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 espetro 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 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 a <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 com idades dos 2 a <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 dos 2 a <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.

A coadministração de voriconazol é contraindicada com medicamentos que são altamente dependentes do CYP3A4 para o metabolismo, e para o qual as concentrações plasmáticaselevadas estão associadas a reações graves e/ou com risco de vida (ver secção 4.5):

- Terfenadina, Astemizol
- Cisaprida
- Pimozida, Lurasidona
- Quinidina
- Ivabradina
- Alcaloides da cravagem de centeio (p. ex., ergotamina, dihidroergotamina)
- Sirolímus
- Naloxegol
- Tolvaptano
- Finerenona
- Venetoclax: Contraindicada a coadministração no início e durante a fase de titulação da dose de venetoclax.

É contraindicada a coadministração de voriconazol com medicamentos que induzem o CYP3A4 e que reduzem significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol:

- Coadministração com rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de longa duração de ação, por ex., fenobarbital e hipericão (ver secção 4.5).

- Efavirenz:
  É contraindicada a coadministração de doses padrão de voriconazol com doses de efavirenz de 400 mg uma vez por dia ou superiores (ver secção 4.5). Para informação sobre a coadministração de voriconazol e doses inferiores de efavirenz ver secção 4.4.

- Ritonavir:
  É contraindicada a coadministração com doses elevadas de ritonavir (400 mg ou doses superiores, duas vezes por dia) (ver secção 4.5) Para informação sobre coadministração com doses inferiores de ritonavir ver secção 4.4.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade
A prescrição de VFEND a doentes com hipersensibilidade a outros azois 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 cardiotóxica, 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 mseg (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 pseudoporfíria. Existe um potencial risco aumentado de reações/toxicidade cutânea com a utilização concomitante de agentes fotossensíveis (por ex., metotrexato, etc.). 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 azois, incluindo voriconazol. Tem sido notificada insuficiência suprarrenal em doentes a receber azois, com ou sem corticosteroides concomitantes. Em doentes a receber azois sem corticosteroides, a insuficiência suprarrenal está relacionada com a inibição direta da esteroidogénese pelos azois. 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 (ver secção 4.8).

Tem sido notificada periostite não-infeciosa 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 (ver secção 4.8).

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 amílase ou lípase 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 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).

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 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 oxicodona 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

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, 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"), ordenadas por classe terapêutica. A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético baseia-se no rácio médio geométrico do intervalo de confiança de 90%, sendo dentro (↔), abaixo (↓) ou acima (↑) do intervalo de 80-125%. O asterisco (*) indica uma interação de dois sentidos. AUC_{τ}, AUC_{t} e $AUC_{0-\infty}$ 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.

Medicamento	**Interação alterações da média geométrica (%)**	**Recomendações relativamente à coadministração**
Antiácidos		
Cimetidina (400 mg BID) *[inibidor não específico da CYP450 e aumenta o pH gástrico]*	Voriconazol C_{max} ↑ 18% Voriconazol AUCτ ↑ 23%	Sem ajuste de dose
Omeprazol (40 mg QD)* *[inibidor da CYP2C19; substrato da CYP2C19 e CYP3A4]*	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUCτ ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol AUCτ ↑ 41% Outros inibidores da bomba de protões que são substratos da CYP2C19 podem igualmente ser inibidos pelo voriconazol e isso pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas desses medicamentos.	Não se recomenda o ajuste de dose do voriconazol. Ao iniciar voriconazol em doentes que já tomam doses de omeprazol iguais ou superiores a 40 mg, recomenda-se que a dose de omeprazol seja reduzida para metade.
Ranitidina (150 mg BID) *[aumenta o pH gástrico]*	Voriconazol C_{max} e AUCτ ↔	Sem ajuste de dose
Antiarrítmicos		
Digoxina (0,25 mg QD) *[substrato da gp-P]*	Digoxina C_{max} ↔ Digoxina AUCτ ↔	Sem ajuste de dose
Quinidina *[substrato da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, concentrações plasmáticas aumentadas de quinidina podem causar prolongamento do QTc e raras ocorrências de *torsades de pointes*.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)

