

1. NOME DO MEDICAMENTO

VFEND 40 mg/ml pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Cada frasco contém 3 g de voriconazol.

Excipiente com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Tratamento da aspergilose invasiva.

Tratamento da candidemia em doentes não neutropénicos.

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

Tratamento

Adultos

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

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

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

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

Duração do tratamento

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

Ajuste de dose (Adultos)

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

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

Consultar as informações abaixo para o caso de utilização profilática.

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

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

O regime posológico recomendado é o seguinte:

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

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

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

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

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

O voriconazol deve ser utilizado como nos adultos.

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

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

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

Profilaxia em adultos e crianças

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

Dose

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

Duração da profilaxia

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

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

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

Ajuste de dose

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

Ajustes de dose em caso de coadministração

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

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

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

Idosos

Não é necessário ajuste posológico no doente idoso (ver secção 5.2).

Compromisso renal

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

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

Compromisso hepático

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

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

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

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

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

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

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

É contraindicada a coadministração de doses padrão de voriconazol com doses de efavirenz de 400 mg

uma vez por dia ou superiores uma vez que o efavirenz diminui significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol em indivíduos saudáveis. O voriconazol também aumenta significativamente as concentrações plasmáticas do efavirenz (ver secção 4.5, para dosagens inferiores ver secção 4.4).

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

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

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

Administração concomitante com hipericão (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

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

Cardiovasculares

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

- Prolongamento do intervalo QTc congénito ou adquirido.
 - Cardiomiopatia, especialmente quando existe falência cardíaca.
 - Bradicardia sinusal.
 - Existência de arritmias sintomáticas.
 - Medicação concomitante que prolongue o intervalo QTc.
- As alterações eletrolíticas, tais como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia devem ser monitorizadas e corrigidas, se necessário, antes do início da terapêutica com voriconazol e durante o período de tratamento (ver secção 4.2). Foi realizado um estudo com voluntários saudáveis em que foi avaliado o efeito no intervalo QTc do tratamento com voriconazol, em dose única, com uma dose diária 4 vezes superior à dose recomendada. Em nenhum indivíduo se excedeu o limite potencialmente relevante, do ponto de vista clínico, de 500 msec (ver secção 5.1).

Toxicidade hepática

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

Monitorização da função hepática

Os doentes em tratamento com VFEND devem ser cuidadosamente monitorizados para a toxicidade hepática. O controlo clínico deve incluir a avaliação laboratorial da função hepática (mais especificamente da AST e da ALT) no início do tratamento com VFEND e, no mínimo, semanalmente durante o primeiro mês de tratamento. A duração do tratamento deve ser o mais curta possível; no

entanto, se a avaliação benefício/risco determinar a continuação do mesmo (ver secção 4.2), a frequência da monitorização pode ser reduzida a mensal caso não ocorram alterações nos testes de função hepática.

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

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

Reações adversas dermatológicas graves

- Fototoxicidade

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

- Carcinoma espinocelular (CEC)

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

- Reações cutâneas exfoliativas

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

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 relacionado com o tratamento de longa duração com VFEND.

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

Reações adversas visuais

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

Reações adversas renais

Foi observada falência renal aguda em doentes em estado grave submetidos a terapêutica com VFEND. É provável que os doentes em tratamento com voriconazol estejam a ser tratados

concomitantemente com medicamentos nefrotóxicos e apresentem condições simultâneas que possam conduzir à diminuição da função renal (ver secção 4.8).

Monitorização da função renal

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

Monitorização da função pancreática

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

População pediátrica

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

- Reações adversas dermatológicas graves (incluindo CEC)

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

Profilaxia

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

Fenitoína (substrato do CYP2C9 e potente indutor do CYP450)

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

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

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

Rifabutina (potente indutor do CYP450)

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

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

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

Everolimus (substrato do CYP3A4, substrato P-gp)

Não se recomenda a coadministração de voriconazol com everolimus uma vez que é expectável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações de everolimus. Atualmente não existem

dados suficientes para permitir recomendações de dose nesta situação (ver secção 4.5).

Metadona (substrato do CYP3A4)

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

Opiáceos de curta ação (substratos do CYP3A4)

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

Opiáceos de ação prolongada (substratos do CYP3A4)

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

Fluconazol (inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4)

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

A suspensão oral de VFEND contém sacarose e não deve ser administrada a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, deficiência em sucrase-isomaltase ou deficiência de absorção de glucose-galactose.

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.

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) (ver abaixo e ver secção 4.3).

