

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voriconazol Normon 200 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de voriconazol.

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

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 35,38 mg de sódio.

Cada frasco para injetáveis contém 3.200 mg de ciclodextrina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão

Pó branco liofilizado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Tratamento da aspergilose invasiva.

Tratamento da candidemia em doentes não neutropénicos.

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

Voriconazol Normon encontra-se igualmente disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película de 50 mg e 200 mg.

Tratamento

Adultos

A terapêutica deve ser iniciada com o regime de dose de carga de Voriconazol Normon 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). Os dados clínicos para estabelecer a segurança de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD) administrado por via intravenosa em tratamentos prolongados são limitados (ver secção 5.2).

Ajuste de dose (Adultos)

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

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

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

Consultar as informações abaixo para o caso de utilização profilática.

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

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

O regime posológico recomendado é o seguinte:

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

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

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

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

O voriconazol deve ser utilizado como nos adultos.

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

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

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

Profilaxia em adultos e crianças

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

Dose

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

Duração da profilaxia

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

A utilização de voriconazol em profilaxia, por mais de 180 dias (6 meses), requer uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco (ver secções 4.4 e 5.1). Os dados clínicos para o estabelecimento da segurança do tratamento a longo prazo com hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD) administrado por via intravenosa em tratamentos prolongados são limitados (ver secção 5.2).

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

Ajuste de dose

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

Ajustes de dose em caso de coadministração

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

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

Idosos

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

Compromisso renal

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

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

O veículo intravenoso, hidroxipropil betadex, é hemodialisável com uma depuração de 37,5 ± 24 ml/min.

Compromisso hepático

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

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

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Voriconazol Normon 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.

Os dados clínicos para o estabelecimento da segurança da hidroxipropil- β -ciclodextrina, administrada por via intravenosa, na população pediátrica são limitados.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

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

Duração do tratamento

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

Cardiovasculares

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

Prolongamento do intervalo QTc congénito ou adquirido.

Cardiomiopatia, especialmente quando existe falência cardíaca.

Bradicardia sinusal.

Existência de arritmias sintomáticas.

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

Reações relacionadas com a perfusão

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

Toxicidade hepática

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

Monitorização da função hepática

Os doentes em tratamento com Voriconazol Normon devem ser cuidadosamente monitorizado para a toxicidade hepática. O controlo clínico deve incluir a avaliação laboratorial da função hepática (mais especificamente da AST e da ALT) no início do tratamento com Voriconazol Normon 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 Voriconazol Normon 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, voriconazol 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 Voriconazol Normon e que adotem medidas, tais como, o uso de vestuário protetor e protetor solar com elevado fator de proteção (FPS).

Carcinoma espinocelular (CEC)

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

Reações adversas cutâneas graves

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

Acontecimentos suprarrenais

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

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

Tratamento de longa duração

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

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 Voriconazol Normon 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 voriconazol. 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 voriconazol. A monitorização da amilase ou lipase séricas pode ser considerada nesta situação clínica.

População pediátrica

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

Reações adversas dermatológicas graves (incluindo CEC)

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

Profilaxia

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

Fenitoína (substrato do CYP2C9 e potente indutor da CYP450)

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

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

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

Glasdegib (substrato do CYP3A4)

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

Inibidores da tirosinacinase (substrato do CYP3A4)

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

Rifabutina (potente indutor do CYP450)

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

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

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

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

Opiáceos de curta ação (substratos do CYP3A4)

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

Opiáceos de ação prolongada (substratos do CYP3A4)

Deve ser considerada a redução da dose da 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 $C_{\text{máx}}$ e AUC_t de voriconazol em indivíduos saudáveis. Não foi estabelecida a redução e/ou a frequência da dose de voriconazol e fluconazol que poderia eliminar este efeito. Recomenda-se a monitorização das reações adversas associadas ao voriconazol, se o mesmo é usado sequencialmente após o fluconazol (ver secção 4.5).

Excipientes

Sódio

Este medicamento contém 35,38 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,77% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Ciclodextrina

Este medicamento contém 3.200 mg de ciclodextrina em cada frasco para injetáveis que é equivalente a 160 mg/ml quando reconstituído em 20 ml, o que pode influenciar as propriedades (tal como toxicidade) da substância ativa e outros medicamentos.

