recorda os profissionais de saúde que devem dar ao doente um Cartão de Alerta do Doente.
- Cartão de Alerta do Doente para fototoxicidade e CEC:
 - Recorda os doentes dos riscos de fototoxicidade e CEC.
 - Recorda os doentes de quando e como notificar sinais e sintomas relevantes de fototoxicidade e cancro de pele.
 - Recorda os doentes que devem tomar medidas para minimizar o risco de reações cutâneas e CEC (evitando a exposição à luz solar e utilizando protetor solar e vestuário de proteção) e informar os profissionais de saúde caso desenvolvam anomalias cutâneas relevantes.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem “blister” dos comprimidos revestidos por película doseados a 50 mg – Embalagem de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 50 mg comprimidos revestidos por película
voriconazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de voriconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 comprimidos revestidos por película
10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Embalagem selada
Não usar em caso de embalagem aberta.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/212/001 2 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/002 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/003 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/004 20 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/005 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/006 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/007 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/008 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/009 100 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/028 2 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/029 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/030 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/031 20 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/032 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/033 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/034 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/035 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/036 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

VFEND 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Embalagem exterior e rótulo do frasco dos comprimidos revestidos por película doseados a 50 mg –
Embalagem de 2, 30, 100 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 50 mg comprimidos revestidos por película
voriconazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de voriconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/212/001 2 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/011 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/012 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

VFEND 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

“Blister” dos comprimidos revestidos por película doseados a 50 mg (todas as embalagens “blister”)

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 50 mg comprimido revestido por película
voriconazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG (logotipo do Titular da AIM)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem “blister” dos comprimidos revestidos por película doseados a 200 mg – Embalagem de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 200 mg comprimidos revestidos por película
voriconazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de voriconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 comprimidos revestidos por película
10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Embalagem selada
Não usar em caso de embalagem aberta.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/212/013 2 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/014 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/015 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/016 20 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/017 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/018 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/019 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/020 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/021 100 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/037 2 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/038 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/039 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/040 20 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/041 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/042 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/043 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/044 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/045 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

VFEND 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Embalagem exterior e rótulo do frasco dos comprimidos revestidos por película doseados a 200 mg – Embalagem de 2, 30, 100 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 200 mg comprimidos revestidos por película
voriconazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de voriconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/212/022 2 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/023 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/024 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

VFEND 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

“Blister” dos comprimidos revestidos por película doseados a 200 mg (todas as embalagens “blister”)

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 200 mg comprimido revestido por película
voriconazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG (logotipo do Titular da AIM)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 200 mg pó para solução para perfusão
voriconazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de voriconazol.
Após reconstituição cada ml contém 10 mg de voriconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipiente: sulfobutil-éter-betaciclodextrina sódica. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Reconstituir e diluir antes de utilizar.
Via intravenosa
Não administrar por bólus IV

Frasco para injetáveis de dose única
Administrar por perfusão a uma taxa máxima de 3 mg/kg por hora.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
Prazo de validade após reconstituição: 24 horas quando conservado a 2°C – 8°C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/212/025

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

VFEND 200 mg pó para solução para perfusão
voriconazol
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir e diluir antes de utilizar – consultar o folheto informativo.
Administrar por perfusão a uma taxa máxima de 3 mg/kg por hora.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg (10 mg/ml)

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 200 mg pó e solvente para solução para perfusão
voriconazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de voriconazol.
Após reconstituição cada ml contém 10 mg de voriconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

O frasco para injetáveis contém sulfobutil-éter-betaciclodextrina sódica. Ver folheto informativo para mais informação.

Saco de perfusão de 50 ml contendo cloreto de sódio a 0,9%.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para perfusão

Cada embalagem contém:

1 frasco para injetáveis de VFEND pó para solução para perfusão (frasco para injetáveis de dose única)

1 invólucro

1 adaptador para o frasco para injetáveis

1 seringa

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Reconstituir e diluir antes de utilizar.

Via intravenosa

Não administrar por bólus IV

Não utilizar com outros produtos

Administrar por perfusão a uma taxa máxima de 3 mg/kg por hora.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Prazo de validade após reconstituição: 24 horas quando conservado a 2°C – 8°C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/212/027

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Instruções de utilização – ver por favor o pictograma para perceber como utilizar este medicamento.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do invólucro

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para VFEND pó para solução para perfusão
Cloreto de sódio a 0,9% em água para preparações injetáveis
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não administrar por bólus IV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 ml

6. OUTROS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 40 mg/ml pó para suspensão oral
voriconazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml da suspensão reconstituída contém 40 mg de voriconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém sacarose, benzoato de sódio (E211). Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão oral
1 frasco de 45 g
Um copo medida (graduado para indicar 23 ml), uma seringa para uso oral de 5 ml e um adaptador do frasco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral após reconstituição
Agite o frasco durante cerca de 10 segundos antes de utilizar.
Utilize a seringa para uso oral fornecida na embalagem para medir a dose correta.

Instruções de reconstituição:
Bata no frasco para libertar o pó.
Adicione 46 ml de água e agite vigorosamente durante aproximadamente 1 minuto.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
A suspensão remanescente deve ser rejeitada 14 dias após a reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Pó: conservar no frigorífico (2°C – 8°C) antes da reconstituição.

Para a suspensão reconstituída:

Não conservar acima de 30°C.

Não refrigerar ou congelar.

Conservar no recipiente de origem.

Manter o recipiente bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/212/026

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

VFEND 40 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 40 mg/ml pó para suspensão oral
voriconazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml da suspensão reconstituída contém 40 mg de voriconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém sacarose, benzoato de sódio (E211). Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão oral
45 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral após reconstituição
Agite o frasco durante cerca de 10 segundos antes de utilizar.
Utilize a seringa para uso oral fornecida na embalagem para medir a dose correta.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
A suspensão remanescente deve ser rejeitada 14 dias após a reconstituição.
Prazo de validade da suspensão reconstituída:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Pó: conservar no frigorífico (2°C – 8°C) antes da reconstituição.

Para a suspensão reconstituída:

Não conservar acima de 30°C.

Não refrigerar ou congelar.

Conservar no recipiente de origem.

Manter o recipiente bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/212/026

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

VFEND 50 mg comprimidos revestidos por película VFEND 200 mg comprimidos revestidos por película voriconazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é VFEND e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar VFEND
3. Como tomar VFEND
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar VFEND
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é VFEND e para que é utilizado

VFEND contém a substância ativa voriconazol. VFEND é um medicamento antifúngico. Atua por destruição ou paragem do crescimento dos fungos que causam infeções.

É utilizado para o tratamento de doentes (adultos e crianças com idade superior a 2 anos) com:

- aspergilose invasiva (um tipo de infeção fúngica devida a *Aspergillus sp.*),
- candidemia (outro tipo de infeção fúngica devida a *Candida sp.*) em doentes não neutropénicos (doentes sem contagem de glóbulos brancos anormalmente baixa),
- infeções invasivas graves por *Candida sp.*, quando o fungo é resistente ao fluconazol (outro medicamento antifúngico),
- infeções fúngicas graves causadas por *Scedosporium sp.* ou *Fusarium sp.* (duas espécies diferentes de fungos).

VFEND destina-se a doentes com infeções fúngicas graves, possivelmente com risco de vida.

Prevenção de infeções fúngicas em recetores de transplante de medula óssea de elevado risco.

Este medicamento deve apenas ser utilizado sob supervisão de um médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar VFEND

Não tome VFEND

Se tem alergia ao voriconazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

É muito importante que informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar ou tomou quaisquer outros medicamentos, mesmo aqueles que são obtidos sem receita médica, ou medicamentos à base de plantas.

Os medicamentos descritos na lista seguinte não podem ser tomados durante o tratamento com VFEND:

- Terfenadina (utilizado para as alergias)
- Astemizol (utilizado para as alergias)
- Cisaprida (utilizado para os problemas de estômago)
- Pimozida (utilizado para o tratamento de doenças mentais)
- Quinidina (utilizado para o batimento irregular do coração)
- Ivabradina (utilizado para sintomas de insuficiência cardíaca crónica)
- Rifampicina (utilizado para o tratamento da tuberculose)
- Efavirenz (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 400 mg ou superiores, uma vez por dia
- Carbamazepina (utilizado no tratamento das convulsões)
- Fenobarbital (utilizado para situações graves de insónia e convulsões)
- Alcaloides da cravagem do centeio (por exemplo, ergotamina, di-hidroergotamina; utilizados para a enxaqueca)
- Sirolímus (utilizado em doentes transplantados)
- Ritonavir (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 400 mg ou superiores, duas vezes por dia
- Hipericão (suplemento à base de plantas)
- Naloxegol [utilizado para tratar a prisão de ventre causada especificamente por medicamentos analgésicos, chamados opioides (por exemplo, morfina, oxicodona, fentanilo, tramadol, codeína)]
- Tolvaptano [utilizado para tratar a hiponatremia (níveis baixos de sódio no sangue) ou para abrandar o declínio da função renal em doentes com doença renal poliquística]
- Lurasidona (utilizado para tratar a depressão)
- Venetoclax (utilizado para tratar doentes com leucemia linfocítica crónica – LLC)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar VFEND se:

- teve uma reação alérgica a outros azois.
- sofre, ou sofreu, de uma doença do fígado. Se tem uma doença do fígado, o seu médico poderá prescrever-lhe uma dose mais baixa de VFEND. O seu médico deve igualmente monitorizar a função do seu fígado durante o período em que está a ser tratado com VFEND, efetuando análises ao sangue.
- sabe que tem cardiomiopatia, batimentos cardíacos irregulares, ritmo cardíaco lento ou uma alteração no eletrocardiograma (ECG) chamada “síndrome do intervalo QTc prolongado”.

Deve evitar por completo a luz solar e a exposição solar durante o tratamento. É importante cobrir as áreas da pele expostas ao sol e usar protetor solar com elevado fator de proteção (FPS), uma vez que pode ocorrer um aumento da sensibilidade da pele aos raios solares UV. Estas precauções aplicam-se também às crianças.

Enquanto está a ser tratado com VFEND:

- Informe o seu médico imediatamente
 - caso sofra uma queimadura solar
 - caso desenvolva uma erupção na pele grave ou vesículas (bolhas) na pele
 - caso surja dor nos ossos

Se desenvolver alterações na pele como acima descritas, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista, o qual, após consulta, poderá decidir que é importante que seja observado regularmente. Existe uma pequena probabilidade de desenvolvimento de cancro da pele associada à utilização a longo prazo de VFEND.

Se desenvolver sinais de “insuficiência suprarrenal”, situação na qual as glândulas suprarrenais não produzem quantidades adequadas de determinadas hormonas esteroides, tais como o cortisol, o que

pode levar a sintomas como fadiga crónica ou de longa duração, fraqueza muscular, perda de apetite, perda de peso, dor abdominal, fale com o seu médico.

Se desenvolver sinais de “síndrome de Cushing”, uma doença na qual o organismo produz demasiada quantidade da hormona cortisol, o que pode levar a sintomas tais como: aumento de peso, papos de gordura nas costas entre os ombros, um rosto arredondado (face em lua cheia), escurecimento da pele da barriga, coxas, seios e braços, pele fina, facilidade em fazer nódoas negras, nível elevado de açúcar no sangue, crescimento excessivo de pelos no corpo, transpiração excessiva, informe o seu médico.

O seu médico deve monitorizar a função do seu fígado e rim através da realização de análises ao sangue.

Crianças e adolescentes

VFEND não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e VFEND

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Alguns medicamentos, quando tomados ao mesmo tempo que VFEND, podem afetar o modo de funcionamento de VFEND ou VFEND pode afetar o modo de funcionamento desses medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar o seguinte medicamento, uma vez que deve ser evitado, se possível, o tratamento em simultâneo com VFEND:

- Ritonavir (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 100 mg, duas vezes por dia
- Glasdegib (utilizado no tratamento do cancro) – se precisar de utilizar os dois medicamentos, o médico irá monitorizar o seu ritmo cardíaco com frequência

Informe o seu médico se estiver a tomar um dos medicamentos seguintes uma vez que o tratamento concomitante com VFEND deverá ser evitado e poderá ser necessário um ajuste da dose de voriconazol:

- Rifabutina (utilizado para tratamento da tuberculose). Se já está a ser tratado com rifabutina, as suas análises ao sangue e os efeitos adversos à rifabutina terão de ser monitorizados.
- Fenitoína (utilizado para tratamento da epilepsia). Se já está a ser tratado com fenitoína, a sua concentração sanguínea de fenitoína terá de ser monitorizada durante o tratamento com VFEND e a dose poderá ser ajustada.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, pois podem necessitar de um ajuste de dose ou de serem monitorizados para verificar se os medicamentos e/ou VFEND continuam a ter o efeito desejado:

- Varfarina e outros anticoagulantes (por exemplo, femprocumon, acenocumarol) (utilizados para diminuir a coagulação do sangue)
- Ciclosporina (utilizado em doentes transplantados)
- Tacrolimus (utilizado em doentes transplantados)
- Sulfonilureias (por exemplo, tolbutamida, glicipizida e gliburida) (utilizadas para a diabetes)
- Estatinas (por exemplo, atorvastatina, sinvastatina) (utilizadas para diminuir o colesterol)
- Benzodiazepinas (por exemplo, midazolam, triazolam) (utilizadas para a insónia grave e stress)
- Omeprazol (utilizado para o tratamento de úlceras)
- Contracetivos orais (se tomar VFEND enquanto utilizar contracetivos orais, poderá ter efeitos indesejáveis, como náuseas e perturbações menstruais)
- Alcaloides da vinca (por exemplo, vincristina e vinblastina) (utilizados para tratamento do cancro)

- Inibidores da tirosinacina (por exemplo, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (utilizados no tratamento do cancro)
- Tretinoína (utilizado para o tratamento da leucemia)
- Indinavir e outros inibidores da protease do VIH (utilizados para tratamento de infeções pelo VIH)
- Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (por exemplo, efavirenz, delavirdina, nevirapina) (utilizados para tratamento da infeção pelo VIH) (algumas doses de efavirenz NÃO podem ser tomadas ao mesmo tempo que VFEND)
- Metadona (utilizada para tratamento da dependência de heroína)
- Alfentanilo e fentanilo e outros opiáceos de curta ação como o sufentanilo (medicamentos para a dor utilizados em procedimentos cirúrgicos)
- Oxycodona e outros opiáceos de ação prolongada tais como a hidrocodona (utilizada para a dor grave a moderada)
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, ibuprofeno, diclofenac) (utilizados para tratar a dor e a inflamação)
- Fluconazol (utilizado para infeções fúngicas)
- Everolimus (utilizado no tratamento de doentes com cancro do rim avançado e doentes transplantados)
- Letemovir [utilizado para a prevenção da doença por citomegalovírus (CMV) após um transplante de medula óssea]
- Ivacaftor: utilizado para tratar a fibrose cística

Gravidez e amamentação

VFEND não pode ser tomado durante a gravidez, exceto por indicação do seu médico. As mulheres em idade fértil deverão utilizar um método contraceptivo eficaz. Contacte o seu médico imediatamente se ficar grávida enquanto está a tomar VFEND.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

VFEND pode provocar visão turva ou sensação de desconforto à luz. Quando afetado, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas. Contacte o seu médico se tiver tido estas reações.