Tabela de interações

As interações entre o voriconazol e outros medicamentos estão listadas na tabela abaixo (uma vez por dia como “OD”, duas vezes por dia como “BID”, três vezes por dia como “TID” e não

determinado como “ND”). A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético baseia-se no rácio médio geométrico do intervalo de confiança de 90%, sendo dentro (\leftrightarrow), abaixo (\downarrow) ou acima (\uparrow) do intervalo de 80-125%. O asterisco (*) indica uma interação de dois sentidos. AUC_{τ} , AUC_t and $AUC_{0-\infty}$ representam a área sob a curva num intervalo de dose, a área sob a curva desde o tempo zero ao tempo com medições detetáveis e a área sob a curva desde o tempo zero até ao infinito, respetivamente.

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

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

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

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Everolímus <i>[substrato do CYP3A4, substrato P-gp]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações de everolímus.	Não se recomenda a coadministração de voriconazol com everolímus uma vez é expectável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações de everolímus (ver secção 4.4).
Fluconazol (200 mg OD) <i>[inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]</i>	Voriconazol C_{max} ↑57% Voriconazol AUC_{τ} ↑79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUC_{τ} ND	Não foi estabelecida a redução e/ou a frequência da dose de voriconazol e fluconazol que poderia eliminar este efeito. Recomenda-se a monitorização das reações adversas associadas ao voriconazol, caso o mesmo seja usado sequencialmente após o fluconazol.
Fenitoína <i>[substrato do CYP2C9 e potente indutor do CYP450]</i> 300 mg OD 300 mg OD (coadministração de 400 mg BID com voriconazol)*	Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoína C_{max} ↑67% Fenitoína AUC_{τ} ↑81% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↑34% Voriconazol AUC_{τ} ↑39%	O uso concomitante de voriconazol e fenitoína deve ser evitado, a menos que o benefício supere o risco. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis plasmáticos da fenitoína. A fenitoína pode ser coadministrada com voriconazol se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 5 mg/kg BID por via intravenosa ou de 200 mg para 400 mg BID por via oral (100 mg para 200 mg BID por via oral em doentes com peso inferior a 40 kg) (ver secção 4.2)
Letermovir <i>[indutor do CYP2C9 e CYP2C19]</i>	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Se a administração concomitante de voriconazol com letermovir não puder ser evitada, monitorizar quanto à perda de eficiência do voriconazol.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Anticoagulantes</p> <p>Varfarina (dose única de 30 mg, coadministrada com 300 mg BID de voriconazol) <i>[substrato do CYP2C9]</i></p> <p>Outros cumarínicos orais (ex. femprocumom, acenocumarol) <i>[substratos do CYP2C9, CYP3A4]</i></p>	<p>O aumento máximo do tempo de protrombina foi de, aproximadamente, 2 vezes.</p> <p>Apesar de não ter sido estudado, o voriconazol pode aumentar a concentração plasmática dos anticoagulantes cumarínicos que pode aumentar o tempo de protrombina.</p>	<p>Recomenda-se a monitorização cuidadosa do tempo de protrombina ou outros testes adequados de anticoagulação, e a dose dos anticoagulantes deve ser ajustada em conformidade.</p>
<p>Benzodiazepinas (ex. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[substratos do CYP3A4]</i></p>	<p>Apesar de não ter sido estudado clinicamente, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas das benzodiazepinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e leve a um prolongamento do efeito sedativo.</p>	<p>Deve ser considerada a redução da dose das benzodiazepinas.</p>
<p>Tolvaptano <i>[substrato do CYP3A]</i></p>	<p>Apesar de não ter sido estudado clinicamente, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas do tolvaptano.</p>	<p>Se a administração concomitante de voriconazol com tolvaptano não puder ser evitada, recomenda-se a redução da dose de tolvaptano.</p>