Os aspetos de segurança das ciclodextrinas têm sido considerados durante o desenvolvimento e avaliação de segurança do produto acabado.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Tabela de interações

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

geométrico do intervalo de confiança de 90%, sendo dentro (\leftrightarrow), abaixo (\downarrow) ou acima (\uparrow) do intervalo de 80-125%. O asterisco (*) indica uma interação de dois sentidos. AUC_{\square} , 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.

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

Medicamento [Mecanismo de interação]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Efavirenz (inibidor da transcriptase reversa não-nucleósido) [indutor do CYP450, inibidor e substrato do CYP3A4]</p> <p>Efavirenz 400 mg OD, coadministrado com 200 mg BID de voriconazol *</p> <p>Efavirenz 300 mg OD, coadministrada com 400 mg BID de voriconazol*</p>	<p>Efavirenz Cmax □38% Efavirenz AUC□□□44% Voriconazol Cmax □□61% Voriconazol AUC□□□77%</p> <p>Comparando com 600 mg OD de efavirenz, Efavirenz Cmax ↔ Efavirenz AUC□□□17%</p> <p>Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol Cmax □□23% Voriconazol AUC□□□7%</p>	<p>Doses padrão de voriconazol com doses de 400 mg OD ou superior de efavirenz é contraindicado (ver secção4.3).</p> <p>O voriconazol pode ser coadministrado com efavirenz se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 400 mg BID e a dose de efavirenz for reduzida para 300 mg OD. Quando o tratamento com o voriconazol for interrompido, deve retomar-se a dose inicial de efavirenz (ver secção 4.2 e 4.4).</p>
Alcaloides da cravagem de centeio (ex. ergotamina e dihidroergotamina) [substratos do CYP3A4]	Apesar de não ter sido estudado, o voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas dos alcaloides da cravagem do centeio e	Contraindicado (ver secção 4.3)
Lurasidona [substratos do CYP3A4]	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas	Contraindicado (ver secção 4.3)
Naloxegol [substratos do CYP3A4]	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas	Contraindicado (ver secção 4.3)

Medicamento [Mecanismo de interação]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Rifabutina [potente indutor do CYP450] 300 mg OD 300 mg OD (coadministrado com 350 mg BID de voriconazol) *	Voriconazol Cmax □□69% Voriconazol AUC□□□78% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol Cmax □□4% Voriconazol AUC□□□32%	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).
300 mg OD (coadministrado com 400 mg BID de voriconazol) *	Rifabutina Cmax □□195% Rifabutina AUC□□□331% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol Cmax □□104% Voriconazol AUC□□□87%	Recomenda-se a monitorização cuidadosa da contagem de células sanguíneas e reações adversas à rifabutina (ex. uveíte), quando a rifabutina é coadministrada com o voriconazol.
Rifampicina (600 mg OD) [potente indutor do CYP450]	Voriconazol Cmax □□93% Voriconazol AUC□□□96%	Contraindicado (ver secção 4.3)
Ritonavir (inibidor da protease) [potente indutor do CYP450; inibidor e substrato do CYP3A4] Dose elevada (400 mg BID)	Ritonavir Cmax e AUC□□↔ Voriconazol Cmax □□66% Voriconazol AUC□□□82%	A coadministração de voriconazol e doses elevadas de ritonavir (400 mg e superiores BID) é contraindicada (ver secção 4.3).
Dose baixa (100 mg BID)*	Ritonavir Cmax □□25% Ritonavir AUC□□□13% Voriconazol Cmax □□24% Voriconazol AUC□□□39%	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.

Medicamento de interação]	[Mecanismo]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Hiperico [indutor do CYP450; indutor P-gp] 300 mg TID (coadministrado com uma dose única de 400 mg de voriconazol)		Num estudo independente publicado, AUC0- □□□□59%	Contraindicado (ver secção 4.3)
Tolvaptano [substrato do CYP3A4]		Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de tolvaptano.	Contraindicado (ver secção 4.3)
Venetoclax [substrato do CYP3A4]		Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de venetoclax.	A administração concomitante de voriconazol é contraindicada no início durante a fase de titulação da dose de venetoclax (ver secção 4.3). É necessária uma redução da dose de venetoclax, segundo as instruções da informação de prescrição do venetoclax, durante a dose diária no estado estacionário; recomenda-se uma monitorização cuidadosa
Fluconazol (200 mg OD) [inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]		Voriconazol Cmax □□57% Voriconazol AUC□□□79% Fluconazol Cmax ND Fluconazol AUC□□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