Antibacterianos		
Flucloxacilina *[indutor da CYP450]*	Foram reportadas concentrações plasmáticas de voriconazol significativamente diminuídas.	Se a administração concomitante de voriconazol com flucloxacilina não puder ser evitada, monitorizar quanto à potencial perda de eficiência do voriconazol (p. ex., através de monitorização terapêutica de fármacos); poderá ser necessário o aumento da dose de voriconazol.
Antibióticos macrólidos Azitromicina (500 mg QD) Eritromicina (1 g BID) *[inibidor da CYP3A4]*	 Voriconazol C_{max} e AUCτ ↔ Voriconazol C_{max} e AUCτ ↔ O efeito do voriconazol na eritromicina ou na azitromicina é desconhecido.	Sem ajuste de dose
Rifabutina *[indutor potente da CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministrados com 350 mg de voriconazol BID)* 300 mg QD (coadministrados com 400 mg de voriconazol BID)*	 Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUCτ ↓ 78% Comparado com 200 mg de voriconazol BID, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUCτ ↓ 32% Rifabutina C_{max} ↑ 195% Rifabutina AUCτ ↑ 331% Comparado com 200 mg de voriconazol BID, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUCτ ↑ 87%	A utilização concomitante de voriconazol e rifabutina deve ser evitada, exceto se o benefício ultrapassar o risco. A dose de manutenção de voriconazol pode ser aumentada para 5 mg/kg intravenosamente BID ou de 200 mg para 350 mg oralmente BID (100 mg a 200 mg oralmente BID em doentes com menos de 40 kg) (ver secção 4.2). Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos hemogramas completos e das reações adversas à rifabutina (p. ex., uveíte) quando a rifabutina é coadministrada com voriconazol.
Rifampicina (600 mg QD) *[indutor potente da CYP450]*	Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUCτ ↓ 96%	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Agentes anticancerígenos		
Glasdegib *[substrato da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e aumente o risco de prolongamento do QTc.	Se a utilização concomitante não puder ser evitada, recomenda-se a monitorização frequente através de ECG (ver secção 4.4).
Tretinoína *[substrato da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, o voriconazol pode 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.

Inibidores das tirosinacinases (incluindo, entre outros: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) *[substratos da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, o voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de inibidores das tirosinacinases metabolizados pela CYP3A4.	Se a utilização concomitante não puder ser evitada, recomenda-se a redução da dose do inibidor das tirosinacinases e uma monitorização clínica apertada (ver secção 4.4).
Venetoclax *[substrato da CYP3A]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de venetoclax.	A utilização concomitante de voriconazol é **contraindicada** durante o início e durante a fase de titulação da dose de venetoclax (ver secção 4.3). A redução da dose de venetoclax é necessária, conforme as instruções da informação de prescrição de venetoclax durante a toma diária no estado estacionário; recomenda-se uma monitorização apertada quanto a sinais de toxicidade.
Alcaloides da Vinca (incluindo, entre outros: vincristina e vinblastina) *[substratos da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas dos alcaloides da Vinca e resulte em neurotoxicidade.	Deve ser considerada a redução da dose dos alcaloides da Vinca.
Anticoagulantes		
Varfarina (dose única de 30 mg, coadministrada com 300 mg de voriconazol BID) *[substrato da CYP2C9]* Outros cumarínicos orais (incluindo, entre outros: fenprocoumon, acenocumarol) *[substratos da CYP2C9 e CYP3A4]*	O aumento máximo do tempo de protrombina foi de cerca de 2 vezes. Embora não tenha sido estudado, o voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas dos cumarínicos, o que pode causar um aumento do tempo de protrombina.	Recomenda-se a monitorização apertada do tempo de protrombina ou de outras análises de anticoagulação adequadas e a dose dos anticoagulantes deve ser ajustada em conformidade.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina e barbitúricos de longa duração de ação (incluindo, entre outros: fenobarbital, mefobarbital) *[indutores potentes da CYP450]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que a carbamazepina e barbitúricos de longa duração de ação diminuam significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)