Medicamento [<i>Mecanismo de interação</i>]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Imunossuppressores [<i>substratos do CYP3A4</i>]</p> <p>Sirolímus (dose única de 2 mg)</p> <p>Ciclosporina (em indivíduos transplantados renais estáveis em terapia crónica com ciclosporina)</p> <p>Tacrolímus (dose única de 0,1 mg/kg)</p>	<p>Num estudo independente publicado, Sirolímus C_{max} ↑6,6 vezes Sirolímus $AUC_{0-\infty}$ ↑11 vezes</p> <p>Ciclosporina C_{max} ↑13% Ciclosporina AUC_t ↑70%</p> <p>Tacrolímus C_{max} ↑117% Tacrolímus AUC_t ↑221%</p>	<p>A coadministração de voriconazol e sirolímus é contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>Quando se inicia o voriconazol em doentes sob terapêutica com ciclosporina, recomenda-se a redução da dose da ciclosporina para metade e a monitorização cuidadosa dos seus níveis. Níveis de ciclosporina aumentados foram associados a nefrotoxicidade. <u>Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de ciclosporina devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose aumentada, se necessário.</u></p> <p>Quando se inicia o tratamento com voriconazol em doentes sob terapêutica com tacrolímus, recomenda-se a redução da dose de tacrolímus para um terço da dose inicial e a monitorização cuidadosa dos seus níveis. Níveis de tacrolímus aumentados foram associados a nefrotoxicidade. <u>Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de tacrolímus devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose aumentada, se necessário.</u></p>
<p>Opiáceos de ação prolongada [<i>substratos do CYP3A4</i>]</p> <p>Oxicodona (dose única de 10 mg)</p>	<p>Num estudo independente publicado, Oxicodona C_{max} ↑1,7 vezes Oxicodona $AUC_{0-\infty}$ ↑3,6 vezes</p>	<p>Deve ser considerada a redução da dose de oxicodona e outros opiáceos de ação prolongada metabolizados pelo CYP3A4 (ex. hidrocodona). Pode ser necessária uma monitorização frequente das reações adversas associadas aos opiáceos.</p>

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

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Opiáceos de curta ação <i>[substratos do CYP3A4]</i></p> <p>Alfentanilo (dose única de 20 µg/kg, com naloxona concomitante)</p> <p>Fentanilo (dose única de 5 µg/kg)</p>	<p>Num estudo independente publicado, Alfentanilo AUC_{0-∞} ↑6 vezes</p> <p>Num estudo independente publicado, Fentanilo AUC_{0-∞} ↑1,34 vezes</p>	<p>Deve considerar-se a redução na dose de alfentanilo, fentanilo e outros opiáceos de curta ação com estrutura semelhante à do alfentanilo e metabolizados pelo CYP3A4 (ex. sufentanilo). Recomenda-se a monitorização prolongada e frequente para a depressão respiratória e reações adversas associadas com outros opiáceos.</p>
<p>Estatinas (ex. lovastatina) <i>[substratos do CYP3A4]</i></p>	<p>Apesar de não ter sido estudado clinicamente, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas das estatinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e pode levar a rabdomiólise.</p>	<p>Deve considerar-se a redução da dose das estatinas.</p>
<p>Sulfonilureias (ex. tolbutamida, glipizida, gliburida) <i>[substratos do CYP2C9]</i></p>	<p>Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente os níveis plasmáticos das sulfonilureias e cause hipoglicemia.</p>	<p>Recomenda-se a monitorização cuidadosa da glicemia. Deve ser considerada a redução da dose das sulfonilureias.</p>
<p>Alcaloides da Vinca (ex. vincristina e vinblastina) <i>[substratos do CYP3A4]</i></p>	<p>Apesar de tal não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas dos alcaloides da vinca e cause neurotoxicidade.</p>	<p>Deve ser considerada a redução da dose dos alcaloides da vinca.</p>
<p>Outros inibidores da protease do VIH (ex. saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* <i>[substratos e inibidores do CYP3A4]</i></p>	<p>Não foi estudado clinicamente. Estudos <i>in vitro</i> mostram que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease do VIH e que o metabolismo do voriconazol pode também ser inibido pelos inibidores da protease do VIH.</p>	<p>Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.</p>
<p>Outros Inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (ITRNN) (ex. delavirdina, nevirapina)* <i>[substratos do CYP3A4, inibidores ou indutores do CYP450]</i></p>	<p>Não foi estudado clinicamente. Estudos <i>in vitro</i> mostram que o metabolismo do voriconazol pode ser inibido pelos ITRNN e o voriconazol pode inibir o metabolismo dos ITRNN. Os achados do efeito do efavirenz no voriconazol sugerem que o metabolismo de voriconazol pode ser induzido por um ITRNN.</p>	<p>Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.</p>
<p>Cimetidina (400 mg BID) <i>[inibidor não específico do CYP450 e aumenta o pH gástrico]</i></p>	<p>Voriconazol C_{max} ↑18% Voriconazol AUC_τ ↑23%</p>	<p>Não é necessário ajuste de dose</p>