VFEND contém lactose

Se o seu médico o informou que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar VFEND.

VFEND contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido de 50 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido de 200 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar VFEND

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá determinar a sua dose dependendo do seu peso e tipo de infeção que apresenta.

A dose recomendada para adultos (incluindo os doentes idosos) é a seguinte:

	Comprimidos	
	Doentes com peso igual ou superior a 40 kg	Doentes com peso inferior a 40 kg
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	400 mg de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas	200 mg de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	200 mg duas vezes por dia	100 mg duas vezes por dia

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico pode aumentar a dose diária para 300 mg duas vezes por dia.

O médico pode decidir diminuir a dose se tiver cirrose ligeira a moderada.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose recomendada para crianças e adolescentes é a seguinte:

	Comprimidos	
	Crianças entre os 2 anos e menos de 12 e adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem menos de 50 kg	Adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem 50 kg ou mais e todos os adolescentes com mais de 14 anos
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	O tratamento será iniciado com uma perfusão	400 mg a cada 12 horas durante as primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	9 mg/kg duas vezes por dia (dose máxima diária de 350 mg duas vezes por dia)	200 mg duas vezes por dia

Dependendo da resposta ao tratamento, o seu médico pode aumentar ou diminuir a dose diária.

- Os comprimidos apenas devem ser administrados se a criança for capaz de engolir comprimidos.

Tome o seu comprimido pelo menos uma hora antes, ou uma hora após uma refeição. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água.

Se estiver a tomar ou o seu filho estiver a tomar VFEND para a prevenção de infeções fúngicas, o seu médico pode deixar de receitar VFEND caso desenvolvam efeitos indesejáveis relacionados com o tratamento.

Se tomar mais VFEND do que deveria

Se tomar mais VFEND do que o prescrito (ou se alguém tomar os seus comprimidos) tem de procurar aconselhamento médico ou dirigir-se ao hospital mais próximo imediatamente. Leve consigo a sua embalagem de VFEND comprimidos. Pode experimentar uma intolerância anormal à luz como consequência de ter tomado mais VFEND do que deveria.

Caso se tenha esquecido de tomar VFEND

É importante tomar VFEND comprimidos regularmente, à mesma hora todos os dias. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome a próxima dose na altura devida. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar VFEND

Tem sido demonstrado que a toma de todas as doses, nas alturas adequadas, pode aumentar consideravelmente a eficácia do medicamento. Por conseguinte, a menos que o seu médico lhe dê indicações para interromper o tratamento, é importante que continue a tomar VFEND de forma correta, tal como acima descrito.

Continue a tomar VFEND até que o seu médico lhe diga para parar. Não interrompa o tratamento precocemente, já que a infeção pode não estar curada. Os doentes com um sistema imunitário enfraquecido, ou os que apresentem infeções mais graves, podem necessitar de tratamento prolongado de modo a prevenir que a infeção volte a surgir.

Quando o tratamento com VFEND é interrompido pelo seu médico não deverá sentir quaisquer efeitos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrerem efeitos indesejáveis, a maioria será provavelmente de natureza menor e temporária. Contudo, alguns poderão ser graves e requerer cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves – Pare de tomar VFEND e procure um médico imediatamente

- Erupção na pele
- Icterícia; alterações da função do fígado nas análises sanguíneas
- Pancreatite

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais que 1 pessoa em cada 10

- Problemas visuais (alterações na visão incluindo visão turva, alterações de cor visual, intolerância anormal à perceção visual da luz, daltonismo, deficiência da visão, visão em halo, cegueira noturna, visão oscilante, visualização de faíscas, aura visual, acuidade visual diminuída, nitidez visual, perda de parte do habitual campo de visão, manchas nos olhos)
- Febre
- Erupção na pele
- Náuseas, vómitos, diarreia
- Dor de cabeça
- Inchaço das extremidades
- Dor de estômago
- Dificuldade em respirar
- Enzimas hepáticas elevadas

Frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 10

- Inflamação dos seios perinasais, inflamação das gengivas, arrepios, fraqueza
- Número reduzido, inclusive casos graves, de alguns tipos de células sanguíneas vermelhas (por vezes relacionadas com o sistema imunitário) e/ou brancas (por vezes com febre), número reduzido de células denominadas plaquetas que ajudam a coagulação do sangue
- Açúcar no sangue reduzido, potássio no sangue reduzido, sódio no sangue reduzido

- Ansiedade, depressão, confusão, agitação, incapacidade de dormir, alucinações
- Convulsões, tremor ou movimentos musculares descontrolados, formigamento ou sensações anormais na pele, aumento do tônus muscular, sonolência, tonturas
- Hemorragia no olho
- Problemas no ritmo cardíaco, incluindo batimento cardíaco muito rápido, batimento cardíaco muito lento, desmaios
- Pressão arterial reduzida, inflamação de uma veia (que pode estar associada com a formação de um coágulo sanguíneo)
- Dificuldade aguda em respirar, dor no peito, inchaço do rosto (boca, lábios e em torno dos olhos), acumulação de fluidos nos pulmões
- Obstipação, indigestão, inflamação dos lábios
- Icterícia, inflamação do fígado e lesão do fígado
- Erupções na pele que podem conduzir à formação de bolhas e descamação da pele graves, caracterizadas por uma área plana e vermelha da pele coberta de pequenos papos confluentes, vermelhidão da pele
- Comichão
- Queda de cabelo
- Dor lombar
- Falência renal, sangue na urina, alterações nos testes de função renal

Pouco frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 100

- Sintomas de gripe, irritação e inflamação do trato gastrointestinal, inflamação do trato gastrointestinal, causando diarreia associada aos antibióticos, inflamação dos vasos linfáticos
- Inflamação do tecido fino que reveste a parede interna do abdômen e cobre os órgãos abdominais
- Glândulas linfáticas aumentadas (por vezes doloroso), falência da medula óssea, aumento dos eosinófilos
- Depressão da função da glândula suprarrenal, hipoatividade da glândula tiroideia
- Alterações do funcionamento cerebral, sintomas tipo parkinsonianos, lesão do nervo que pode originar dormência, dor, formigamento ou sensação de queimadura nas mãos ou nos pés
- Problemas de equilíbrio ou coordenação
- Inchaço cerebral
- Visão dupla, problemas graves nos olhos, incluindo: dor e inflamação dos olhos e pálpebras, movimentos anormais dos olhos, danos do nervo ótico resultando em problemas de visão, inchaço do disco ótico
- Diminuição da sensibilidade ao toque
- Alteração do paladar
- Dificuldades de audição, zumbidos nos ouvidos, vertigens
- Inflamação de certos órgãos internos – pâncreas e duodeno, inchaço e inflamação da língua
- Fígado aumentado, falência do fígado, doença da vesícula biliar, pedra na vesícula
- Inflamação das articulações, inflamação das veias sob a pele (que pode estar associada à formação de um coágulo sanguíneo)
- Inflamação do rim, proteínas na urina, lesão no rim
- Ritmo cardíaco muito rápido ou falhas nos batimentos cardíacos, por vezes com impulsos elétricos irregulares
- Anomalias no eletrocardiograma (ECG)
- Aumento do colesterol no sangue, aumento da ureia no sangue
- Reações alérgicas na pele (por vezes graves), incluindo condição na pele fatal causadora de bolhas dolorosas e feridas na pele e nas mucosas, especialmente na boca, inflamação da pele, urticária, queimadura solar ou reação grave da pele após exposição à luz ou ao sol, vermelhidão e irritação da pele, descoloração vermelha ou roxa da pele, que pode ser causada por uma baixa contagem de plaquetas, eczema
- Reação no local da perfusão
- Reação alérgica ou resposta imunitária exagerada

Raros: podem afetar até 1 pessoa em cada 1.000

- Hiperatividade da glândula tiroideia
- Deterioração da função cerebral que consiste numa complicação grave de doença do fígado
- Perda da maior parte das fibras do nervo ótico, opacificação da córnea, movimento involuntário do olho
- Fotossensibilidade bolhosa
- Uma doença em que o sistema imunitário ataca parte do sistema nervoso periférico
- Problemas do ritmo cardíaco ou de condução (por vezes fatais)
- Reação alérgica potencialmente fatal
- Perturbação do sistema da coagulação sanguínea
- Reações alérgicas na pele (por vezes graves), incluindo inchaço rápido (edema) da derme, do tecido subcutâneo, dos tecidos da mucosa e submucosa, zonas da pele espessa, vermelha com escamas acinzentadas que provocam comichão ou dor, irritação da pele e das mucosas, condição na pele potencialmente fatal que causa a separação de grandes porções de epiderme, a camada mais externa da pele, das camadas da pele internas
- Pequenas zonas de pele seca e a escamar, por vezes espessa, com “picos”

Os efeitos indesejáveis com frequência desconhecida são:

- Sardas e pontos pigmentados

Outros efeitos indesejáveis cuja frequência é desconhecida, mas que deve notificar de imediato ao seu médico:

- Cancro da pele
- Inflamação do tecido que envolve os ossos
- Zonas de pele vermelha ou a escamar ou lesões da pele em forma de anel, que podem ser um sintoma de uma doença autoimune denominada lúpus eritematoso cutâneo

O seu médico deve monitorizar a sua função do fígado e rins através da realização de análises ao sangue, uma vez que foi demonstrado que VFEND afeta o fígado e o rim. Informe o seu médico se tiver dor de estômago, ou se as suas fezes tiverem uma consistência diferente.

Têm sido comunicados casos de cancro da pele em doentes tratados com VFEND por longos períodos de tempo.

As queimaduras solares ou reações graves da pele após a exposição à luz e ao sol foram observadas mais frequentemente em crianças. Se desenvolver, ou o seu filho desenvolver, problemas de pele, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista, que, após uma consulta, poderá decidir se é importante ser observado regularmente. Foram também observadas enzimas hepáticas elevadas mais frequentemente na população pediátrica.

Se algum destes efeitos indesejáveis persistir ou for incómodo, informe o seu médico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar VFEND

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de VFEND

- A substância ativa é o voriconazol. Cada comprimido contém 50 mg de voriconazol (no caso de VFEND 50 mg comprimidos revestidos por película) ou 200 mg de voriconazol (no caso de VFEND 200 mg comprimidos revestidos por película).
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, amido pré-gelificado, croscarmelose sódica, povidona e estearato de magnésio, que constituem o núcleo do comprimido e hipromelose, dióxido de titânio (E171), lactose mono-hidratada e triacetina que constituem o revestimento por película (ver secção 2, VFEND 50 mg comprimidos revestidos por película ou VFEND 200 mg comprimidos revestidos por película contém lactose e sódio).

Qual o aspeto de VFEND e conteúdo da embalagem

VFEND 50 mg comprimidos revestidos por película apresenta-se como comprimidos brancos, revestidos por película, de forma redonda, marcados com Pfizer numa das faces e VOR 50 na outra face.

VFEND 200 mg comprimidos revestidos por película apresenta-se como comprimidos brancos, revestidos por película, de forma capsular, marcados com Pfizer numa das faces e VOR 200 na outra face.

VFEND 50 mg comprimidos revestidos por película e 200 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 e 100.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Bélgica.

Fabricantes

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Alemanha

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

VFEND 200 mg pó para solução para perfusão voriconazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

- 1 O que é VFEND e para que é utilizado
- 2 O que precisa de saber antes de tomar VFEND
- 3 Como utilizar VFEND
- 4 Efeitos indesejáveis possíveis
- 5 Como conservar VFEND
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é VFEND e para que é utilizado

VFEND contém a substância ativa voriconazol. VFEND é um medicamento antifúngico. Atua por destruição ou paragem do crescimento dos fungos que causam infeções.

É utilizado para o tratamento de doentes (adultos e crianças com idade superior a 2 anos) com:

- aspergilose invasiva (um tipo de infeção fúngica devida a *Aspergillus sp.*),
- candidemia (outro tipo de infeção fúngica devida a *Candida sp.*) em doentes não neutropénicos (doentes sem contagem de glóbulos brancos anormalmente baixa),
- infeções invasivas graves por *Candida sp.*, quando o fungo é resistente ao fluconazol (outro medicamento antifúngico),
- infeções fúngicas graves causadas por *Scedosporium sp.* ou *Fusarium sp.* (duas espécies diferentes de fungos).

VFEND destina-se a doentes com infeções fúngicas graves, possivelmente com risco de vida.

Prevenção de infeções fúngicas em recetores de transplante de medula óssea de elevado risco.

Este medicamento deve apenas ser utilizado sob supervisão de um médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar VFEND

Não utilize VFEND

- se tem alergia à substância ativa voriconazol ou à sulfobutil-éter-betaciclodextrina sódica (indicados na secção 6).

É muito importante que informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar ou tomou quaisquer outros medicamentos, mesmo aqueles que são obtidos sem receita médica, ou medicamentos à base de plantas.