Fenitoína *[substrato da CYP2C9 e indutor potente da CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministrados com 400 mg de voriconazol BID)*	 Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUCτ ↓ 69% Fenitoína C_{max} ↑ 67% Fenitoína AUCτ ↑ 81% Comparado com 200 mg de voriconazol BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol AUCτ ↑ 39%	A utilização concomitante de voriconazol e fenitoína deve ser evitada, exceto se o benefício ultrapassar o risco. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis plasmáticos da fenitoína. A fenitoína pode ser coadministrada com voriconazol, se a dose de manutenção de voriconazol for aumentada para 5 mg/kg IV BID ou de 200 mg para 400 mg oral BID (100 mg para 200 mg oral BID em doentes com menos de 40 kg) (ver secção 4.2).
Antidiabéticos		
Sulfonilureias (incluindo, entre outros: tolbutamida, glipizida, gliburida) *[substratos da CYP2C9]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas das sulfonilureias e cause hipoglicemia.	Recomenda-se a monitorização cuidadosa da glicemia. Deve ser considerada a redução da dose das sulfonilureias.
Antifúngicos		
Fluconazol (200 mg QD) *[inibidor da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]*	Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol AUCτ ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUCτ ND	A dose reduzida e/ou a frequência de voriconazol e fluconazol com capacidade para eliminar este efeito não foram estabelecidas. Recomenda-se a monitorização de reações adversas associadas ao voriconazol, se este for utilizado sequencialmente após o fluconazol.
Anti-histamínicos		
Astemizol *[substrato da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol podem levar a prolongamento do QTc e a ocorrências raras de *torsades de pointes*.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Terfenadina *[substrato da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, concentrações plasmáticas aumentadas de terfenadina podem levar a prolongamento do QTc e a ocorrências raras de *torsades de pointes*.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Agentes anti-VIH		
Indinavir (800 mg TID) *[inibidor e substrato da CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUCτ ↔	Sem ajuste de dose

Ritonavir (inibidor da protease) *[indutor potente da CYP450; inibidor e substrato da CYP3A4]* Dose elevada (400 mg BID) Dose baixa (100 mg BID)*	 Ritonavir C_{max} e AUCτ ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUCτ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUCτ ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUCτ ↓ 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, exceto se uma avaliação do benefício/risco para o doente justificar a utilização do voriconazol.
Outros inibidores da protease do VIH (incluindo, entre outros: saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* *[substratos e inibidores da CYP3A4]*	Não estudado clinicamente. Estudos *in vitro* revelaram que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease do VIH e que o metabolismo do voriconazol também pode ser inibido por inibidores da protease do VIH.	Monitorizar cuidadosamente quanto a qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou falta de eficácia, podendo ser necessário um ajuste posológico.
Efavirenz (um análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa, [NNITR]) *[indutor da CYP450; inibidor e substrato da CYP3A4]* Efavirenz 400 mg QD, coadministrado com voriconazol 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, coadministrado com voriconazol 400 mg BID*	 Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazol C_{max} ↓ 61% Voriconazol AUCτ ↓ 77% Comparado com 600 mg de efavirenz QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% Comparado com 200 mg de voriconazol BID, Voriconazol C_{max} ↑ 23% Voriconazol AUCτ ↓ 7%	 A utilização de doses padrão de voriconazol com doses de efavirenz de 400 mg QD ou superiores é **contraindicada** (ver secção 4.3). O voriconazol pode ser coadministrado com efavirenz, se a dose de manutenção de voriconazol for aumentada para 400 mg BID e a dose de efavirenz for diminuída para 300 mg QD. Quando o tratamento com voriconazol é parado, a dose inicial de efavirenz deve ser restaurada (ver secções 4.2 e 4.4).

Outros análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNITR) (incluindo, entre outros: delavirdina, nevirapina)* *[substratos da CYP3A4, inibidores ou indutores da CYP450]*	Não estudado clinicamente. Estudos *in vitro* revelaram que o metabolismo do voriconazol pode ser inibido pelos NNITR e o voriconazol pode inibir o metabolismo dos NNITR. Os achados do efeito do efavirenz no voriconazol sugerem que o metabolismo do voriconazol pode ser induzido por um NNITR.	Monitorizar cuidadosamente quanto a qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou falta de eficácia, podendo ser necessário um ajuste posológico.
Antipsicóticos		
Lurasidona *[substrato da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas da lurasidona.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Pimozida *[substrato da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, concentrações plasmáticas aumentadas de pimozida podem levar a prolongamento do QTc e a ocorrências raras de *torsades de pointes*.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Antivirais		
Letermovir *[indutor da CYP2C9 e CYP2C19]*	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 a perda de eficiência do voriconazol.
Benzodiazepinas		
[substratos da CYP3A4] Midazolam (dose única de 0,05 mg/kg IV) Midazolam (dose única de 7,5 mg oral) Outras benzodiazepinas (incluindo, entre outros: 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 Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de outras benzodiazepinas que são metabolizadas pela CYP3A4 e isso leva a um efeito sedativo prolongado.	Deve ser considerada a redução da dose de benzodiazepinas.
Agentes cardiovasculares		
Ivabradina *[substratos da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, concentrações plasmáticas aumentadas de ivabradina podem levar a prolongamento do QTc e a ocorrências raras de *torsades de pointes*.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Potenciadores do regulador da condutância transmembranar da fibrose quística		