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Digoxina (0,25 mg OD) <i>[substrato P-gp]</i>	Digoxina $C_{max} \leftrightarrow$ Digoxina $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Não é necessário ajuste de dose
Indinavir (800 mg TID) <i>[inibidor e substrato do CYP3A4]</i>	Indinavir $C_{max} \leftrightarrow$ Indinavir $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Voriconazol $C_{max} \leftrightarrow$ Voriconazol $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Não é necessário ajuste de dose
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) <i>[inibidor do CYP3A4]</i> Azitromicina (500 mg OD)	 Voriconazol C_{max} e $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Voriconazol C_{max} e $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Desconhece-se o efeito do voriconazol na eritromicina ou na azitromicina.	Não é necessário ajuste de dose
Ácido micofenólico (dose única de 1 g) <i>[substrato da UDP-glucoronil transferase]</i>	Ácido micofenólico $C_{max} \leftrightarrow$ Ácido micofenólico $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Não é necessário ajuste de dose
Prednisolona (dose única de 60 mg) <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Prednisolona $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednisolona $AUC_{0-\infty} \uparrow 34\%$	Não é necessário ajuste de dose
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumento do pH gástrico]</i>	Voriconazol C_{max} and $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Não é necessário ajuste de dose

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

Mulheres com potencial para engravidar

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

VFEND tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Pode causar alterações transitórias e reversíveis na visão, incluindo visão turva, percepção visual alterada/aumentada

e/ou fotofobia. Os doentes devem evitar tarefas potencialmente perigosas como conduzir ou utilizar maquinaria enquanto estes sintomas se manifestarem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista tabelar de reações adversas

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

As categorias de frequência são expressas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10000$); 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 $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		Sinusite	colite pseudomembranosa		
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)					carcinoma espinocelular*

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	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, hipotireoidismo	hipertireoidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	edema periférico	hipoglicemia, hipocaliemia, hiponatremia			
Perturbações do foro psiquiátrico		depressão, alucinação, ansiedade, insônia, agitação, estado confusional			
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	convulsão, síncope, tremor, hipertonia ³ , parestesia, sonolência, tonturas	edema cerebral, encefalopatia ⁴ , afeção extrapiramidal ⁵ , neuropatia periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	encefalopatia hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Afeções oculares	insuficiência visual ⁶	hemorragia retiniana	afeção do nervo ótico ⁷ , edema papilar ⁸ , crise oculógira, diplopia, esclerite, blefarite	atrofia ótica, opacidade da córnea	
Afeções do ouvido e do labirinto			hipoacusia, vertigem, acúfenos		
Cardiopatias		arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	fibrilhação ventricular, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular, intervalo QT prolongado (ECG), taquicardia supraventricular	<i>torsades de pointes</i> , bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio do tronco, ritmo nodal	

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Vasculopatias		hipotensão, flebite	tromboflebite, linfangite		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dificuldade respiratória ⁹	síndrome de dificuldade respiratória aguda, edema pulmonar			
Doenças gastrointestinais	diarreia, vômito, dor abdominal, náuseas	queilite, dispepsia, obstipação, gengivite	peritonite, pancreatite, tumefação da língua, duodenite, gastroenterite, glossite		
Afeções hepatobiliares	prova da função hepática anormal	icterícia, icterícia colestática, hepatite ¹⁰	insuficiência hepática, hepatomegalia, colecistite, litíase biliar		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea	dermatite exfoliativa, alopecia, erupção maculopapulosa, prurido, eritema	síndrome de Stevens-Johnson ⁸ , fototoxicidade, púrpura, urticária, dermatite alérgica, erupção papulosa, erupção maculosa, eczema	necrólise epidérmica tóxica ⁸ , síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) ⁸ , angiedema, queratose actínica*, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoríase, erupção medicamentosa	lúpus eritematoso cutâneo*, efélides*, lentigos*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dorsalgia	artrite		periostite *
Doenças renais e urinárias		insuficiência renal aguda, hematúria	necrose tubular renal, proteinúria, nefrite		
Perturbações gerais e alterações no	pirexia	dor torácica, edema facial ¹¹ , astenia, arrepios	reação no local de infusão, estado gripal		

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
local de administração					
Exames complementares de diagnóstico		creatininemia aumentada	ureia no sangue aumentada, colesterolemia aumentada		

*Reações adversas identificados no período de pós-comercialização

¹ Inclui neutropenia febril e neutropenia.

² Inclui púrpura trombocitopénica imune.

³ Inclui rigidez da nuca e tetania.

⁴ Inclui encefalopatia hipóxico-isquémica e encefalopatia metabólica.

⁵ Inclui acatisia e parkinsonismo.

⁶ Ver “Insuficiências visuais” na secção 4.8.

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

⁸ Ver secção 4.4.

⁹ Inclui dispneia e dispneia de esforço.

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Alteração da percepção gustativa

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

Insuficiências visuais

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

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

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

Reações dermatológicas

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

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

Tem havido notificações de carcinoma espinocelular em doentes tratados com VFEND por longos períodos de tempo; ainda não foi estabelecido o mecanismo (ver secção 4.4).