Os medicamentos descritos na lista seguinte não podem ser tomados durante o tratamento com VFEND:

- Terfenadina (utilizado para as alergias)
- Astemizol (utilizado para as alergias)
- Cisaprida (utilizado para os problemas de estômago)
- Pimozida (utilizado para o tratamento de doenças mentais)
- Quinidina (utilizado para o batimento irregular do coração)
- Ivabradina (utilizado para sintomas de insuficiência cardíaca crónica)
- Rifampicina (utilizado para o tratamento da tuberculose)
- Efavirenz (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 400 mg ou superiores, uma vez por dia
- Carbamazepina (utilizado no tratamento das convulsões)
- Fenobarbital (utilizado para situações graves de insónia e convulsões)
- Alcaloides da cravagem do centeio (por exemplo, ergotamina, di-hidroergotamina; utilizados para a enxaqueca)
- Sirolímus (utilizado em doentes transplantados)
- Ritonavir (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 400 mg ou superiores, duas vezes por dia
- Hipericão (suplemento à base de plantas)
- Naloxegol [utilizado para tratar a prisão de ventre causada especificamente por medicamentos analgésicos, chamados opioides (por exemplo, morfina, oxicodona, fentanilo, tramadol, codeína)]
- Tolvaptano [utilizado para tratar a hiponatremia (níveis baixos de sódio no sangue) ou para abrandar o declínio da função renal em doentes com doença renal poliquística]
- Lurasidona (utilizado para tratar a depressão)
- Venetoclax (utilizado para tratar doentes com leucemia linfocítica crónica – LLC)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar VFEND se:

- teve uma reação alérgica a outros azois.
- sofre, ou sofreu, de uma doença do fígado. Se tem uma doença do fígado, o seu médico poderá prescrever-lhe uma dose mais baixa de VFEND. O seu médico deve igualmente monitorizar a função do seu fígado durante o período em que está a ser tratado com VFEND, efetuando análises ao sangue.
- sabe que tem cardiomiopatia, batimentos cardíacos irregulares, ritmo cardíaco lento ou uma alteração no eletrocardiograma (ECG) chamada “síndrome do intervalo QTc prolongado”.

Deve evitar por completo a luz solar e a exposição solar durante o tratamento. É importante cobrir as áreas da pele expostas ao sol e usar protetor solar com elevado fator de proteção (FPS), uma vez que pode ocorrer um aumento da sensibilidade da pele aos raios solares UV. Estas precauções aplicam-se também às crianças.

Enquanto está a ser tratado com VFEND:

- informe o seu médico imediatamente
 - caso sofra uma queimadura solar
 - caso desenvolva uma erupção na pele grave ou vesículas (bolhas) na pele
 - caso surja dor nos ossos

Se desenvolver alterações da pele como acima descritas, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista, o qual, após consulta, poderá decidir que é importante que seja observado regularmente. Existe uma pequena probabilidade de desenvolvimento de cancro da pele associada à utilização a longo prazo de VFEND.

Se desenvolver sinais de “insuficiência suprarrenal”, situação na qual as glândulas suprarrenais não produzem quantidades adequadas de determinadas hormonas esteroides, tais como o cortisol, o que

pode levar a sintomas como fadiga crónica ou de longa duração, fraqueza muscular, perda de apetite, perda de peso, dor abdominal, fale com o seu médico.

Se desenvolver sinais de “síndrome de Cushing”, uma doença na qual o organismo produz demasiada quantidade da hormona cortisol, o que pode levar a sintomas tais como: aumento de peso, papos de gordura nas costas entre os ombros, um rosto arredondado (face em lua cheia), escurecimento da pele da barriga, coxas, seios e braços, pele fina, facilidade em fazer nódos negros, nível elevado de açúcar no sangue, crescimento excessivo de pelos no corpo, transpiração excessiva, informe o seu médico.

O seu médico deve monitorizar a função do seu fígado e rim através da realização de análises ao sangue.

Crianças e adolescentes

VFEND não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e VFEND

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Alguns medicamentos, quando tomados ao mesmo tempo que VFEND, podem afetar o modo de funcionamento de VFEND ou VFEND pode afetar o modo de funcionamento desses medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar o seguinte medicamento, uma vez que deve ser evitado, se possível, o tratamento em simultâneo com VFEND:

- Ritonavir (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 100 mg, duas vezes por dia
- Glasdegib (utilizado no tratamento do cancro) – se precisar de utilizar os dois medicamentos, o médico irá monitorizar o seu ritmo cardíaco com frequência

Informe o seu médico se estiver a tomar um dos medicamentos seguintes, uma vez que o tratamento concomitante com VFEND deverá ser evitado e poderá ser necessário um ajuste da dose de voriconazol:

- Rifabutina (utilizado para tratamento da tuberculose). Se já está a ser tratado com rifabutina, as suas análises ao sangue e os efeitos adversos à rifabutina terão de ser monitorizados.
- Fenitoína (utilizado para tratamento da epilepsia). Se já está a ser tratado com fenitoína, a sua concentração sanguínea de fenitoína terá de ser monitorizada durante o tratamento com VFEND e a dose poderá ser ajustada.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, pois podem necessitar de um ajuste de dose ou de serem monitorizados para verificar se os medicamentos e/ou VFEND continuam a ter o efeito desejado:

- Varfarina e outros anticoagulantes (por exemplo, femprocumon, acenocumarol) (utilizados para diminuir a coagulação do sangue)
- Ciclosporina (utilizado em doentes transplantados)
- Tacrolimus (utilizado em doentes transplantados)
- Sulfonilureias (por exemplo, tolbutamida, glibizida e gliburida) (utilizadas para a diabetes)
- Estatinas (por exemplo, atorvastatina, sinvastatina) (utilizadas para diminuir o colesterol)
- Benzodiazepinas (por exemplo, midazolam, triazolam) (utilizadas para a insónia grave e stress)
- Omeprazol (utilizado para o tratamento de úlceras)
- Contracetivos orais (se tomar VFEND enquanto utilizar contracetivos orais, poderá ter efeitos indesejáveis, como náuseas e perturbações menstruais)
- Alcaloides da vinca (por exemplo, vincristina e vinblastina) (utilizados para tratamento do cancro)

- Inibidores da tirosinacina (por exemplo, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (utilizados no tratamento do cancro)
- Tretinoína (utilizado para o tratamento da leucemia)
- Indinavir e outros inibidores da protease do VIH (utilizados para tratamento de infeções pelo VIH)
- Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (por exemplo, efavirenz, delavirdina, nevirapina) (utilizados para tratamento da infeção pelo VIH) (algumas doses de efavirenz NÃO podem ser tomadas ao mesmo tempo que VFEND)
- Metadona (utilizada para tratamento da dependência de heroína)
- Alfentanilo e fentanilo e outros opiáceos de curta ação como o sufentanilo (medicamentos para a dor utilizados em procedimentos cirúrgicos)
- Oxycodona e outros opiáceos de ação prolongada tais como a hidrocodona (utilizada para a dor grave a moderada)
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, ibuprofeno, diclofenac) (utilizados para tratar a dor e a inflamação)
- Fluconazol (utilizado para infeções fúngicas)
- Everolimus (utilizado no tratamento de doentes com cancro do rim avançado e doentes transplantados)
- Letemovir [utilizado para a prevenção da doença por citomegalovírus (CMV) após um transplante de medula óssea]
- Ivacaftor: utilizado para tratar a fibrose cística

Gravidez e amamentação

VFEND não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto por indicação do seu médico. As mulheres em idade fértil deverão utilizar um método contraceptivo eficaz. Contacte o seu médico imediatamente se ficar grávida enquanto está a ser medicada com VFEND.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

VFEND pode provocar visão turva ou sensação de desconforto à luz. Quando afetado, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas. Contacte o seu médico se tiver tido estas reações.

VFEND contém sódio

Este medicamento contém 221 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) por frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 11% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

VFEND contém ciclodextrina

Este medicamento contém 3.200 mg de ciclodextrina em cada frasco para injetáveis que é equivalente a 160 mg/ml quando reconstituído em 20 ml. Se tem uma doença renal, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar VFEND

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá determinar a sua dose dependendo do seu peso e tipo de infeção que apresenta.

O seu médico poderá alterar a sua dose em função da sua situação clínica.

A dose recomendada para adultos (incluindo os doentes idosos) é a seguinte:

	Intravenosa
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	6 mg/kg de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	4 mg/kg duas vezes por dia

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico pode diminuir a dose diária para 3 mg/kg duas vezes por dia.

O médico pode decidir diminuir a dose se tiver cirrose ligeira a moderada.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose recomendada para crianças e adolescentes é a seguinte:

	Intravenosa	
	Crianças entre os 2 anos e menos de 12 e adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem menos de 50 kg	Adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem 50 kg ou mais e todos os adolescentes com mais de 14 anos
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	9 mg/kg a cada 12 horas durante as primeiras 24 horas	6 mg/kg a cada 12 horas durante as primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	8 mg/kg duas vezes por dia	4 mg/kg duas vezes por dia

Dependendo da resposta ao tratamento, o seu médico pode aumentar ou diminuir a dose diária.

VFEND pó para solução para perfusão será reconstituído e diluído para a concentração correta pelo farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. (Por favor consulte a parte final deste folheto para informação adicional)

A administração será efetuada por perfusão intravenosa (para uma veia) a uma taxa máxima de 3 mg/kg por hora, durante 1 a 3 horas.

Se estiver a tomar ou o seu filho estiver a tomar VFEND para a prevenção de infeções fúngicas, o seu médico pode deixar de receitar VFEND caso desenvolvam efeitos indesejáveis relacionados com o tratamento.

Caso se tenha esquecido de uma dose de VFEND

Uma vez que este medicamento lhe será administrado sob cuidadosa supervisão médica, é pouco provável que não lhe tenha sido administrada uma dose. No entanto, deverá informar o seu médico ou farmacêutico se pensar que não lhe foi administrada uma dose.

Se parar de tomar VFEND

O tratamento com VFEND continuará enquanto o seu médico recomendar. Contudo, a duração do tratamento com VFEND não deverá exceder os 6 meses.

Os doentes com um sistema imunitário enfraquecido ou os que apresentem infeções difíceis, podem necessitar de tratamento prolongado de modo a prevenir que a infeção volte a surgir. Assim que a sua situação melhorar, poderá passar da terapêutica por perfusão intravenosa para a terapêutica por comprimidos.

Quando o tratamento com VFEND é interrompido pelo seu médico não deverá sentir quaisquer efeitos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrerem efeitos indesejáveis, a maioria será provavelmente de natureza menor e temporária. Contudo, alguns poderão ser graves e requerer cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves – Pare de tomar VFEND e procure um médico imediatamente

- Erupção na pele
- Icterícia; alterações da função do fígado nas análises sanguíneas
- Pancreatite

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais que 1 pessoa em cada 10

- Problemas visuais (alterações na visão incluindo visão turva, alterações de cor visual, intolerância anormal à percepção visual da luz, daltonismo, deficiência da visão, visão em halo, cegueira noturna, visão oscilante, visualização de faíscas, aura visual, acuidade visual diminuída, nitidez visual, perda de parte do habitual campo de visão, manchas nos olhos)
- Febre
- Erupção na pele
- Náuseas, vômitos, diarreia
- Dor de cabeça
- Inchaço das extremidades
- Dor de estômago
- Dificuldade em respirar
- Enzimas hepáticas elevadas

Frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 10

- Inflamação dos seios perinasais, inflamação das gengivas, arrepios, fraqueza
- Número reduzido, inclusive casos graves, de alguns tipos de células sanguíneas vermelhas (por vezes relacionadas com o sistema imunitário) e/ou brancas (por vezes com febre), número reduzido de células denominadas plaquetas que ajudam a coagulação do sangue
- Açúcar no sangue reduzido, potássio no sangue reduzido, sódio no sangue reduzido
- Ansiedade, depressão, confusão, agitação, incapacidade de dormir, alucinações
- Convulsões, tremor ou movimentos musculares descontrolados, formigamento ou sensações anormais na pele, aumento do tônus muscular, sonolência, tonturas
- Hemorragia no olho
- Problemas no ritmo cardíaco, incluindo batimento cardíaco muito rápido, batimento cardíaco muito lento, desmaios
- Pressão arterial reduzida, inflamação de uma veia (que pode estar associada com a formação de um coágulo sanguíneo)
- Dificuldade aguda em respirar, dor no peito, inchaço do rosto (boca, lábios e em torno dos olhos), acumulação de fluidos nos pulmões
- Obstipação, indigestão, inflamação dos lábios
- Icterícia, inflamação do fígado e lesão do fígado

- Erupções na pele que podem conduzir à formação de bolhas e descamação da pele graves, caracterizadas por uma área plana e vermelha da pele coberta de pequenos papos confluentes, vermelhidão da pele
- Comichão
- Queda de cabelo
- Dor lombar
- Falência renal, sangue na urina, alterações nos testes de função renal

Pouco frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 100

- Sintomas de gripe, irritação e inflamação do trato gastrointestinal, inflamação do trato gastrointestinal, causando diarreia associada aos antibióticos, inflamação dos vasos linfáticos
- Inflamação do tecido fino que reveste a parede interna do abdômen e cobre os órgãos abdominais
- Glândulas linfáticas aumentadas (por vezes doloroso), falência da medula óssea, aumento dos eosinófilos
- Depressão da função da glândula suprarrenal, hipoatividade da glândula tiroideia
- Alterações do funcionamento cerebral, sintomas tipo parkinsonianos, lesão do nervo que pode originar dormência, dor, formiguelo ou sensação de queimadura nas mãos ou nos pés
- Problemas de equilíbrio ou coordenação
- Inchaço cerebral
- Visão dupla, problemas graves nos olhos, incluindo: dor e inflamação dos olhos e pálpebras, movimentos anormais dos olhos, danos do nervo ótico resultando em problemas de visão, inchaço do disco ótico
- Dificuldades de audição, zumbidos nos ouvidos, vertigens
- Inflamação de certos órgãos internos – pâncreas e duodeno, inchaço e inflamação da língua
- Fígado aumentado, falência do fígado, doença da vesícula biliar, pedra na vesícula
- Inflamação das articulações, inflamação das veias sob a pele (que pode estar associada à formação de um coágulo sanguíneo)
- Inflamação do rim, proteínas na urina, lesão no rim
- Ritmo cardíaco muito rápido ou falhas nos batimentos cardíacos, por vezes com impulsos elétricos irregulares
- Anomalias no eletrocardiograma (ECG)
- Aumento do colesterol no sangue, aumento da ureia no sangue
- Reações alérgicas na pele (por vezes graves), incluindo condição na pele fatal causadora de bolhas dolorosas e feridas na pele e nas mucosas, especialmente na boca, inflamação da pele, urticária, queimadura solar ou reação grave da pele após exposição à luz ou ao sol, vermelhidão e irritação da pele, descoloração vermelha ou roxa da pele, que pode ser causada por uma baixa contagem de plaquetas, eczema
- Reação no local da perfusão
- Reação alérgica ou resposta imunitária exagerada