Medicamento [Mecanismo de interação]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Fenitoína [substrato do CYP2C9 e potente indutor do CYP450]</p> <p>300 mg OD</p> <p>300 mg OD (coadministração de 400 mg BID com voriconazol)*</p>	<p>Voriconazol Cmax □□49%</p> <p>Voriconazol AUC□□□□69%</p> <p>Fenitoína Cmax □□67%</p> <p>Fenitoína AUC□□□□81%</p> <p>Comparando com 200 mg BID de voriconazol,</p> <p>Voriconazol Cmax □□34%</p> <p>Voriconazol AUC□□□□39%</p>	<p>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.</p> <p>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</p>
<p>Letermovir [indutor do CYP2C9 e CYP2C19]</p>	<p>Voriconazole Cmax □ 39%</p> <p>Voriconazole AUC0-12 □□44%</p> <p>Voriconazole C12 □ 51%</p>	<p>Se a administração concomitante de voriconazol com letermovir não puder ser evitada, monitorizar quanto à perda de eficiência do voriconazol.</p>
<p>Glasdegib [substrato do CYP3A4]</p>	<p>Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e que aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc.</p>	<p>Se o uso concomitante puder ser evitado, recomenda-se a monitorização frequente do ECG (ver secção 4.4).</p>
<p>Inibidores da tirosinacinase (p. ex., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, vintorestatina)</p>	<p>Embora não tenha sido estudado, o voriconazol poderá aumentar as concentrações plasmáticas de inibidores da tirosinacinase metabolizados pelo CYP3A4.</p>	<p>Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a redução da dose de inibidor da tirosinacinase (ver secção 4.4).</p>

Medicamento [Mecanismo de interação]	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) [substrato do CYP2C9]</p> <p>Outros cumarínicos orais (ex. femprocumol, acenocumarol) [substratos do CYP2C9, CYP3A4]</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>Ivacaftor [substrato do CYP3A4]</p>	<p>Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas do ivacaftor com risco de aumento dos efeitos.</p>	<p>Recomenda-se a redução da dose de ivacaftor.</p>
<p>Benzodiazepinas [substratos do CYP3A4]</p> <p>Midazolam (dose única de 0,05 mg/kg IV)</p> <p>Midazolam (dose única de 7,5 mg oral)</p> <p>Outras benzodiazepinas (p. Ex., triazolam, alprazolam)</p>	<p>Num estudo independente publicado, Midazolam AUC_{0-∞} □□3,7 vezes</p> <p>Num estudo independente publicado, Midazolam C_{max} □□3,8 vezes Midazolam AUC_{0-∞} □□10,3 vezes</p> <p>Apesar de não ter sido estudado clinicamente, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de outras benzodiazepinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e leve a um prolongamento do efeito sedativo.</p>	<p>Deve ser considerada a redução da dose das benzodiazepinas.</p>

Medicamento [Mecanismo de interação]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Imunossuppressores [substratos do CYP3A4]		
Sirolímus (dose única de 2 mg)	Num estudo independente publicado, Sirolímus Cmax □□6,6 vezes	A coadministração de voriconazol e sirolímus é contraindicada (ver secção 4.3).
Everolímus	Sirolímus AUC0-□□□□□11 vezes Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de everolímus.	Não se recomenda a coadministração de voriconazol com everolímus, uma vez que é expectável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações de everolímus (ver secção 4.4).
Ciclosporina (em indivíduos transplantados renais estáveis em terapia crónica com ciclosporina)	Ciclosporina Cmax □□13% Ciclosporina AUC□□□□70%	Quando se inicia o voriconazol em doentes sob terapêutica com ciclosporina, recomenda-se a redução da dose da ciclosporina para metade e a monitorização cuidadosa dos seus níveis. Níveis de ciclosporina aumentados foram associados a nefrotoxicidade. Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de ciclosporina devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose aumentada, se necessário
Tacrolímus (dose única de 0,1 mg/kg)	Tacrolímus Cmax □□117% Tacrolímus AUCt □□221%	Quando se inicia o tratamento com voriconazol em doentes sob terapêutica com tacrolímus, recomenda-se a redução da dose de tacrolímus para um terço da dose inicial e a monitorização cuidadosa

Medicamento de interação]	[Mecanismo	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
			<p>dos seus níveis. Níveis de tacrolímus aumentados foram associados a nefrotoxicidade. Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de tacrolímus devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose aumentada, se necessário.</p>