Testes de função hepática

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

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

Profilaxia

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

População pediátrica

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma

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

4.9 Sobredosagem

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

Não é conhecido o antídoto para o voriconazol.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Modo de ação

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

Relação Farmacocinética-Farmacodinâmica

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

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

Eficácia e segurança clínica

In vitro, o voriconazol, apresenta atividade antifúngica de largo espectro com ação contra espécies de *Candida* (incluindo *C. krusei* resistente ao fluconazol e estirpes resistentes de *C. glabrata* e *C. albicans*) e atividade fungicida contra todas as espécies de *Aspergillus* testadas. Adicionalmente, o voriconazol apresenta atividade fungicida *in vitro* contra agentes 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 infecções fúngicas tratadas (frequentemente com resposta completa ou parcial) incluem casos isolados de *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., incluindo *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp. incluindo infecções por *T. beigelii*.

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

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

Parâmetros de avaliação

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

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

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

Breakpoints do EUCAST

Espécies de <i>Candida</i>	CIM breakpoint (mg/l)	
	≤S (Sensível)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Evidência insuficiente	
<i>Candida krusei</i> ³	Evidência insuficiente	
Outra <i>Candida</i> spp. ⁴	Evidência insuficiente	

¹ Estirpes com valores de CIM acima do *breakpoint* Sensível (S) são raras, ou ainda não foram notificadas. Os testes de identificação e de sensibilidade antimicrobiana efetuados a qualquer destes agentes isolados devem ser repetidos, e se o resultado for confirmado, o agente isolado deve ser enviado para um laboratório de referência.

² Em ensaios clínicos, a resposta ao voriconazol em doentes com infecções por *C. glabrata* foi 21% menor quando comparado à *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Dados *in vitro* demonstraram um pequeno aumento da resistência da *C. glabrata* ao voriconazol.

³ Em ensaios clínicos, a resposta ao voriconazol em infecções por *C. krusei* foi semelhante à *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. No entanto, como só estavam disponíveis 9 casos para análise pelo EUCAST, a evidência atualmente existente não é suficiente para estabelecer *breakpoints* clínicos para a *C. krusei*.

⁴ O EUCAST não determinou *breakpoints* não relacionados com espécies para o voriconazol,

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 significativamente superior, do ponto de vista estatístico, ao registado para o comparador, tendo sido observado um benefício estatisticamente significativo a favor do voriconazol, quer no tempo até à morte como no tempo até à descontinuação por toxicidade.

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

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

Candidemia em doentes não neutropénicos

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

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

<i>Tempo</i>	<i>Voriconazol (N=248)</i>	<i>Anfotericina B → fluconazol (N=122)</i>
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 sistêmicas refratárias graves por *Candida* spp. (incluindo candidemia, candidíase disseminada e outras candidíases invasivas) em que o tratamento antifúngico anterior, particularmente com fluconazol foi ineficaz. Foi observada resposta com sucesso em 24 doentes (15 respostas completas, 9 respostas parciais). Em espécies não *albicans* resistentes ao fluconazol obteve-se sucesso no tratamento de 3/3 infeções por *C. krusei* (respostas completas) e de 6/8 infeções por *C. glabrata* (5 respostas completas, 1 resposta parcial). Os dados de eficácia clínica foram suportados por dados de sensibilidade limitados.

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

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

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

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

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

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

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

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

Parâmetros de avaliação do estudo	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%	Valor p
Sucesso no dia 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Sucesso no dia 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completo pelo menos 100 dias de profilaxia com o fármaco em estudo	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015

Parâmetros de avaliação do estudo	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%	Valor p
Sobreviveu até ao dia 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desenvolveu IFI comprovada ou provável até ao dia 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desenvolveu IFI comprovada ou provável até ao dia 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desenvolveu IFI comprovada ou provável durante o tratamento com o fármaco em estudo	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

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

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

LMA

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

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

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

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

Regimes de condicionamento mieloablativo

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

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

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

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

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

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

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

Duração do tratamento

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

População pediátrica

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

Ensaio clínico para avaliação do intervalo QTc

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

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

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

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

A variabilidade interindividual da farmacocinética do voriconazol é elevada.

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

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

Eliminação

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

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

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

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Género

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

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

foram similares. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico com base no sexo.

Idosos

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

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

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

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

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

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

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)

Condições de conservação da suspensão reconstituída, ver secção 6.3.

Manter o recipiente bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Instruções de Reconstituição

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

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

Instruções de utilização

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/02/212/026

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

Data da primeira autorização: 19 de março de 2002

Data da última renovação: 23 de fevereiro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

9 de julho de 2020

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