Raros: podem afetar até 1 pessoa em cada 1.000

- Hiperatividade da glândula tiroideia
- Deterioração da função cerebral que consiste numa complicação grave de doença do fígado
- Perda da maior parte das fibras do nervo, opacificação da córnea, movimento involuntário do olho
- Fotossensibilidade bolhosa
- Uma doença em que o sistema imunitário ataca parte do sistema nervoso periférico
- Problemas do ritmo cardíaco ou de condução (por vezes fatais)
- Reação alérgica potencialmente fatal
- Perturbação do sistema da coagulação sanguínea
- Reações alérgicas na pele (por vezes graves), incluindo inchaço rápido (edema) da derme, do tecido subcutâneo, dos tecidos da mucosa e submucosa, zonas da pele espessa, vermelha com escamas acinzentadas que provocam comichão ou dor, irritação da pele e das mucosas, condição

- na pele potencialmente fatal que causa a separação de grandes porções de epiderme, a camada mais externa da pele, das camadas da pele internas
- Pequenas zonas de pele seca e a escamar, por vezes espessa, com “picos”

Os efeitos indesejáveis com frequência desconhecida são:

- Sardas e pontos pigmentados

Outros efeitos indesejáveis cuja frequência é desconhecida, mas que deve notificar de imediato ao seu médico:

- Cancro da pele
- Inflamação do tecido que envolve os ossos
- Zonas de pele vermelha ou a escamar ou lesões da pele em forma de anel, que podem ser um sintoma de uma doença autoimune denominada lúpus eritematoso cutâneo

Ocorreram reações pouco frequentes durante a perfusão com VFEND (incluindo rubor, febre, suores, aumento da frequência cardíaca e dificuldade respiratória). O seu médico deverá parar a perfusão se isto ocorrer.

O seu médico deve monitorizar a função do fígado e rins através da realização de análises ao sangue, uma vez que foi demonstrado que VFEND afeta o fígado e os rins. Informe o seu médico se tiver dor de estômago ou se as fezes tiverem uma consistência diferente.

Têm sido comunicados casos de cancro da pele em doentes tratados com VFEND por longos períodos de tempo.

As queimaduras solares ou reações graves da pele após a exposição à luz e ao sol foram observadas mais frequentemente em crianças. Se desenvolver, ou o seu filho desenvolver, problemas de pele, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista, que, após uma consulta, poderá decidir se é importante ser observado regularmente. Foram também observadas enzimas hepáticas elevadas mais frequentemente na população pediátrica.

Se algum destes efeitos indesejáveis persistir ou for incómodo, informe o seu médico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar VFEND

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Uma vez reconstituído, VFEND deve ser utilizado imediatamente mas, se necessário, pode ser conservado até 24 horas a 2 °C – 8 °C (no frigorífico). VFEND após reconstituição necessita de ser diluído com uma solução para perfusão compatível antes da sua administração por perfusão. (Por favor consulte a parte final deste folheto para informação adicional).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de VFEND

- A substância ativa é o voriconazol.
- O outro componente é sulfobutil-éter-betaciclodextrina sódica (ver secção 2, VFEND 200 mg pó para solução para perfusão contém ciclodextrina e sódio).

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de voriconazol, equivalente a uma solução doseada a 10 mg/ml após reconstituição pelo farmacêutico hospitalar ou pessoal de enfermagem, de acordo com o indicado (ver informação no final deste folheto).

Qual o aspeto de VFEND e conteúdo da embalagem

VFEND apresenta-se sob a forma de pó para solução para perfusão acondicionado em frascos para injetáveis de vidro de dose única.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Bélgica.

Fabricante

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, França.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Informação para Reconstituição e Diluição

- VFEND pó para solução para perfusão tem de ser reconstituído inicialmente com 19 ml de Água para preparações injetáveis ou com 19 ml de Cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão intravenosa, de forma a obter um volume extraível de 20 ml de concentrado límpido contendo 10 mg/ml de voriconazol.
- Rejeite o frasco de VFEND se o vácuo não puxar o solvente para o seu interior.
- Recomenda-se a utilização de uma seringa padrão (não automatizada) de 20 ml, de modo a assegurar que é retirado o volume exato (19,0 ml) de Água para preparações injetáveis ou 9 mg/ml (0,9%) de Cloreto de sódio para perfusão intravenosa.

- O volume necessário de concentrado reconstituído é seguidamente adicionado a uma das soluções para perfusão compatíveis recomendadas, e abaixo descritas, de modo a obter uma solução final de VFEND contendo 0,5 a 5 mg/ml de voriconazol.
- Este medicamento destina-se apenas a utilização única e qualquer porção de solução não utilizada deve ser rejeitada, devendo apenas serem utilizadas soluções límpidas, sem partículas.
- Não administrar por bólus IV.
- Para informação relativa à conservação, consulte por favor a secção 5 “Como conservar VFEND”.

Volume necessário de VFEND Concentrado a 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volume de VFEND Concentrado (10 mg/ml) necessário para:				
	Dose de 3 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 4 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 6 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 8 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 9 mg/kg (n.º de frascos)
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)	-	-

O VFEND apresenta-se sob a forma de um liofilizado estéril sem conservantes para dose única, por conseguinte, do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser usada imediatamente. Se a utilização não for imediata, o tempo e as condições de conservação prévias ao uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverá exceder as 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a não ser que a reconstituição do medicamento tenha ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas.

Soluções para Perfusão Compatíveis:

A solução reconstituída pode ser diluída com:

Solução de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9%) para Solução injetável

Composto de Lactato de Sódio para Perfusão Intravenosa

Solução de Lactato de Ringer e Glucose a 5% para perfusão intravenosa

Solução de Cloreto de Sódio a 0,45% e Glucose a 5% para perfusão intravenosa

Solução de Glucose a 5% para perfusão intravenosa

Solução de Glucose a 5% em Cloreto de Potássio 20 mEq para perfusão intravenosa

Solução de Cloreto de Sódio a 0,45% para perfusão intravenosa

Solução de Cloreto de Sódio a 0,9% e Glucose a 5% para perfusão intravenosa

A compatibilidade de VFEND com solventes, para além dos especificamente acima listados (ou abaixo listados em “Incompatibilidades”) é desconhecida.

Incompatibilidades:

VFEND não deve ser administrado por perfusão na mesma linha ou cânula concomitantemente com outros fármacos, incluindo a nutrição parentérica (por exemplo, aminofusina 10% Plus).

A perfusão de derivados sanguíneos não deve ocorrer simultaneamente com VFEND.

A perfusão de nutrição parentérica total pode ocorrer simultaneamente com a perfusão de VFEND, mas não deverá ser efetuada na mesma linha ou cânula de perfusão.

VFEND não deve ser diluído com perfusão de Bicarbonato de Sódio a 4,2%.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

VFEND 200 mg pó e solvente para solução para perfusão voriconazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

- 1 O que é VFEND e para que é utilizado
- 2 O que precisa de saber antes de tomar VFEND
- 3 Como utilizar VFEND
- 4 Efeitos indesejáveis possíveis
- 5 Como conservar VFEND
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é VFEND e para que é utilizado

VFEND contém a substância ativa voriconazol. VFEND é um medicamento antifúngico. Atua por destruição ou paragem do crescimento dos fungos que causam infeções.

É utilizado para o tratamento de doentes (adultos e crianças com idade superior a 2 anos) com:

- aspergilose invasiva (um tipo de infeção fúngica devida a *Aspergillus sp.*),
- candidemia (outro tipo de infeção fúngica devida a *Candida sp.*) em doentes não neutropénicos (doentes sem contagem de glóbulos brancos anormalmente baixa),
- infeções invasivas graves por *Candida sp.*, quando o fungo é resistente ao fluconazol (outro medicamento antifúngico),
- infeções fúngicas graves causadas por *Scedosporium sp.* ou *Fusarium sp.* (duas espécies diferentes de fungos).

VFEND destina-se a doentes com infeções fúngicas graves, possivelmente com risco de vida.

Prevenção de infeções fúngicas em recetores de transplante de medula óssea de elevado risco.

Este medicamento deve apenas ser utilizado sob supervisão de um médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar VFEND

Não utilize VFEND

- se tem alergia à substância ativa voriconazol ou à sulfobutil-éter-betaciclodextrina sódica (indicados na secção 6).

É muito importante que informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tomou quaisquer outros medicamentos, mesmo aqueles que são obtidos sem receita médica, ou medicamentos à base de plantas.

Os medicamentos descritos na lista seguinte não podem ser tomados durante o tratamento com VFEND:

- Terfenadina (utilizado para as alergias)
- Astemizol (utilizado para as alergias)
- Cisaprida (utilizado para os problemas de estômago)
- Pimozida (utilizado para o tratamento de doenças mentais)
- Quinidina (utilizado para o batimento irregular do coração)
- Ivabradina (utilizado para sintomas de insuficiência cardíaca crónica)
- Rifampicina (utilizado para o tratamento da tuberculose)
- Efavirenz (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 400 mg ou superiores, uma vez por dia
- Carbamazepina (utilizado no tratamento das convulsões)
- Fenobarbital (utilizado para situações graves de insónia e convulsões)
- Alcaloides da cravagem do centeio (por exemplo, ergotamina, di-hidroergotamina; utilizados para a enxaqueca)
- Sirolímus (utilizado em doentes transplantados)
- Ritonavir (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 400 mg ou superiores, duas vezes por dia
- Hipericão (suplemento à base de plantas)
- Naloxegol [utilizado para tratar a prisão de ventre causada especificamente por medicamentos analgésicos, chamados opioides (por exemplo, morfina, oxicodona, fentanilo, tramadol, codeína)]
- Tolvaptano [utilizado para tratar a hiponatremia (níveis baixos de sódio no sangue) ou para abrandar o declínio da função renal em doentes com doença renal poliquística]
- Lurasidona (utilizado para tratar a depressão)
- Venetoclax (utilizado para tratar doentes com leucemia linfocítica crónica – LLC)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar VFEND se:

- teve uma reação alérgica a outros azois.
- sofre, ou sofreu, de uma doença do fígado. Se tem uma doença do fígado, o seu médico poderá prescrever-lhe uma dose mais baixa de VFEND. O seu médico deve igualmente monitorizar a função do seu fígado durante o período em que está a ser tratado com VFEND, efetuando análises ao sangue.
- sabe que tem cardiomiopatia, batimentos cardíacos irregulares, ritmo cardíaco lento ou uma alteração no eletrocardiograma (ECG) chamada “síndrome do intervalo QTc prolongado”.

Deve evitar por completo a luz solar e a exposição solar durante o tratamento. É importante cobrir as áreas da pele expostas ao sol e usar protetor solar com elevado fator de proteção (FPS), uma vez que pode ocorrer um aumento da sensibilidade da pele aos raios solares UV. Estas precauções aplicam-se também às crianças.

Enquanto está a ser tratado com VFEND:

- informe o seu médico imediatamente
 - caso sofra uma queimadura solar
 - caso desenvolva uma erupção na pele grave ou vesículas (bolhas) na pele
 - caso surja dor nos ossos

Se desenvolver alterações da pele como acima descritas, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista, o qual, após consulta, poderá decidir que é importante que seja observado regularmente. Existe uma pequena probabilidade de desenvolvimento de cancro da pele associada à utilização a longo prazo de VFEND.

Se desenvolver sinais de “insuficiência suprarrenal”, situação na qual as glândulas suprarrenais não produzem quantidades adequadas de determinadas hormonas esteroides, tais como o cortisol, o que

pode levar a sintomas como fadiga crónica ou de longa duração, fraqueza muscular, perda de apetite, perda de peso, dor abdominal, fale com o seu médico.

Se desenvolver sinais de “síndrome de Cushing”, uma doença na qual o organismo produz demasiada quantidade da hormona cortisol, o que pode levar a sintomas tais como: aumento de peso, papos de gordura nas costas entre os ombros, um rosto arredondado (face em lua cheia), escurecimento da pele da barriga, coxas, seios e braços, pele fina, facilidade em fazer nódos negros, nível elevado de açúcar no sangue, crescimento excessivo de pelos no corpo, transpiração excessiva, informe o seu médico.

O seu médico deve monitorizar a função do seu fígado e rim através da realização de análises ao sangue.