Medicamento [Mecanismo de interação]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Opiáceos de ação prolongada [substratos do CYP3A4] Oxicodona (dose única de 10 mg)	Num estudo independente publicado, Oxicodona Cmax □□1,7 vezes Oxicodona AUC0-□□□□3,6 vezes	Deve ser considerada a redução da dose de oxicodona e outros opiáceos de ação prolongada metabolizados pelo CYP3A4 (ex. hidrocodona). Pode ser necessária uma monitorização frequente das reações adversas
Metadona (32-100 mg OD) [substrato do CYP3A4]	R-metadona (activa) Cmax □□31% R-metadona (activa) AUC□□□□47% S-metadona Cmax □□65% S-metadona AUC□□□□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 esteróides (AINE) [substratos do CYP2C9] Ibuprofeno (dose única de 400 mg) Diclofenac (dose única de 50 mg)	S-Ibuprofeno Cmax □□20% S-Ibuprofeno AUC0-□□□□100% Diclofenac Cmax □□114% Diclofenac AUC0-□□□□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) [inibidor do CYP2C19; substrato do CYP2C19 e do CYP3A4]	Omeprazol Cmax □□116% Omeprazol AUC□□□□280% Voriconazol Cmax □□15% Voriconazol AUC□□□□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

Medicamento [Mecanismo de interação]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Contracetivos orais* [substrato do CYP3A4; inibidor do CYP2C19] Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg OD)	Etinilestradiol Cmax □□36% Etinilestradiol AUC□□□□61% Noretisterona Cmax □□15% Noretisterona AUC□□□□53% Voriconazol Cmax □□14%	Recomenda-se a monitorização das reações adversas dos contraceptivos orais, adicionalmente aos do voriconazol.
Opiáceos de curta ação [substratos do CYP3A4] Alfentanilo (dose única de 20 µg/kg, com naloxona concomitante) Fentanilo (dose única de 5 µg/kg)	Num estudo independente publicado, Alfentanilo AUC0-□ □ 6 vezes Num estudo independente publicado Fentanilo AUC0-□ □ 1,34 vezes	Deve considerar-se a redução na dose de alfentanilo, fentanilo e outros opiáceos de curta ação com estrutura semelhante à do alfentanilo e metabolizados pelo CYP3A4 (ex. sufentanilo). Recomenda-se a monitorização prolongada e frequente para a depressão respiratória e reações adversas associadas
Estatinas (ex. lovastatina) [substratos do CYP3A4]	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas das estatinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e pode levar a rabiomiólise.	Se a administração concomitante de voriconazol com estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 não puder ser evitada, deve considerar-se a redução da dose das estatinas.
Sulfonilureias (ex. tolbutamida, glipizida, gliburida) [substratos do CYP2C9]	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente os níveis plasmáticos das sulfonilureias e cause	Recomenda-se a monitorização cuidadosa da glicemia. Deve ser considerada a redução da dose das
Alcaloides da vinca (ex. vincristina e vinblastina) [substratos do CYP3A4]	Apesar de tal não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas dos alcaloides da vinca e cause neurotoxicidade.	Deve ser considerada a redução da dose dos

Medicamento [Mecanismo de interação]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Outros inibidores da protease do VIH (ex. saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* [substratos e inibidores do CYP3A4]	Não foi estudado clinicamente. Estudos in vitro mostram que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease do VIH e que o metabolismo do voriconazol pode também ser inibido	Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.
Outros Inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (ITRNN) (ex. delavirdina, nevirapina)* [substratos do CYP3A4, inibidores ou indutores do CYP450]	Não foi estudado clinicamente. Estudos in vitro 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 necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.
Tretinoína [substrato do CYP3A4]	Embora não tenha sido estudado, o voriconazol poderá aumentar as concentrações de tretinoína e aumentar o risco de reações adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia)	Recomenda-se o ajuste da dose de tretinoína durante o tratamento com voriconazol e após a sua descontinuação.
Cimetidina (400 mg BID) [inibidor não específico do CYP450 e aumenta o pH gástrico]	Voriconazol Cmax □□18% Voriconazol AUC□□□□23%	Não é necessário ajuste de dose.
Digoxina (0,25 mg OD) [substrato P-gp]	Digoxina Cmax ↔ Digoxina AUC□□↔	Não é necessário ajuste de dose.
Indinavir (800 mg TID) [inibidor e substrato do CYP3A4]	Indinavir Cmax ↔ Indinavir AUC□□↔ Voriconazol Cmax ↔ Voriconazol AUC□□↔	Não é necessário ajuste de dose.
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) [inibidor do CYP3A4] Azitromicina (500 mg OD)	 Voriconazol Cmax e AUC□□↔ Voriconazol Cmax e AUC□□↔ Desconhece-se o efeito do voriconazol na eritromicina	 Não é necessário ajuste de dose.