Ivacaftor *[substrato da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de ivacaftor com risco de aumento das reações adversas.	Recomenda-se a redução da dose de ivacaftor.
Derivados dos alcaloides da cravagem do centeio		
Alcaloides da cravagem do centeio (incluindo, entre outros: ergotamina e di-hidroergotamina) *[substratos da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas dos alcaloides da cravagem do centeio e resulte em ergotismo.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Agentes da motilidade GI		
Cisaprida *[substrato da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida podem levar a prolongamento do QTc e a ocorrências raras de *torsades de pointes*.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Medicamentos à base de plantas		
Hipericão *[indutor da CYP450; indutor da gp-P]* 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)

Imunossupressores		
[substratos da CYP3A4] Ciclosporina (em recetores estáveis de transplante renal a receber terapêutica crónica com ciclosporina)	Ciclosporina C_{max} ↑ 13% Ciclosporina AUCτ ↑ 70%	Quando se inicia o voriconazol em doentes já a fazer tratamento com ciclosporina, recomenda-se que a dose de ciclosporina seja reduzida para metade e o respetivo nível monitorizado cuidadosamente. Níveis aumentados de ciclosporina foram associados a nefrotoxicidade. Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de ciclosporina têm de ser monitorizados cuidadosamente e a dose aumentada, conforme necessário.
Everolímus *[também substrato da gp-P]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de everolímus.	A coadministração de voriconazol e everolímus não é recomendada, porque é expectável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações de everolímus (ver secção 4.4).
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).
Tacrolímus (dose única 0,1 mg/kg)	Tacrolímus C_{max} ↑ 117% Tacrolímus AUC_t ↑ 221%	Quando se inicia o voriconazol em doentes já a fazer tratamento com tacrolímus, recomenda-se que a dose de tacrolímus seja reduzida para um terço da dose original e o respetivo nível monitorizado cuidadosamente. Níveis aumentados de tacrolímus foram associados a nefrotoxicidade. Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de tacrolímus têm de ser monitorizados cuidadosamente e a dose aumentada, conforme necessário.
Ácido micofenólico (dose única de 1 g) *[substrato da UDP-glucuronil transferase]*	Ácido micofenólico C_{max} ↔ Ácido micofenólico AUC_t ↔	Sem ajuste de dose
Antidislipidémicos/inibidores da HMG-CoA redutase		

Estatinas (p. ex., lovastatina) *[substratos da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas das estatinas que são metabolizadas pela CYP3A4 e pode levar a rabdomiólise.	Se a administração concomitante de voriconazol com estatinas que são metabolizadas pela CYP3A4 não puder ser evitada, deve ser considerada a redução da dose da estatina.
Antagonistas seletivos não esteroides dos recetores mineralocorticoides (RM)		
Finerenona *[substrato da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas da finerenona.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)		
[substratos da CYP2C9] 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 quanto a reações adversas e toxicidade relacionadas com os AINE. Poderá ser necessário reduzir a dose de AINE.
Opioides		
Opiáceos de longa duração de ação *[substratos da CYP3A4]* 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 de outros opiáceos de longa duração de ação metabolizados pela CYP3A4 (p. ex., hidrocodona). Poderá ser necessária uma monitorização frequente quanto a reações adversas associadas aos opiáceos.
Metadona (32-100 mg QD) *[substrato da CYP3A4]*	R-metadona (ativo) C_{max} ↑ 31% R-metadona (ativo) AUCτ ↑ 47% S-metadona C_{max} ↑ 65% S-metadona AUCτ ↑ 103%	Recomenda-se a monitorização frequente quanto a reações adversas e toxicidade relacionadas com a metadona, incluindo prolongamento do QTc. Poderá ser necessário reduzir a dose de metadona.
Opiáceos de curta duração de ação *[substratos da CYP3A4]* Alfentanilo (dose única de 20 µg/kg, com naloxona concomitante) Fentanilo (dose única de 5 µg/kg)	 Num estudo independente publicado, Alfentanilo $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 vezes Num estudo independente publicado, Fentanilo $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 vezes	Deve ser considerada a redução da dose de alfentanilo, fentanilo e de outros opiáceos de curta duração de ação com estrutura semelhante à do alfentanilo e metabolizados pela CYP3A4 (p. ex., sufentanilo). Recomenda-se uma monitorização prolongada e frequente quanto a depressão respiratória e outras reações adversas associadas ao opiáceos.
Antagonistas dos recetores opioides		
Naloxegol *[substrato da CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de naloxegol.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Contracetivos orais		

Contracetivos orais* *[substrato da CYP3A4; inibidor da CYP2C19]* Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C_{max} ↑ 36% Etinilestradiol AUCτ ↑ 61% Noretisterona C_{max} ↑ 15% Noretisterona AUCτ ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol AUCτ ↑ 46%	Recomenda-se a monitorização quanto a reações adversas relacionadas com os contracetivos orais, para além das do voriconazol.
Esteroides		
Corticosteroides Prednisolona (dose única de 60 mg) *[substrato CYP3A4]*	 Prednisolona C_{max} ↑ 11% Prednisolona $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	 Sem ajuste de dose Os doentes a fazer tratamento de longa duração com voriconazol e corticosteroides (incluindo corticosteroides inalados, p. ex., budesonida e corticosteroides intranasais) devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a disfunção do córtex suprarrenal, tanto durante o tratamento como quando o voriconazol é descontinuado (ver secção 4.4).
Antagonistas dos recetores da vasopressina		
Tolvaptano *[substrato da CYP3A]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de tolvaptano.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)

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 contracetivo 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, vómitos, 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 (≥1/10); Frequentes (≥1/100, <1/10); Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100); Raros (≥1/10 000, <1/1000); 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 ≥1/1000, <1/100**	**Raros ≥1/10 000, <1/1000**	**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 *in situ* ou doença de Bowen)*,**			

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1000, <1/100	Raros ≥1/10 000, <1/1000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
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, hipotiroidismo	hipertiroidismo	
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 oculogírica, diplopia, esclerite, blefarite	atrofia ótica, opacidade da córnea	
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	*torsades de pointes*, bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio do tronco, ritmo nodal	
Vasculopatias		hipotensão, flebite	tromboflebite, linfangite		
Doenças respiratórias,	dificuldade respiratória[9]	síndrome de dificuldade			

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1000, <1/100	Raros ≥1/10 000, <1/1000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
torácicas e do mediastino		respiratória aguda, edema pulmonar			
Doenças gastrointestinais	diarreia, vómito, 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, colelitíase		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea	dermatite exfoliativa, alopecia, erupção maculopapulosa, prurido, eritema, fototoxicidade**	síndrome de Stevens-Johnson[8], púrpura, urticária, dermatite alérgica, erupção papulosa, erupção maculosa, eczema	necrólise epidérmica tóxica[8], síndrome induzida por fármacos com eosinofilia com sintomas sistémicos (DRESS)[8], angiedema, queratose actínica*, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoríase, erupção medicamentosa	lúpus eritematoso cutâneo*, efélides*, lentigos*
Afeções musculosqueléticas 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 complementar		creatininemia aumentada	ureia no sangue aumentada,		

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1000, <1/100	Raros ≥1/10 000, <1/1000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
es de diagnóstico			colesterolemia aumentada		

*Reações adversas identificadas no período de pós-comercialização
**Categoria de frequência baseada num estudo observacional que utilizou dados do mundo real de fontes de dados secundárias na Suécia.
[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 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 as 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 de:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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 espetro 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 patogénicos 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 infeções 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 infeções por *T. beigelii.*

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

Espécies de Candida e Aspergillus	Concentração Inibitória Mínima (CIM) breakpoint (mg/l)	
	≤S (Sensível)	>R (Resistente)
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 sobrevida 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.

Tempo	***Voriconazol*** **(N=248)**	***Anfotericina B → fluconazol*** **(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 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 sobrevida 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 intraconazol 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**
Completou 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 p 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 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%**
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% 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%**
Superinfeção 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% e obtidos após o ajuste para aleatorização

<u>Profilaxia secundária de IFI – Eficácia em recetores de HSCT com IFI prévia comprovada ou provável</u>
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.

Ensaios clínicos 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 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 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 consequente mortalidade materna e redução da sobrevida 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

<u>Núcleo do comprimido</u>
Lactose mono-hidratada
Amido pré-gelificado
Croscarmelose sódica
Povidona
Estearato de magnésio

<u>Revestimento por película</u>
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

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/1/02/212/001-009
EU/1/02/212/028-036

VFEND 200 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/02/212/013-021
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

06/2025