Crianças e adolescentes

VFEND não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e VFEND

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

- Alguns medicamentos, quando tomados ao mesmo tempo que VFEND, podem afetar o modo de funcionamento de VFEND ou VFEND pode afetar o modo de funcionamento desses medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar o seguinte medicamento, uma vez que deve ser evitado, se possível, o tratamento em simultâneo com VFEND:

- Ritonavir (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 100 mg, duas vezes por dia
- Glasdegib (utilizado no tratamento do cancro) – se precisar de utilizar os dois medicamentos, o médico irá monitorizar o seu ritmo cardíaco com frequência

Informe o seu médico se estiver a tomar um dos medicamentos seguintes, uma vez que o tratamento concomitante com VFEND deverá ser evitado e poderá ser necessário um ajuste da dose de voriconazol:

- Rifabutina (utilizado para tratamento da tuberculose). Se já está a ser tratado com rifabutina, as suas análises ao sangue e os efeitos adversos à rifabutina terão de ser monitorizados.
- Fenitoína (utilizado para tratamento da epilepsia). Se já está a ser tratado com fenitoína, a sua concentração sanguínea de fenitoína terá de ser monitorizada durante o tratamento com VFEND e a dose poderá ser ajustada.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, pois podem necessitar de um ajuste de dose ou de serem monitorizados para verificar se os medicamentos e/ou VFEND continuam a ter o efeito desejado:

- Varfarina e outros anticoagulantes (por exemplo, femprocumon, acenocumarol) (utilizados para diminuir a coagulação do sangue)
- Ciclosporina (utilizado em doentes transplantados)
- Tacrolimus (utilizado em doentes transplantados)
- Sulfonilureias (por exemplo, tolbutamida, glipizida e gliburida) (utilizadas para a diabetes)
- Estatinas (por exemplo, atorvastatina, sinvastatina) (utilizadas para diminuir o colesterol)
- Benzodiazepinas (por exemplo, midazolam, triazolam) (utilizadas para a insónia grave e stress)
- Omeprazol (utilizado para o tratamento de úlceras)
- Contracetivos orais (se tomar VFEND enquanto utilizar contracetivos orais, poderá ter efeitos indesejáveis, como náuseas e perturbações menstruais)
- Alcaloides da vinca (por exemplo, vincristina e vinblastina) (utilizados para tratamento do cancro)

- Inibidores da tirosinacina (por exemplo, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (utilizados no tratamento do cancro)
- Tretinoína (utilizado para o tratamento da leucemia)
- Indinavir e outros inibidores da protease do VIH (utilizados para tratamento de infeções pelo VIH)
- Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (por exemplo, efavirenz, delavirdina, nevirapina) (utilizados para tratamento da infeção pelo VIH) (algumas doses de efavirenz NÃO podem ser tomadas ao mesmo tempo que VFEND)
- Metadona (utilizada para tratamento da dependência de heroína)
- Alfentanilo e fentanilo e outros opiáceos de curta ação como o sufentanilo (medicamentos para a dor utilizados em procedimentos cirúrgicos)
- Oxiconona e outros opiáceos de ação prolongada tais como a hidrocodona (utilizada para a dor grave a moderada)
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, ibuprofeno, diclofenac) (utilizados para tratar a dor e a inflamação)
- Fluconazol (utilizado para infeções fúngicas)
- Everolimus (utilizado no tratamento de doentes com cancro do rim avançado e doentes transplantados)
- Letermovir [utilizado para a prevenção da doença por citomegalovírus (CMV) após um transplante de medula óssea]
- Ivacaftor: utilizado para tratar a fibrose cística

Gravidez e amamentação

VFEND não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto por indicação do seu médico. As mulheres em idade fértil deverão utilizar um método contraceptivo eficaz. Contacte o seu médico imediatamente se ficar grávida enquanto está a ser medicada com VFEND.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

VFEND pode provocar visão turva ou sensação de desconforto à luz. Quando afetado, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas. Contacte o seu médico se tiver tido estas reações.

VFEND contém sódio

Este medicamento contém 221 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) por frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 11% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

VFEND contém ciclodextrina

Este medicamento contém 3.200 mg de ciclodextrina em cada frasco para injetáveis que é equivalente a 160 mg/ml quando reconstituído em 20 ml. Se tem uma doença renal, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar VFEND

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá determinar a sua dose dependendo do seu peso e tipo de infeção que apresenta.

O seu médico poderá alterar a sua dose em função da sua situação clínica.

A dose recomendada para adultos (incluindo os doentes idosos) é a seguinte:

	Intravenosa
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	6 mg/kg de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	4 mg/kg duas vezes por dia

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico pode diminuir a dose diária para 3 mg/kg duas vezes por dia.

O médico pode decidir diminuir a dose se tiver cirrose ligeira a moderada.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose recomendada para crianças e adolescentes é a seguinte:

	Intravenosa	
	Crianças entre os 2 anos e menos de 12 e adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem menos de 50 kg	Adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem 50 kg ou mais e todos os adolescentes com mais de 14 anos
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	9 mg/kg a cada 12 horas durante as primeiras 24 horas	6 mg/kg a cada 12 horas durante as primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	8 mg/kg duas vezes por dia	4 mg/kg duas vezes por dia

Dependendo da resposta ao tratamento, o seu médico pode aumentar ou diminuir a dose diária.

VFEND pó e solvente para solução para perfusão será reconstituído e diluído para a concentração correta pelo farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. (Por favor consulte a parte final deste folheto para informação adicional)

A administração será efetuada por perfusão intravenosa (para uma veia) a uma taxa máxima de 3 mg/kg por hora, durante 1 a 3 horas.

Se estiver a tomar ou o seu filho estiver a tomar VFEND para a prevenção de infeções fúngicas, o seu médico pode deixar de receitar VFEND caso desenvolvam efeitos indesejáveis relacionados com o tratamento.

Caso se tenha esquecido de uma dose de VFEND

Uma vez que este medicamento lhe será administrado sob cuidadosa supervisão médica, é pouco provável que não lhe tenha sido administrada uma dose. No entanto, deverá informar o seu médico ou farmacêutico se pensar que não lhe foi administrada uma dose.

Se parar de tomar VFEND

O tratamento com VFEND continuará enquanto o seu médico recomendar. Contudo, a duração do tratamento com VFEND não deverá exceder os 6 meses.

Os doentes com um sistema imunitário enfraquecido ou os que apresentem infeções difíceis, podem necessitar de tratamento prolongado de modo a prevenir que a infeção volte a surgir. Assim que a sua situação melhorar, poderá passar da terapêutica por perfusão intravenosa para a terapêutica por comprimidos.

Quando o tratamento com VFEND é interrompido pelo seu médico não deverá sentir quaisquer efeitos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrerem efeitos indesejáveis, a maioria será provavelmente de natureza menor e temporária. Contudo, alguns poderão ser graves e requerer cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves – Pare de tomar VFEND e procure um médico imediatamente

- Erupção na pele
- Icterícia; alterações da função do fígado nas análises sanguíneas
- Pancreatite

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais que 1 pessoa em cada 10

- Problemas visuais (alterações na visão incluindo visão turva, alterações de cor visual, intolerância anormal à percepção visual da luz, daltonismo, deficiência da visão, visão em halo, cegueira noturna, visão oscilante, visualização de faíscas, aura visual, acuidade visual diminuída, nitidez visual, perda de parte do habitual campo de visão, manchas nos olhos)
- Febre
- Erupção na pele
- Náuseas, vômitos, diarreia
- Dor de cabeça
- Inchaço das extremidades
- Dor de estômago
- Dificuldade em respirar
- Enzimas hepáticas elevadas

Frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 10

- Inflamação dos seios perinasais, inflamação das gengivas, arrepios, fraqueza
- Número reduzido, inclusive casos graves, de alguns tipos de células sanguíneas vermelhas (por vezes relacionadas com o sistema imunitário) e/ou brancas (por vezes com febre), número reduzido de células denominadas plaquetas que ajudam a coagulação do sangue
- Açúcar no sangue reduzido, potássio no sangue reduzido, sódio no sangue reduzido
- Ansiedade, depressão, confusão, agitação, incapacidade de dormir, alucinações
- Convulsões, tremor ou movimentos musculares descontrolados, formigamento ou sensações anormais na pele, aumento do tônus muscular, sonolência, tonturas
- Hemorragia no olho
- Problemas no ritmo cardíaco, incluindo batimento cardíaco muito rápido, batimento cardíaco muito lento, desmaios
- Pressão arterial reduzida, inflamação de uma veia (que pode estar associada com a formação de um coágulo sanguíneo)
- Dificuldade aguda em respirar, dor no peito, inchaço do rosto (boca, lábios e em torno dos olhos), acumulação de fluidos nos pulmões
- Obstipação, indigestão, inflamação dos lábios
- Icterícia, inflamação do fígado e lesão do fígado
- Erupções na pele que podem conduzir à formação de bolhas e descamação da pele graves, caracterizadas por uma área plana e vermelha da pele coberta de pequenos papos confluentes, vermelhidão da pele

- Comichão
- Queda de cabelo
- Dor lombar
- Falência renal, sangue na urina, alterações nos testes de função renal

Pouco frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 100

- Sintomas de gripe, irritação e inflamação do trato gastrointestinal, inflamação do trato gastrointestinal, causando diarreia associada aos antibióticos, inflamação dos vasos linfáticos
- Inflamação do tecido fino que reveste a parede interna do abdômen e cobre os órgãos abdominais
- Glândulas linfáticas aumentadas (por vezes doloroso), falência da medula óssea, aumento dos eosinófilos
- Depressão da função da glândula suprarrenal, hipoatividade da glândula tiroideia
- Alterações do funcionamento cerebral, sintomas tipo parkinsonianos, lesão do nervo que pode originar dormência, dor, formigueiro ou sensação de queimadura nas mãos ou nos pés
- Problemas de equilíbrio ou coordenação
- Inchaço cerebral
- Visão dupla, problemas graves nos olhos, incluindo: dor e inflamação dos olhos e pálpebras, movimentos anómalos dos olhos, danos do nervo ótico resultando em problemas de visão, inchaço do disco ótico
- Diminuição da sensibilidade ao toque
- Alteração do paladar
- Dificuldades de audição, zumbidos nos ouvidos, vertigens
- Inflamação de certos órgãos internos – pâncreas e duodeno, inchaço e inflamação da língua
- Fígado aumentado, falência do fígado, doença da vesícula biliar, pedra na vesícula
- Inflamação das articulações, inflamação das veias sob a pele (que pode estar associada à formação de um coágulo sanguíneo)
- Inflamação do rim, proteínas na urina, lesão no rim
- Ritmo cardíaco muito rápido ou falhas nos batimentos cardíacos, por vezes com impulsos elétricos irregulares
- Anomalias no eletrocardiograma (ECG)
- Aumento do colesterol no sangue, aumento da ureia no sangue
- Reações alérgicas na pele (por vezes graves), incluindo condição na pele fatal causadora de bolhas dolorosas e feridas na pele e nas mucosas, especialmente na boca, inflamação da pele, urticária, queimadura solar ou reação grave da pele após exposição à luz ou ao sol, vermelhidão e irritação da pele, descoloração vermelha ou roxa da pele, que pode ser causada por uma baixa contagem de plaquetas, eczema
- Reação no local da perfusão
- Reação alérgica ou resposta imunitária exagerada

Raros: podem afetar até 1 pessoa em cada 1.000

- Hiperatividade da glândula tiroideia
- Deterioração da função cerebral que consiste numa complicação grave de doença do fígado
- Perda da maior parte das fibras do nervo, pacificação da córnea, movimento involuntário do olho
- Fotossensibilidade bolhosa
- Uma doença em que o sistema imunitário ataca parte do sistema nervoso periférico
- Problemas do ritmo cardíaco ou de condução (por vezes fatais)
- Reação alérgica potencialmente fatal
- Perturbação do sistema da coagulação sanguínea
- Reações alérgicas na pele (por vezes graves), incluindo inchaço rápido (edema) da derme, do tecido subcutâneo, dos tecidos da mucosa e submucosa, zonas da pele espessa, vermelha com escamas acinzentadas que provocam comichão ou dor, irritação da pele e das mucosas, condição na pele potencialmente fatal que causa a separação de grandes porções de epiderme, a camada mais externa da pele, das camadas da pele internas

- Pequenas zonas de pele seca e a escamar, por vezes espessa, com “picos”

Os efeitos indesejáveis com frequência desconhecida são:

- Sardas e pontos pigmentados

Outros efeitos indesejáveis cuja frequência é desconhecida, mas que deve notificar de imediato ao seu médico:

- Cancro da pele
- Inflamação do tecido que envolve os ossos
- Zonas de pele vermelha ou a escamar ou lesões da pele em forma de anel, que podem ser um sintoma de uma doença autoimune denominada lúpus eritematoso cutâneo

Ocorreram reações pouco frequentes durante a perfusão com VFEND (incluindo rubor, febre, suores, aumento da frequência cardíaca e dificuldade respiratória). O seu médico deverá parar a perfusão se isto ocorrer.

O seu médico deve monitorizar a função do fígado e rins através da realização de análises ao sangue, uma vez que foi demonstrado que VFEND afeta o fígado e os rins. Informe o seu médico se tiver dor de estômago ou se as fezes tiverem uma consistência diferente.

Têm sido comunicados casos de cancro da pele em doentes tratados com VFEND por longos períodos de tempo.

As queimaduras solares ou reações graves da pele após a exposição à luz e ao sol foram observadas mais frequentemente em crianças. Se desenvolver, ou o seu filho desenvolver, problemas de pele, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista, que, após uma consulta, poderá decidir se é importante ser observado regularmente. Foram também observadas enzimas hepáticas elevadas mais frequentemente na população pediátrica.

Se algum destes efeitos indesejáveis persistir ou for incómodo, informe o seu médico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar VFEND

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Assim que o pó do frasco para injetáveis esteja reconstituído, VFEND deve ser utilizado imediatamente mas, se necessário, pode ser conservado até 24 horas a 2 °C – 8 °C (no frigorífico), com o saco de perfusão. O concentrado reconstituído de VFEND necessita de uma diluição adicional com a solução para perfusão cloreto de sódio (0,9%), dentro do saco de perfusão, antes de ser perfundido. O saco contendo o VFEND reconstituído e diluído deve ser utilizado imediatamente, mas se necessário pode ser conservado até um total de 24 horas a 2 °C – 8 °C (no frigorífico) ou à temperatura ambiente. (Por favor consulte a parte final deste folheto para informação adicional).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de VFEND

- A substância ativa é o voriconazol.
- O outro componente é sulfobutil-éter-betaciclodextrina sódica (ver secção 2, VFEND 200 mg pó e solvente para solução para perfusão contém ciclodextrina e sódio).

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de voriconazol, equivalente a uma solução doseada a 10 mg/ml após reconstituição pelo farmacêutico hospitalar ou pessoal de enfermagem, de acordo com o indicado (ver informação no final deste folheto).

Cada saco contém 50 ml de cloreto de sódio a 0,9% em Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de VFEND e conteúdo da embalagem

VFEND pó e solvente para solução para perfusão apresenta-se como um *kit* de administração contendo:

- VFEND pó para solução para perfusão em frasco de vidro para injetáveis, de utilização única.
- VFEND solvente para solução para perfusão em saco de perfusão de polipropileno estéril com involucro de alumínio, de utilização única.
- 1 seringa estéril de utilização única.
- 1 adaptador para o frasco para injetáveis estéril de utilização única.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Bélgica.

Fabricante

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, França.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Volume necessário de VFEND Concentrado a 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volume de VFEND Concentrado (10 mg/ml) necessário para:				
	Dose de 3 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 4 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 6 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 8 mg/kg (n.º de frascos)	Dose de 9 mg/kg (n.º de frascos)
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)	-	-

O VFEND apresenta-se sob a forma de um liofilizado estéril sem conservantes para dose única. Assim, do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser usada imediatamente.

Se a utilização não for imediata, o tempo e as condições de conservação do frasco para injetáveis reconstituído, prévias ao uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverá exceder as 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a não ser que a reconstituição do medicamento tenha ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas.

Incompatibilidades:

VFEND não deve ser administrado por perfusão na mesma linha ou cânula concomitantemente com outros fármacos, incluindo a nutrição parentérica (por exemplo, aminofusina 10% Plus).

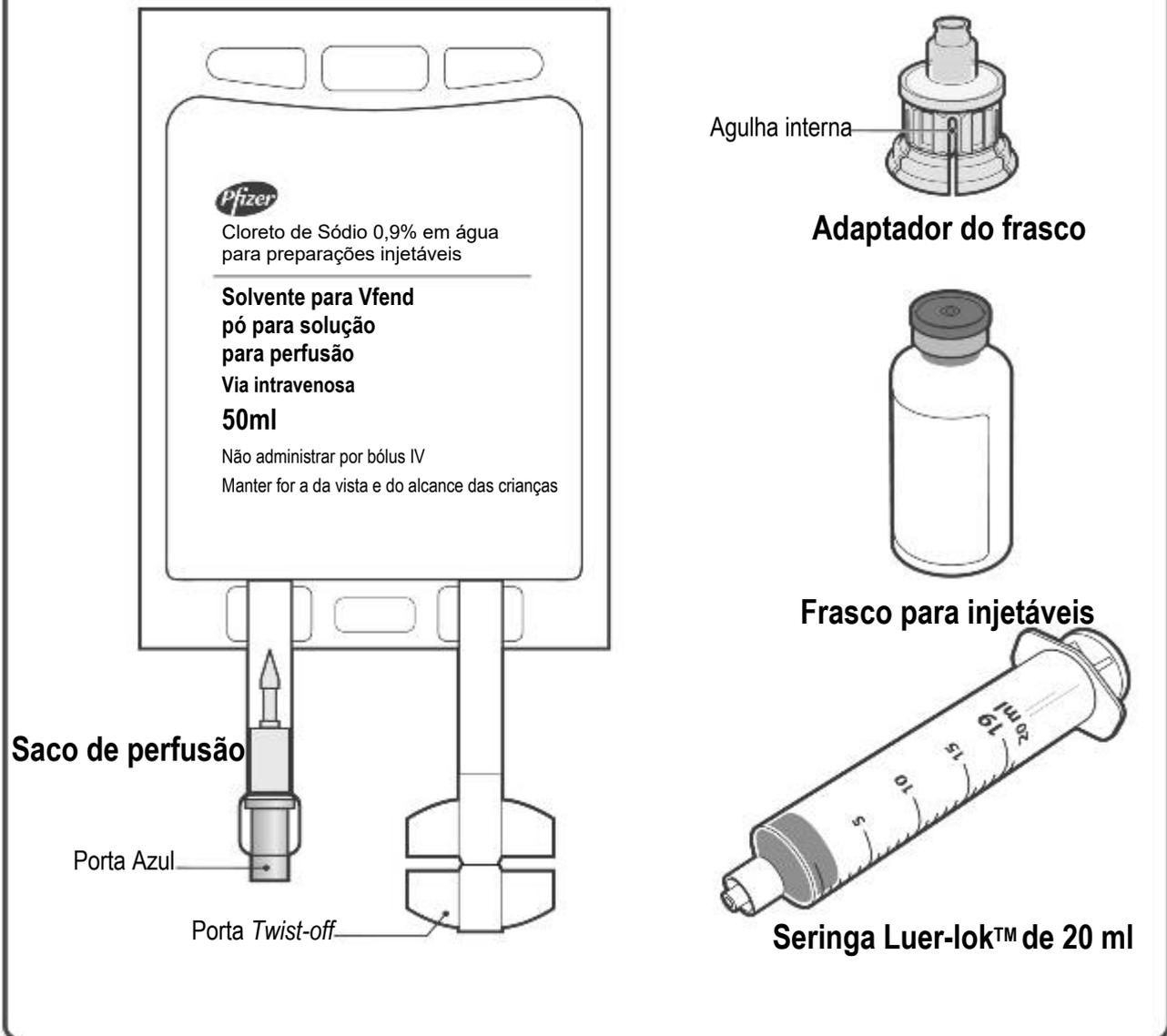
A perfusão de derivados sanguíneos não deve ocorrer simultaneamente com VFEND.

A perfusão de nutrição parentérica total pode ocorrer simultaneamente com a perfusão de VFEND, mas não deverá ser efetuada na mesma linha ou cânula de perfusão.

VFEND não deve ser diluído com perfusão de Bicarbonato de Sódio a 4,2%.

**Instruções de utilização do *kit*:
VFEND Pó e solvente para solução para perfusão**

Conteúdo do *kit* de perfusão

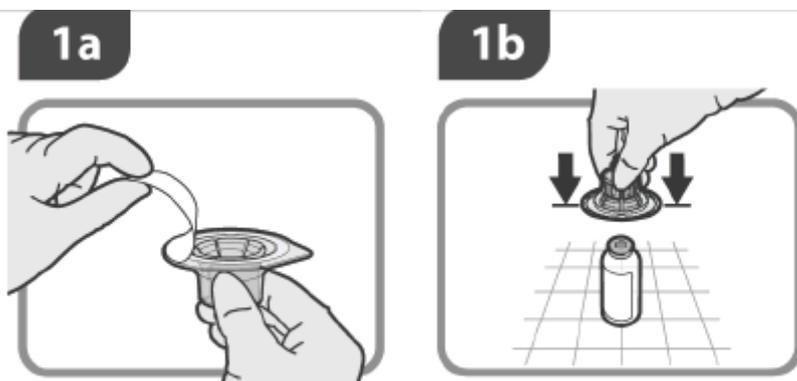


Instruções críticas para a utilização segura e eficaz do *kit* de perfusão:

- Deverão ser seguidos procedimentos assépticos durante a preparação do *kit*
- O saco tem de ser invertido quando se adicionar o voriconazol reconstituído

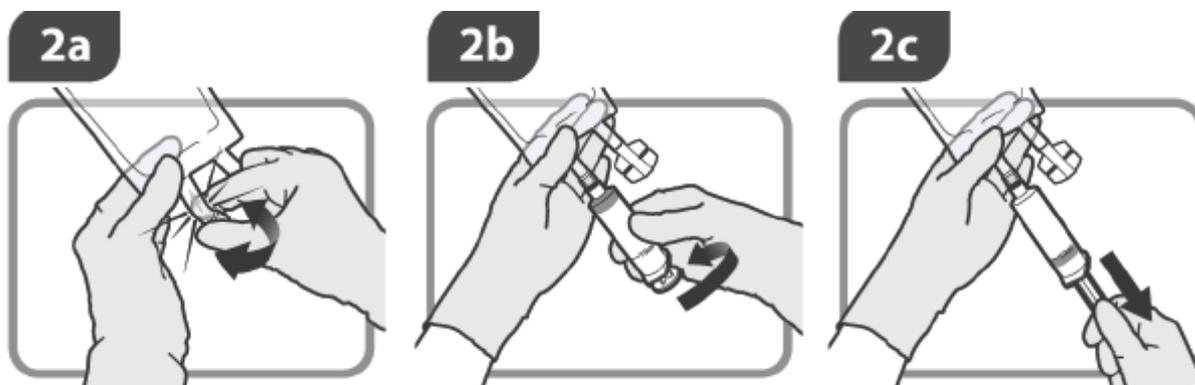
Passo 1

- 1a** Retire o selo do adaptador do frasco para injetáveis. Não o remova da sua embalagem original.
- 1b** Para preparar o frasco para injetáveis para a reconstituição, retire a tampa de plástico do frasco e limpe o topo com um algodão antisséptico. Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana. Assegure-se que a agulha interna do adaptador do frasco para injetáveis está colocada no centro do septo do frasco para injetáveis e empurre firmemente o adaptador em direção ao frasco até que esteja corretamente encaixado.



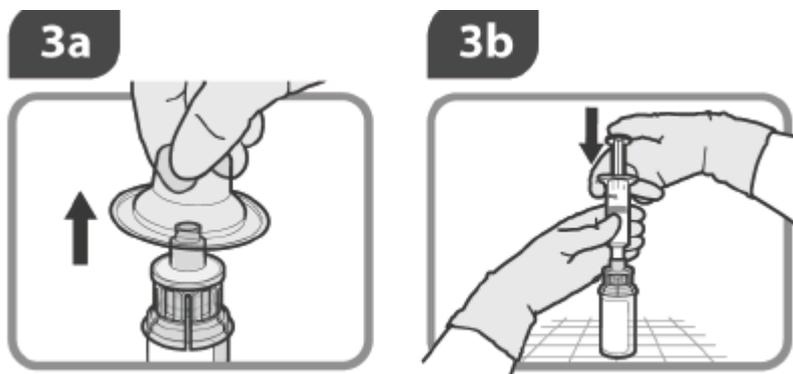
Passo 2

- 2a** Quebre a abertura da porta azul. Dobre o tubo exterior cerca de 90° para cada lado para assegurar que está totalmente partido.
- 2b** Empurre completamente o êmbolo da seringa. Empurre e adapte firmemente a seringa à porta azul.
- 2c** Retire exatamente 19 ml da solução e retire a seringa.



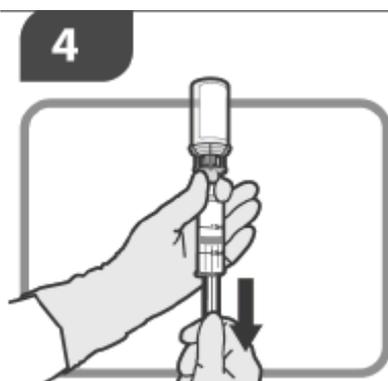
Passo 3

- 3a** Retire a embalagem original do adaptador do frasco para injetáveis e elimine-a.
- 3b** Encaixe a seringa no adaptador do frasco para injetáveis. Mantendo o frasco para injetáveis na posição vertical, esvazie o conteúdo da seringa para dentro do frasco.
- 3c** Agite suavemente o frasco para injetáveis até que todo o pó esteja dissolvido. Caso se observem partículas agite novamente e volte a inspecionar.



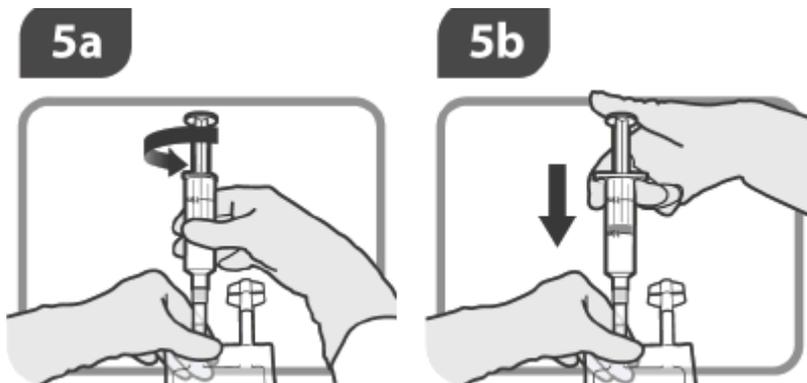
Passo 4

- 4** Inverta suavemente o frasco para injetáveis. Retire lentamente o volume necessário de solvente. Existe a possibilidade da ação de sucção bloquear caso se injete grandes quantidades de ar ou fármaco quando o frasco para injetáveis está invertido. Caso isto ocorra, coloque o frasco para injetáveis na posição vertical e empurre o êmbolo da seringa. Quando a seringa estiver novamente vazia, proceda como indicado. Retire a seringa e elimine o adaptador e o frasco para injetáveis.



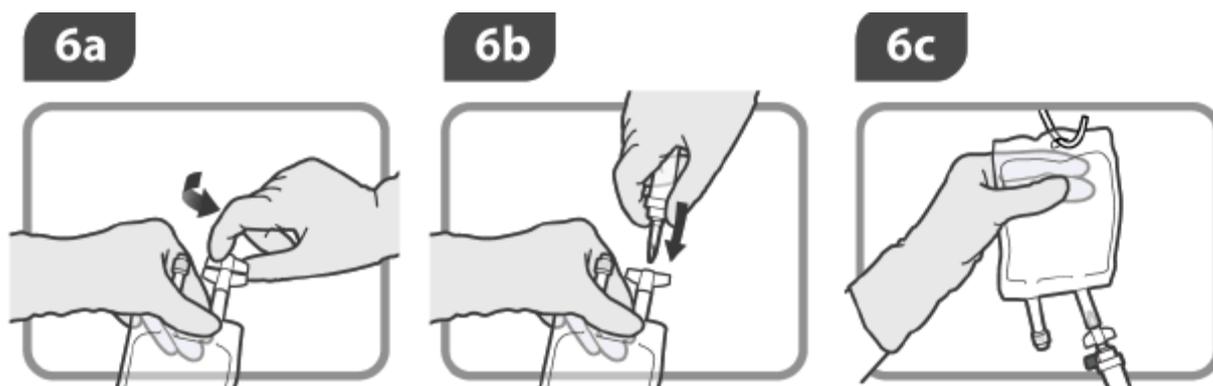
Passo 5

- 5a** Inverta o saco de perfusão e adapte a seringa à porta azul.
- 5b** Esvazie o conteúdo da seringa para o saco. Retire a seringa. Agite suavemente o conteúdo do saco de perfusão. Caso se observem partículas elimine o saco de perfusão.



Passo 6

- 6a** Inverta o saco de perfusão. Abra a porta *Twist-off*.
- 6b** Mantendo o saco de perfusão invertido, adapte a linha de perfusão.
- 6c** Prepare a linha IV de acordo com as recomendações do fabricante. Pendure o saco de perfusão.



Passo 7

- 7a** Fixe a linha IV ao local de injeção do doente. **Ajuste corretamente a taxa de perfusão.**
- 7b** Assim que o processo de perfusão se iniciar, não aperte manualmente o compartimento do saco uma vez que isto pode interferir com a dose administrada ao doente e pode provocar a introdução de ar na linha IV.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

VFEND 40 mg/ml pó para suspensão oral voriconazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

- 1 O que é VFEND e para que é utilizado
- 2 O que precisa de saber antes de tomar VFEND
- 3 Como tomar VFEND
- 4 Efeitos indesejáveis possíveis
- 5 Como conservar VFEND
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é VFEND e para que é utilizado

VFEND contém a substância ativa voriconazol. VFEND é um medicamento antifúngico. Atua por destruição ou paragem do crescimento dos fungos que causam infeções.

É utilizado para o tratamento de doentes (adultos e crianças com idade superior a 2 anos) com:

- aspergilose invasiva (um tipo de infeção fúngica devida a *Aspergillus sp.*),
- candidemia (outro tipo de infeção fúngica devida a *Candida sp.*) em doentes não neutropénicos (doentes sem contagem de glóbulos brancos anormalmente baixa),
- infeções invasivas graves por *Candida sp.*, quando o fungo é resistente ao fluconazol (outro medicamento antifúngico),
- infeções fúngicas graves causadas por *Scedosporium sp.* ou *Fusarium sp.* (duas espécies diferentes de fungos).

VFEND destina-se a doentes com infeções fúngicas graves, possivelmente com risco de vida.

Prevenção de infeções fúngicas em recetores de transplante de medula óssea de elevado risco.

Este medicamento deve apenas ser utilizado sob supervisão de um médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar VFEND

Não tome VFEND

Se tem alergia ao voriconazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

É muito importante que informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar ou tomou quaisquer outros medicamentos, mesmo aqueles que são obtidos sem receita médica, ou medicamentos à base de plantas.

Os medicamentos descritos na lista seguinte não podem ser tomados durante o tratamento com VFEND:

- Terfenadina (utilizado para as alergias)
- Astemizol (utilizado para as alergias)
- Cisaprida (utilizado para os problemas de estômago)
- Pimozida (utilizado para o tratamento de doenças mentais)
- Quinidina (utilizado para o batimento irregular do coração)
- Ivabradina (utilizado para sintomas de insuficiência cardíaca crónica)
- Rifampicina (utilizado para o tratamento da tuberculose)
- Efavirenz (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 400 mg ou superiores, uma vez por dia
- Carbamazepina (utilizado no tratamento das convulsões)
- Fenobarbital (utilizado para situações graves de insónia e convulsões)
- Alcaloides da cravagem do centeio (por exemplo, ergotamina, di-hidroergotamina; utilizados para a enxaqueca)
- Sirolímus (utilizado em doentes transplantados)
- Ritonavir (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 400 mg ou superiores, duas vezes por dia
- Hipericão (suplemento à base de plantas)
- Naloxegol [utilizado para tratar a prisão de ventre causada especificamente por medicamentos analgésicos, chamados opioides (por exemplo, morfina, oxicodona, fentanilo, tramadol, codeína)]
- Tolvaptano [utilizado para tratar a hiponatremia (níveis baixos de sódio no sangue) ou para abrandar o declínio da função renal em doentes com doença renal poliquística]
- Lurasidona (utilizado para tratar a depressão)
- Venetoclax (utilizado para tratar doentes com leucemia linfocítica crónica – LLC)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar VFEND se:

- teve uma reação alérgica a outros azóis.
- sofre, ou sofreu, de uma doença do fígado. Se tem uma doença do fígado, o seu médico poderá prescrever-lhe uma dose mais baixa de VFEND. O seu médico deve igualmente monitorizar a função do seu fígado durante o período em que está a ser tratado com VFEND, efetuando análises ao sangue.
- sabe que tem cardiomiopatia, batimentos cardíacos irregulares, ritmo cardíaco lento ou uma alteração no eletrocardiograma (ECG) chamada “síndrome do intervalo QTc prolongado”.

Deve evitar por completo a luz solar e a exposição solar durante o tratamento. É importante cobrir as áreas da pele expostas ao sol e usar protetor solar com elevado fator de proteção (FPS), uma vez que pode ocorrer um aumento da sensibilidade da pele aos raios solares UV. Estas precauções aplicam-se também às crianças.

Enquanto está a ser tratado com VFEND:

- Informe o seu médico imediatamente
 - caso sofra uma queimadura solar
 - caso desenvolva uma erupção na pele grave ou vesículas (bolhas) na pele
 - caso surja dor nos ossos

Se desenvolver alterações da pele como acima descritas, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista, o qual, após consulta, poderá decidir que é importante que seja observado regularmente. Existe uma pequena probabilidade de desenvolvimento de cancro da pele associada à utilização a longo prazo de VFEND.

Se desenvolver sinais de “insuficiência suprarrenal”, situação na qual as glândulas suprarrenais não produzem quantidades adequadas de determinadas hormonas esteroides, tais como o cortisol, o que pode levar a sintomas como fadiga crónica ou de longa duração, fraqueza muscular, perda de apetite, perda de peso, dor abdominal, fale com o seu médico.

Se desenvolver sinais de “síndrome de Cushing”, uma doença na qual o organismo produz demasiada quantidade da hormona cortisol, o que pode levar a sintomas tais como: aumento de peso, papos de gordura nas costas entre os ombros, um rosto arredondado (face em lua cheia), escurecimento da pele da barriga, coxas, seios e braços, pele fina, facilidade em fazer nódoas negras, nível elevado de açúcar no sangue, crescimento excessivo de pelos no corpo, transpiração excessiva, informe o seu médico.

O seu médico deve monitorizar a função do seu fígado e rim através da realização de análises ao sangue.

Crianças e adolescentes

VFEND não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e VFEND

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Alguns medicamentos, quando tomados ao mesmo tempo que VFEND, podem afetar o modo de funcionamento de VFEND ou VFEND pode afetar o modo de funcionamento desses medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar o seguinte medicamento, uma vez que deve ser evitado, se possível, o tratamento em simultâneo com VFEND:

- Ritonavir (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 100 mg, duas vezes por dia
- Glasdegib (utilizado no tratamento do cancro) – se precisar de utilizar os dois medicamentos, o médico irá monitorizar o seu ritmo cardíaco com frequência

Informe o seu médico se estiver a tomar um dos medicamentos seguintes, uma vez que o tratamento concomitante com VFEND deverá ser evitado e poderá ser necessário um ajuste da dose de voriconazol:

- Rifabutina (utilizado para tratamento da tuberculose). Se já está a ser tratado com rifabutina, as suas análises ao sangue e os efeitos adversos à rifabutina terão de ser monitorizados.
- Fenitoína (utilizado para tratamento da epilepsia). Se já está a ser tratado com fenitoína, a sua concentração sanguínea de fenitoína terá de ser monitorizada durante o tratamento com VFEND e a dose poderá ser ajustada.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, pois podem necessitar de um ajuste de dose ou de serem monitorizados para verificar se os medicamentos e/ou VFEND continuam a ter o efeito desejado:

- Varfarina e outros anticoagulantes (por exemplo, femprocumon, acenocumarol) (utilizados para diminuir a coagulação do sangue)
- Ciclosporina (utilizado em doentes transplantados)
- Tacrolimus (utilizado em doentes transplantados)
- Sulfonilureias (por exemplo, tolbutamida, glipizida e gliburida) (utilizadas para a diabetes)
- Estatinas (por exemplo, atorvastatina, sinvastatina) (utilizadas para diminuir o colesterol)
- Benzodiazepinas (por exemplo, midazolam, triazolam) (utilizadas para a insónia grave e stress)
- Omeprazol (utilizado para o tratamento de úlceras)
- Contracetivos orais (se tomar VFEND enquanto utilizar contracetivos orais, poderá ter efeitos indesejáveis, como náuseas e perturbações menstruais)
- Alcaloides da vinca (por exemplo, vincristina e vinblastina) (utilizados para tratamento do cancro)
- Inibidores da tirosinacina (por exemplo, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (utilizados no tratamento do cancro)
- Tretinoína (utilizado para o tratamento da leucemia)

- Indinavir e outros inibidores da protease do VIH (utilizados para tratamento de infeções pelo VIH)
- Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (por exemplo, efavirenz, delavirdina, nevirapina) (utilizados para tratamento da infeção pelo VIH) (algumas doses de efavirenz NÃO podem ser tomadas ao mesmo tempo que VFEND)
- Metadona (utilizada para tratamento da dependência de heroína)
- Alfentanilo e fentanilo e outros opiáceos de curta ação como o sufentanilo (medicamentos para a dor utilizados em procedimentos cirúrgicos)
- Oxycodona e outros opiáceos de ação prolongada tais como a hidrocodona (utilizada para a dor grave a moderada)
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, ibuprofeno, diclofenac) (utilizados para tratar a dor e a inflamação)
- Fluconazol (utilizado para infeções fúngicas)
- Everolimus (utilizado no tratamento de doentes com cancro do rim avançado e doentes transplantados)
- Letemovir [utilizado para a prevenção da doença por citomegalovírus (CMV) após um transplante de medula óssea]
- Ivacaftor: utilizado para tratar a fibrose cística

Gravidez e amamentação

VFEND não pode ser tomado durante a gravidez, exceto por indicação do seu médico. As mulheres em idade fértil deverão utilizar um método contraceptivo eficaz. Contacte o seu médico imediatamente se ficar grávida enquanto está a tomar VFEND.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

VFEND pode provocar visão turva ou sensação de desconforto à luz. Quando afetado, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas. Contacte o seu médico se tiver tido estas reações.

VFEND contém sacarose

Este medicamento contém 0,54 g de sacarose por ml de suspensão. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar VFEND. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com diabetes mellitus. Pode ser prejudicial para os dentes.

VFEND contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 5 ml de suspensão, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

VFEND contém sal de benzoato/benzoato de sódio

Este medicamento contém 12 mg de sal de benzoato (E211) em cada 5 ml de dose.

3. Como tomar VFEND

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá determinar a sua dose dependendo do seu peso e tipo de infeção que apresenta.

A dose recomendada para adultos (incluindo os doentes idosos) é a seguinte:

	Suspensão oral	
	Doentes com peso igual ou superior a 40 kg	Doentes com peso inferior a 40 kg
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	400 mg (10 ml), de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas	200 mg (5 ml), de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	200 mg (5 ml), duas vezes por dia	100 mg (2,5 ml), duas vezes por dia

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico pode aumentar a dose diária para 300 mg duas vezes por dia.

O médico pode decidir diminuir a dose se tiver cirrose ligeira a moderada.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose recomendada para crianças e adolescentes é a seguinte:

	Suspensão oral	
	Crianças entre os 2 anos e menos de 12 e adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem menos de 50 kg	Adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem 50 kg ou mais e todos os adolescentes com mais de 14 anos
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	O tratamento será iniciado com uma perfusão	400 mg a cada 12 horas durante as primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	9 mg/kg duas vezes por dia (dose máxima diária de 350 mg duas vezes por dia)	200 mg duas vezes por dia

Dependendo da resposta ao tratamento, o seu médico pode aumentar ou diminuir a dose diária.

Tome a sua suspensão pelo menos uma hora antes, ou duas horas após uma refeição.

Se estiver a tomar ou o seu filho estiver a tomar VFEND para a prevenção de infeções fúngicas, o seu médico pode deixar de receitar VFEND caso desenvolvam efeitos indesejáveis relacionados com o tratamento.

A suspensão de VFEND não deve ser misturada com qualquer outro medicamento. A suspensão não deve ser diluída com água ou qualquer outro líquido.

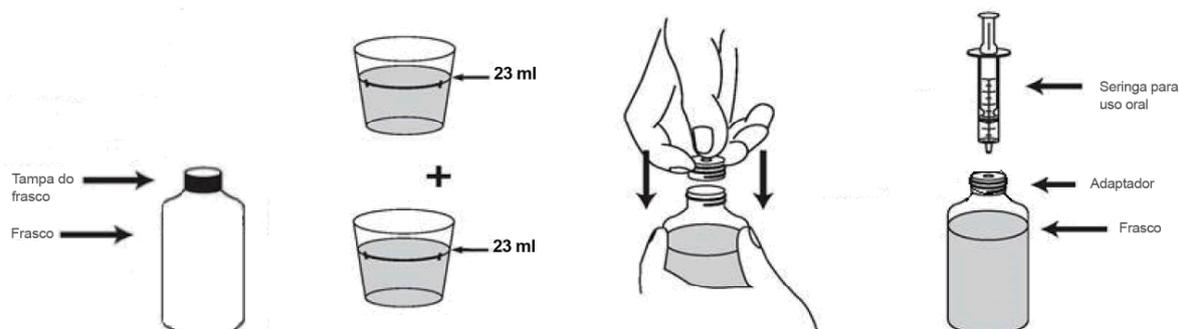
Instruções para reconstituição da suspensão:

Recomenda-se que o seu farmacêutico proceda à reconstituição de VFEND suspensão antes de lhe entregar o medicamento.

VFEND suspensão está reconstituído se estiver sob a forma líquida. Se estiver na forma de pó, é necessário proceder à sua reconstituição, de acordo com as seguintes instruções.

1. Bata no frasco para libertar o pó.
2. Retire a tampa.
3. Adicione 2 copos graduados (copo graduado incluído na embalagem) de água (total de 46 ml) ao frasco. Encha o copo graduado até à marca e adicione a água ao frasco. Deve sempre adicionar um total de 46 ml de água, independentemente da dose que lhe foi prescrita.
4. Coloque a tampa e agite vigorosamente o frasco fechado durante 1 minuto. Após a reconstituição, o volume total da suspensão tem de ser de 75 ml.

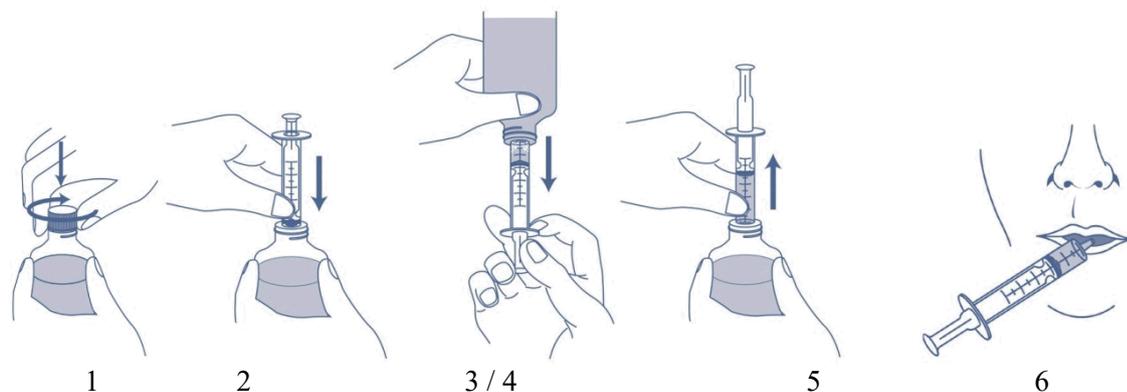
- Retire a tampa. Pressione o adaptador no gargalo do frasco (tal como demonstrado na figura abaixo). O adaptador é fornecido para que possa encher a seringa para uso oral com o medicamento a partir do frasco. Volte a colocar a tampa.
- Escreva a data de validade da suspensão reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão reconstituída é de 14 dias). A suspensão remanescente deve ser rejeitada 14 dias após a reconstituição.



Instruções de utilização:

O seu farmacêutico deve ensiná-lo a medir o medicamento utilizando a seringa para uso oral para doses múltiplas contida na embalagem. Leia as instruções abaixo antes de usar VFEND suspensão.

- Agite o frasco fechado com a suspensão reconstituída durante cerca de 10 segundos antes de cada utilização. Retire a tampa.
- Mantendo o frasco direito, em cima de uma superfície plana, introduza a extremidade da seringa para uso oral no adaptador.
- Vire o frasco ao contrário, mantendo a seringa no seu lugar. Puxe lentamente o êmbolo da seringa para baixo, até à marca da graduação que indica a dose que deve tomar. Para medir a dose com exatidão, o lado superior do anel preto deve ficar alinhado com a marca graduada da seringa.
- Se observar bolhas grandes, empurre lentamente o êmbolo para dentro da seringa. Este gesto empurra o medicamento para dentro do frasco. Repita o ponto 3 novamente.
- Coloque o frasco na vertical, mantendo a seringa no seu lugar. Retire a seringa do frasco.
- Coloque a ponta da seringa na boca. Dirija a extremidade da seringa para o interior da bochecha. Empurre LENTAMENTE o êmbolo da seringa. Não injete o medicamento rapidamente. Quando administrar o medicamento a uma criança, deve sentá-la ou segurá-la bem direita, antes de lhe dar o medicamento.
- Tape o frasco novamente, deixando o adaptador do frasco no seu lugar. Lave a seringa para uso oral, de acordo com as instruções abaixo.



Limpeza e conservação da seringa:

1. A seringa deve ser lavada depois de cada dose. Puxe o êmbolo para fora da seringa e lave ambas as partes em água quente com sabão. Em seguida enxague com água.
2. Seque ambas as partes. Coloque o êmbolo dentro da seringa. Guarde num local limpo, junto do medicamento.

Se tomar mais VFEND do que deveria

Se tomar mais VFEND suspensão do que o prescrito (ou se alguém tomar a sua suspensão) deve procurar aconselhamento médico ou dirigir-se ao hospital mais próximo imediatamente. Leve consigo o seu frasco de VFEND suspensão. Pode experimentar uma intolerância anormal à luz como consequência de ter tomado mais VFEND do que deveria.

Caso se tenha esquecido de tomar VFEND

É importante tomar VFEND suspensão regularmente, à mesma hora todos os dias. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome a próxima dose na altura devida. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar VFEND

Tem sido demonstrado que a toma de todas as doses, nas alturas adequadas, pode aumentar consideravelmente a eficácia do medicamento. Por conseguinte, a menos que o seu médico lhe dê indicações para interromper o tratamento, é importante que continue a tomar VFEND de forma correta, tal como acima descrito.

Continue a tomar VFEND até que o seu médico lhe diga para parar. Não interrompa o tratamento precocemente, já que a infeção pode não estar curada. Os doentes com um sistema imunitário enfraquecido, ou os que apresentem infeções mais graves, podem necessitar de tratamento prolongado de modo a prevenir que a infeção volte a surgir.

Quando o tratamento com VFEND é interrompido pelo seu médico não deverá sentir quaisquer efeitos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrerem efeitos indesejáveis, a maioria será provavelmente de natureza menor e temporária. Contudo, alguns poderão ser graves e requerer cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves – Pare de tomar VFEND e procure um médico imediatamente

- Erupção na pele
- Icterícia; alterações da função do fígado nas análises sanguíneas
- Pancreatite

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais que 1 pessoa em cada 10

- Problemas visuais (alterações na visão incluindo visão turva, alterações de cor visual, intolerância anormal à percepção visual da luz, daltonismo, deficiência da visão, visão em halo, cegueira noturna, visão oscilante, visualização de faíscas, aura visual, acuidade visual diminuída, nitidez visual, perda de parte do habitual campo de visão, manchas nos olhos)

- Febre
- Erupção na pele
- Náuseas, vômitos, diarreia
- Dor de cabeça
- Inchaço das extremidades
- Dor de estômago
- Dificuldade em respirar
- Enzimas hepáticas elevadas

Frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 10

- Inflamação dos seios perinasais, inflamação das gengivas, arrepios, fraqueza
- Anemia
- Número reduzido, inclusive casos graves, de alguns tipos de células sanguíneas vermelhas (por vezes relacionadas com o sistema imunitário) e/ou brancas (por vezes com febre), número reduzido de células denominadas plaquetas que ajudam a coagulação do sangue
- Açúcar no sangue reduzido, potássio no sangue reduzido, sódio no sangue reduzido
- Ansiedade, depressão, confusão, agitação, incapacidade de dormir, alucinações
- Convulsões, tremor ou movimentos musculares descontrolados, formigueiro ou sensações anormais na pele, aumento do tônus muscular, sonolência, tonturas
- Hemorragia no olho
- Problemas no ritmo cardíaco, incluindo batimento cardíaco muito rápido, batimento cardíaco muito lento, desmaios
- Pressão arterial reduzida, inflamação de uma veia (que pode estar associada com a formação de um coágulo sanguíneo)
- Dificuldade aguda em respirar, dor no peito, inchaço do rosto (boca, lábios e em torno dos olhos), acumulação de fluidos nos pulmões
- Obstipação, indigestão, inflamação dos lábios
- Icterícia, inflamação do fígado e lesão do fígado
- Erupções na pele que podem conduzir à formação de bolhas e descamação da pele graves, caracterizadas por uma área plana e vermelha da pele coberta de pequenos papos confluentes, vermelhidão da pele
- Comichão
- Queda de cabelo
- Dor lombar
- Falência renal, sangue na urina, alterações nos testes de função renal

Pouco frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 100

- Sintomas de gripe, irritação e inflamação do trato gastrointestinal, inflamação do trato gastrointestinal, causando diarreia associada aos antibióticos, inflamação dos vasos linfáticos abdominais
- Glândulas linfáticas aumentadas (por vezes doloroso), falência da medula óssea, aumento dos eosinófilos
- Depressão da função da glândula suprarrenal, hipoatividade da glândula tiroideia
- Alterações do funcionamento cerebral, sintomas tipo parkinsonianos, lesão do nervo que pode originar dormência, dor, formigueiro ou sensação de queimadura nas mãos ou nos pés
- Problemas de equilíbrio ou coordenação
- Inchaço cerebral
- Visão dupla, problemas graves nos olhos, incluindo: dor e inflamação dos olhos e pálpebras, movimentos anormais dos olhos, danos do nervo ótico resultando em problemas de visão, inchaço do disco ótico
- Diminuição da sensibilidade ao toque
- Alteração do paladar
- Dificuldades de audição, zumbidos nos ouvidos, vertigens
- Inflamação de certos órgãos internos – pâncreas e duodeno, inchaço e inflamação da língua

- Fígado aumentado, falência do fígado, doença da vesícula biliar, pedra na vesícula
- Inflamação das articulações, inflamação das veias sob a pele (que pode estar associada à formação de um coágulo sanguíneo)
- Inflamação do rim, proteínas na urina, lesão no rim
- Ritmo cardíaco muito rápido ou falhas de batimentos cardíacos, por vezes com impulsos elétricos irregulares
- Anomalias no eletrocardiograma (ECG)
- Aumento do colesterol no sangue, aumento da ureia no sangue
- Reações alérgicas na pele (por vezes graves), incluindo condição na pele fatal causadora de bolhas dolorosas e feridas na pele e nas mucosas, especialmente na boca, inflamação da pele, urticária, queimadura solar ou reação grave da pele após exposição à luz ou ao sol, vermelhidão e irritação da pele, descoloração vermelha ou roxa da pele, que pode ser causada por uma baixa contagem de plaquetas, eczema
- Reação no local da perfusão
- Reação alérgica ou resposta imunitária exagerada

Raros: podem afetar até 1 pessoa em cada 1.000

- Hiperatividade da glândula tiroideia
- Deterioração da função cerebral que consiste numa complicação grave de doença do fígado
- Perda da maior parte das fibras do nervo ótico, opacificação da córnea, movimento involuntário do olho
- Fotossensibilidade bolhosa
- Uma doença em que o sistema imunitário ataca parte do sistema nervoso periférico
- Problemas do ritmo cardíaco ou de condução (por vezes fatais)
- Reação alérgica potencialmente fatal
- Perturbação do sistema da coagulação sanguínea
- Reações alérgicas na pele (por vezes graves), incluindo inchaço rápido (edema) da derme, do tecido subcutâneo, dos tecidos da mucosa e submucosa, zonas da pele espessa, vermelha com escamas acinzentadas que provocam comichão ou dor, irritação da pele e das mucosas, condição na pele potencialmente fatal que causa a separação de grandes porções de epiderme, a camada mais externa da pele, das camadas da pele internas
- Pequenas zonas de pele seca e a escamar, por vezes espessa, com “picos”

Os efeitos indesejáveis com frequência desconhecida são:

- Sardas e pontos pigmentados

Outros efeitos indesejáveis cuja frequência é desconhecida, mas que deve notificar de imediato ao seu médico:

- Cancro da pele
- Inflamação do tecido que envolve os ossos
- Zonas de pele vermelha ou a escamar ou lesões da pele em forma de anel, que podem ser um sintoma de uma doença autoimune denominada lúpus eritematoso cutâneo

O seu médico deve monitorizar a sua função do fígado e rins através da realização de análises ao sangue, uma vez que foi demonstrado que VFEND afeta o fígado e o rim. Informe o seu médico se tiver dor de estômago, ou se as suas fezes tiverem uma consistência diferente.

Têm sido comunicados casos de cancro da pele em doentes tratados com VFEND por longos períodos de tempo.

As queimaduras solares ou reações graves da pele após a exposição à luz e ao sol foram observadas mais frequentemente em crianças. Se desenvolver, ou o seu filho desenvolver, problemas de pele, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista, que, após uma consulta, poderá decidir se é

importante ser observado regularmente. Foram também observadas enzimas hepáticas elevadas mais frequentemente na população pediátrica.

Se algum destes efeitos indesejáveis persistir ou for incómodo, informe o seu médico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar VFEND

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Pó para suspensão oral: conservar a 2 °C – 8 °C (no frigorífico) antes da reconstituição.

Para a suspensão reconstituída:

Não conservar acima de 30 °C.

Não refrigerar ou congelar.

Conservar no recipiente de origem.

Manter o recipiente bem fechado.

A suspensão remanescente deve ser rejeitada 14 dias após a reconstituição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de VFEND

- A substância ativa é o voriconazol. Cada frasco contém 45 g de pó, originando 70 ml de suspensão quando reconstituídos com água, tal como recomendado. Um ml da suspensão reconstituída contém 40 mg de voriconazol (ver secção 3 “Como tomar VFEND”).
- Os outros excipientes são sacarose, sílica coloidal, dióxido de titânio, goma xantana, citrato de sódio, benzoato de sódio, ácido cítrico, aroma natural de laranja [ver secção 2, VFEND 40 mg/ml pó para suspensão oral contém sal de benzoato (benzoato de sódio) e sódio].

Qual o aspeto de VFEND e conteúdo da embalagem

VFEND apresenta-se como um pó branco a esbranquiçado para suspensão oral, produzindo após reconstituição com água uma suspensão branca a esbranquiçada com sabor a laranja.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Bélgica.

Fabricante

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, França.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para voriconazol, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Considerando os dados disponíveis com base em notificações espontâneas, incluindo casos com uma relação temporal estreita e a atual informação do medicamento sobre CEC, o Relator do PRAC considera que uma relação causal entre o voriconazol e CEC cutâneo ou doença de Bowen é, pelo menos, uma possibilidade razoável. De modo a aumentar o conhecimento sobre os riscos do voriconazol, deve ser incluído texto adicional sobre a doença de Bowen nas secções 4.4 e 4.8 do RCM para reforçar o nível de consciencialização dos médicos.

Durante o atual intervalo de tempo de notificação, verificaram-se 28 casos que se traduziram em 28 acontecimentos graves que correspondiam aos critérios de pesquisa para CEC e a 0,5% dos casos totais de notificações pós-comercialização comparativamente a 20 casos (1,0%) no intervalo de tempo de notificação anterior. Destes 28 casos de CEC, 4 casos eram de doença de Bowen.

Com base nos 4 casos adicionais de doença de Bowen notificados durante este intervalo (26 cumulativamente), os Titulares de AIM devem corrigir/especificar mais aprofundadamente a atual informação do medicamento sobre CEC no seguimento das notificações pós-comercialização de doença de Bowen. Cumulativamente, foram identificadas 26 notificações de doença de Bowen, a qual é uma variante clínico-patológica distinta do CEC *in situ*. Considerando que a doença de Bowen e o CEC invasivo representam diferentes etapas dentro do *continuum* da doença de neoplasia escamosa, mas também que a incidência de doença de Bowen é semelhante à de CEC na população em geral, estes casos poderão sugerir a existência de uma subnotificação destas reações. Foi detetada uma desproporcionalidade para o termo preferido (TP) “doença de Bowen” no EVDAS, *Reporting Odds Ratio* (ROR) (-) = 32,35 cumulativamente.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao voriconazol, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) voriconazol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.