Medicamento [Mecanismo de interação]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Ácido micofenólico (dose única de 1 g) [substrato da UDP-glucoronil transferase]	Ácido micofenólico Cmax ↔ Ácido micofenólico AUCt ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Corticosteroides Prednisolona (dose única de 60 mg) [substrato do CYP3A4]	Prednisolona Cmax □□11% Prednisolona AUC0-□□□□34%	Não é necessário ajuste de dose. Os doentes em tratamento de longa duração com voriconazol e corticosteroides (incluindo corticosteroides inalados, por exemplo, budesonida e corticosteroides intranasais) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à disfunção do córtex adrenal durante o tratamento e quando o voriconazol é descontinuado (ver
Ranitidina (150 mg BID) [aumento do pH gástrico]	Voriconazol Cmax e AUC□□↔	Não é necessário ajuste de dose.
Flucloxacilina [Indutor do CYP450]	Foram notificadas concentrações plasmáticas de voriconazol significativamente reduzidas.	Se a administração concomitante de voriconazol com flucloxacilina não puder ser evitada, monitorizar quanto à potencial perda de eficácia do voriconazol (p. ex., através da monitorização terapêutica de fármacos); poderá ser necessário aumentar a dose de voriconazol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

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

Voriconazol Normon 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 Voriconazol Normon.

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista tabelar de reações adversas

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

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

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

Efeitos indesejáveis notificados em indivíduos que receberam voriconazol:

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		sinusite	colite pseudomembranosa		
Neoplasias benignas e malignas não especificadas (incl. quistos e pólipos)					carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo in situ ou doença de Bowen) *
Doenças do sangue e do sistema linfático		agranulocitose ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia	insuficiência da medula óssea, linfadenopatia, eosinofilia	coagulação intravascular disseminada	
Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade	reação anafilactoide	
Doenças endócrinas			Insuficiência suprarrenal, hipotireoidismo	hipertireoidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	edema periférico	hipoglicemia, hipocaliemia, hiponatremia			
Perturbações do foro psiquiátrico		depressão, alucinação, ansiedade, insônia, agitação, estado confusional			

Doenças do sistema nervoso	cefaleia	convulsão, síncope, tremor, hipertonia ³ , parestesia, sonolência, tonturas	edema cerebral, encefalopatia ⁴ , afecção extrapiramidal ⁵ , neuropatia periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	encefalopatia hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Afeções oculares	insuficiência visual ⁶	hemorragia retiniana	afecção do nervo ótico ⁷ , edema papilar ⁸ , crise oculógica, 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, 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, hematuria	necrose tubular renal, proteinúria, nefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	pirexia	dor torácica, edema facial ¹¹ , astenia, arrepios	reação no local de infusão, estado gripal		
Exames complementares de diagnóstico		creatininemia aumentada	ureia no sangue aumentada, colesterolemia aumentada		

*Reações adversas identificadas no período de pós-comercialização

- 1 Inclui neutropenia febril e neutropenia.
- 2 Inclui púrpura trombocitopénica imune.
- 3 Inclui rigidez da nuca e tetania.
- 4 Inclui encefalopatia hipóxico-isquémica e encefalopatia metabólica.
- 5 Inclui acatisia e parkinsonismo.
- 6 Ver "Insuficiências visuais" na secção 4.8.
- 7 Foi notificada neurite ótica prolongada no período de pós-comercialização. Ver secção 4.4.
- 8 Ver secção 4.4.
- 9 Inclui dispneia e dispneia de esforço.
- 10 Inclui lesão hepática induzida por fármacos, hepatite tóxica, lesão traumática hepatocelular e hepatotoxicidade.
- 11 Inclui edema periorbitário, edema labial e edema da boca.

Descrição de reações adversas selecionadas

Insuficiências visuais

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

O mecanismo de ação é desconhecido, embora o local de ação mais provável seja a zona interna da retina. Num estudo realizado em voluntários saudáveis em que foi analisado o impacto do voriconazol sobre a função da retina, verificou-se que o voriconazol causou uma diminuição da amplitude das ondas do 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

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

ligeira a moderada. Durante o tratamento com voriconazol, 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 voriconazol descontinuado se as lesões progredirem. Foram relatadas reações de fotossensibilidade, como efélides, lentigos e queratose actínica, especialmente em terapêuticas de longo prazo (ver secção 4.4).

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

Testes da função hepática

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

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

Reações relacionadas com a perfusão

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

Profilaxia

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

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

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 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.

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

O voriconazol é hemodialisável com uma clearance de 121 ml/min. O veículo intravenoso, o hidroxipropil betadex, é hemodialisado com uma depuração de $37,5 \pm 24$ ml/min. Em caso de sobredosagem, a hemodiálise pode contribuir para a remoção do voriconazol e do hidroxipropil betadex 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 clínicas

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

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

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

Outras 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. marneffeii*, *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-infecciosa 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).

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

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	EI5	EI5
Aspergillus niger	EI5	EI5
Aspergillus terreus	EI5	EI5
Breakpoints não relacionados com a espécie ⁶	EI	EI

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

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

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

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

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

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

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

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, 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

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

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*.

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

Adicionalmente, foi observado sucesso terapêutico em um de três doentes com infecções causadas por mais do que um organismo, incluindo *Scedosporium* spp.

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

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

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

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

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

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

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

Desenvolveu IFI comprovada ou provável até ao dia 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desenvolveu IFI comprovada ou provável durante o tratamento com o fármaco em estudo	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

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

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

LMA

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

*Parâmetro de avaliação primário do estudo

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

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

Regimes de condicionamento mieloablativo

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

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

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

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

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

O voriconazol foi estudado como profilaxia secundária num estudo aberto, não-comparativo, multicêntrico de recetores adultos de HSCT alogénico com IFI prévia comprovada ou provável. O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de ocorrência

de IFI comprovada e provável durante o primeiro ano após o HSCT. O grupo MITT incluiu 40 doentes com IFI prévia, incluindo 31 com aspergilose, 5 com candidíase e 4 com outras IFI. A duração mediana da profilaxia com o fármaco em estudo foi de 95,5 dias no grupo MITT.

Durante o primeiro ano após o HSCT, 7,5% (3/40) dos doentes desenvolveram IFI comprovadas ou prováveis, incluindo um caso de candidemia, um de infecção 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 salvagem, dos quais 17 estavam incluídos nas análises de eficácia MITT. Para os doentes com AI, as variações gerais da resposta global às 6 semanas foram de 64,3% (9/14), a resposta global foi de 40% (2/5) para doentes com idades dos 2 aos <12 anos e 77,8% (7/9) para doentes com idades dos 12 aos <18 anos. Para os doentes com ICC, a resposta global no final do tratamento foi de 85,7% (6/7) e para os doentes com CE, a resposta global no final do tratamento foi de 70% (7/10). A variação geral da resposta (ICC e CE combinados) foi de 88,9% (8/9) para doentes com idades dos 2 aos <12 anos e de 62,5% (5/8) para doentes com idades dos 12 aos <18 anos.

Ensaio clínico para avaliar o intervalo QTc

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

Características farmacocinéticas gerais

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

A farmacocinética do voriconazol é não linear devido à saturação do seu metabolismo. Com o aumento da dose o aumento na exposição observado é superior ao proporcional. Estima-se que, em média, o aumento da dose oral de 200 mg duas vezes por dia para 300 mg duas vezes por dia, leva a um aumento de 2,5 vezes na exposição (AUC_T). 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.

A segurança a longo prazo de HPBCD em humanos é limitada a 21 dias (250 mg/kg/dia).

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_T 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.

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

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_T) 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.

Em relação ao excipiente hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD), as ciclodextrinas administradas por via intravenosa desaparecem rapidamente da circulação sistémica, sendo excretadas de forma intacta por via renal. Em todas as espécies animais testadas, o volume de distribuição no estado estacionário, tanto para as β-ciclodextrinas como para a maioria dos seus derivados quimicamente modificados, corresponde ao respectivo volume de fluido extracelular.

Isto indica que as ciclodextrinas absorvidas sistemicamente distribuem-se essencialmente no compartimento extracelular, não estando envolvidos outros compartimentos profundos ou espaços intracelulares. Em todas as espécies testadas, a depuração/clearance total do plasma para a hidroxipropil-β-ciclodextrina e

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

sulfobutileter- β -ciclodextrina é similar à taxa de filtração glomerular de cada espécie, sendo 100% da dose administrada recuperada na urina dentro de 6 a 12 horas após administração por via intravenosa.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Género

Num estudo de dose oral múltipla, a C_{max} e a AUC_T 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_T 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_T 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_T entre os indivíduos idosos e saudáveis do sexo feminino (≥ 65 anos) e os indivíduos jovens e saudáveis do sexo feminino (18-45 anos).

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

População pediátrica

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

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

farmacocinético de adolescentes. Foi observada uma maior variabilidade interindividual em doentes pediátricos comparativamente aos adultos.

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

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

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

Compromisso renal

Em doentes com uma função renal normal, o perfil farmacocinético de hidroxipropil- β -ciclodextrina, um componente do voriconazol 200 mg pó para solução para perfusão, apresenta uma semivida curta de 1 a 2 horas e não demonstra acumulação após doses diárias sucessivas. Em indivíduos saudáveis e em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, a maioria (> 85%) de uma dose de 8 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina é eliminada na urina.

Em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, os valores de semivida aumentaram acima dos valores normais em, aproximadamente, duas, quatro e seis vezes, respetivamente. Nestes doentes, as perfusões sucessivas podem resultar em acumulação de hidroxipropil- β -ciclodextrina até que seja atingido o estado estacionário. O hidroxipropil- β -ciclodextrina é removido por hemodiálise, com uma depuração de $37,5 \pm 24$ ml/min (ver secções 4.2 e 4.4).

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

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.

Hidroxipropil-β-ciclodextrina

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de toxicidade por dose repetida, genotoxicidade e toxicidade na reprodução e desenvolvimento. Num estudo de carcinogenicidade em ratos, a hidroxipropil-β-ciclodextrina provocou adenocarcinoma do intestino grosso e adenocarcinomas do pâncreas exócrino. Estes resultados não foram observados num estudo de carcinogenicidade semelhante realizado em ratinhos. A relevância clínica do adenocarcinoma do intestino grosso é baixa e o mecanismo de indução de

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

adenocarcinomas do pâncreas exócrino não é considerado relevante para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxiopropil betadex
Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

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

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

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

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

6.3 Prazo de validade

18 meses.

Do ponto de vista microbiológico, este produto deve ser utilizado imediatamente uma vez reconstituído. Se não for usado imediatamente, as condições e os tempos de armazenamento antes de utilização são da responsabilidade do utilizador e, de um

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

modo geral, não deverão exceder as 24 horas a 2°C-8°C (no frigorífico), exceto se a reconstituição foi realizada em condições assépticas controladas e validadas.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente Tipo I de 20 ml, com tampa de borracha e cápsula de alumínio selada a plástico.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

A solução reconstituída pode ser diluída com:

Solução de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9%) para Solução injetável

Composto de Lactato de Sódio para Perfusão Intravenosa

Solução de Lactato de Ringer e Glucose a 5% para Perfusão Intravenosa

Solução de Glucose a 5% e Cloreto de Sódio a 0,45% para Perfusão Intravenosa

Solução de Glucose a 5% para perfusão intravenosa

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

Solução de Glucose a 5% em Cloreto de Potássio 20 mEq para Perfusão Intravenosa
Solução de Cloreto de Sódio a 0,45% para Perfusão Intravenosa
Solução de Glucose a 5% e Cloreto de Sódio a 0,9% para Perfusão Intravenosa

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

Volume necessário de Voriconazol Normon Concentrado a 10 mg/ml

Peso corporal (kg)	Volume de Voriconazol Normon Concentrado (10 mg/ml) necessário para:				
	Dose de 3 mg/kg (nº de frascos)	Dose de 4 mg/kg (nº de frascos)	Dose de 6 mg/kg (nº de frascos)	Dose de 8 mg/kg (nº de frascos)	Dose de 9 mg/kg (nº de frascos)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios NORMON, S.A.
Av. Infante D. Henrique, 333H
Piso 3, Esc. 42
1800 – 282 Lisboa

APROVADO EM

24-08-2023

INFARMED

Portugal

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

Número de registo no INFARMED, I.P.: 5697966 – 1 frasco para injetáveis

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

Data da primeira autorização: 29 de dezembro de 2016

Data da última renovação: 23 de julho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO