ANEXO I

RESUMO DAS CARATERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voriconazol Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
Voriconazol Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Voriconazol Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 50 mg de voriconazol.

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 63 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Voriconazol Accord 200 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 200 mg de voriconazol.

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 251 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Voriconazol Accord 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película brancos a esbranquiçados, redondos, com aproximadamente 7,0 mm de diâmetro, marcados com "V50" numa das faces e lisos na outra face.

Voriconazol Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película brancos a esbranquiçados, ovais, com aproximadamente 15,6 mm de comprimento e 7,8 mm de largura, marcados com "V200" numa das faces e lisos na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Voriconazol Accord, 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 Accord 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).

O voriconazol também pode estar disponível sob a forma de pó para solução para perfusão, pó e solvente para solução para perfusão e pó para suspensão oral, no entanto não sob este nome comercial.

Tratamento

Adultos
A terapêutica deve ser iniciada com o regime de dose de carga de voriconazol referido, por via oral ou intravenosa, de modo a atingir, no Dia 1, concentrações plasmáticas próximas das do estado estacionário. Com base na elevada biodisponilidade 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 15 e mais anos

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

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

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

Consultar as informações abaixo para o caso de utilização profilática.

Crianças (2 a <12 anos) e adolescentes jovens com baixo peso corporal (12 a 14 anos e <50 kg)
O voriconazol deve ser doseado da mesma forma como nas crianças porque estes jovens adolescentes podem metabolizar o voriconazol de forma mais semelhante às crianças do que aos adultos.

O regime posológico recomendado é o seguinte:

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

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

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

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

Todos os outros adolescentes (12 a 14 anos de idade e ≥50 kg; 15 a 17 anos de idade independentemente do peso corporal)
O voriconazol deve ser utilizado como nos adultos.

Ajuste de dose (Crianças [2 a <12 anos] e adolescentes jovens com baixo peso corporal [12 a 14 anos e <50 kg])
Se a resposta do doente ao tratamento for inadequada, a dose pode ser aumentada em intervalos de 1 mg/kg (ou em intervalos de 50 mg se inicialmente foi dada a dose oral máxima de 350 mg). Se o doente não conseguir tolerar o tratamento, deve reduzir-se a dose em intervalos de 1 mg/kg (ou em intervalos de 50 mg se inicialmente foi dada a dose oral máxima de 350 mg).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

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

Coadministração com os substratos do CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina ou ivabradina, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos pode provocar um prolongamento do intervalo QTc e, raramente, a ocorrência de t*orsades 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 alcaloídes 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 sirolimus, uma vez que o voriconazol pode aumentar significativamente a concentração plasmática de sirolimus (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 Accord a doentes com hipersensibilidade a outros azóis deverá ser feita com precaução (ver igualmente secção 4.8).

Cardiovasculares

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

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

Toxicidade hepática

Nos ensaios clínicos, houve casos de reações hepáticas graves durante a terapêutica com voriconazol (nomeadamente hepatite clínica, colestase e afeção hepática fulminante, incluíndo 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 Accord devem ser cuidadosamente monitorizados para a toxicidade hepática. O controlo clínico deve incluir a avaliação laboratorial da função hepática (mais especificamente da AST e da ALT) no início do tratamento com Voriconazol Accord 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 Accord 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 Accord tem sido associado a reações de fototoxicidade, incluindo reações como efélides, lentigo, queratose actínica e pseudoporfíria. Existe um potencial risco aumentado de reações/toxicidade cutânea com a utilização concomitante de agentes fotossensíveis (por ex., metotrexato, etc.). Recomenda-se que todos os doentes, especialmente as crianças, evitem a exposição à luz solar direta durante o tratamento com Voriconazol Accord 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 Accord e a utilização de agentes antifúngicos alternativos e o doente deve ser referenciado para a dermatologia. Caso se mantenha o tratamento com Voriconazol Accord deve ser realizada uma avaliação dermatológica de forma sistemática e regular, para permitir a deteção e tratamento precoces de lesões pré-cancerosas. O Voriconazol Accord deve ser interrompido se forem identificadas lesões cutâneas pré-cancerosas ou carcinoma espinocelular (ver secção abaixo Tratamento de longa duração).

- *Reações adversas cutâneas graves*

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

Acontecimentos suprarrenais

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

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

Tratamento de longa duração

A exposição de longa duração (tratamento ou profilaxia) com duração superior a 180 dias (6 meses) requer uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco, pelo que os médicos devem considerar a necessidade de limitar a exposição ao Voriconazol Accord (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 Accord (ver secção 4.8).

Tem sido notificada periostite não-infeciosa com níveis elevados de fluoreto e fosfatase alcalina em doentes transplantados. Se um doente desenvolver dor óssea e apresentar achados radiológicos compatíveis com periostite, deve considerar-se a interrupção de Voriconazol Accord após avaliação multidisciplinar (ver secção 4.8).

Reações adversas visuais

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

Reações adversas renais

Foi observado compromisso renal agudo em doentes em estado grave submetidos a terapêutica com o voriconazol. É provável que os doentes a receberem tratamento com voriconazol estejam a ser tratados

concomitantemente com medicamentos nefrotóxicos e possuam situações concomitantes que possam conduzir a uma diminuição da função renal (ver secção 4.8).

Monitorização da função renal

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

Monitorização da função pancreática

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

População pediátrica

A segurança e a eficácia em doentes pediátricos com idade inferior a dois anos não foram estabelecidas (ver secções 4.8 e 5.1). O voriconazol está indicado em doentes pediátricos com idade igual ou superior a dois anos. Observou-se uma maior frequência de elevações das enzimas hepáticas na 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 (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 acontecimentos adversos relacionados com o tratamento (hepatotoxicidade, reações cutâneas graves, incluindo fototoxicidade e CEC, afeções oculares graves ou prolongadas e periostite), deve considerar-se a interrupção do voriconazol e a utilização de agentes antifúngicos alternativos.

Fenitoína (substrato do CYP2C9 e potente indutor do CYP450)

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

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

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

Glasdegib (substrato do CYP3A4)
É de esperar que a coadministração de voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e que aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.5). Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a monitorização frequente do ECG.

Inibidores da tirosinacinase (substrato do CYP3A4)

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

Rifabutina (potente indutor do CYP450)

Recomenda-se a monitorização cuidadosa da contagem dos elementos figurados no sangue total e das reações adversas da rifabutina (por exemplo uveíte), quando esta é coadministrada com voriconazol. O uso concomitante de voriconazol e rifabutina deve ser evitado, a menos que o benefício compense o risco (ver secção 4.5).

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

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

Everolímus (substrato do CYP3A4, substrato P-gp)

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

Metadona (substrato do CYP3A4)

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

Opiáceos de curta ação (substratos do CYP3A4)

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

Opiáceos de ação prolongada (substratos do CYP3A4)

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

Fluconazol (inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4)

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

Excipientes

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O voriconazol é metabolizado por, e inibe a atividade das isoenzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4 do citocromo P450. Os inibidores ou indutores destas isoenzimas podem aumentar ou diminuir, respetivamente, as concentações 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 sabe que prolonga 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 interval de confiança de 90%, sendo dentro (↔), abaixo (↓) ou acima (↑) do intervalo de 80-125%. O asterisco (*) indica uma interação de dois sentidos. AUC_{τ}, AUC_{t} and $AUC_{0-\infty}$ representam a área sob a curva num intervalo de dose, a área sob a curva desde o tempo zero ao tempo com medições detetáveis e a área sob a curva desde o tempo zero até ao infinito, respetivamente.

As interações na tabela são apresentadas na seguinte ordem: contraindicações, as que requerem ajustamento 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 ***[Mecanismo de interação]***	**Interação** **Alterações geométricas médias (%)**	**Recomendações relativas à coadministração**
Astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina e ivabradina *[substratos do CYP3A4]*	Apesar de não ter sido estudado, os níveis plasmáticos elevados destes medicamentos podem conduzir ao prolongamento do intervalo QTc e à ocorrência rara de *torsades de pointes.*	**Contraindicado** (ver secção 4.3)

Carbamazepina e barbitúricos de ação prolongada (incluindo, mas não limitado a: fenobarbital, mefobarbital) *[potentes indutores do CYP450]*	Apesar de não ter sido estudado, é provável que a carbamazepina e os barbitúricos de ação prolongada diminuam significativamente as concentrações plasmáticas do voriconazol.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Efavirenz (inibidor da transcriptase reversa não-nucleósido) *[indutor do CYP450, inibidor e substrato do CYP3A4]* Efavirenz 400 mg OD, coadministrado com 200 mg BID de voriconazol * Efavirenz 300 mg OD, coadministrada com 400 mg BID de voriconazol*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazol C_{max} ↓ 61% Voriconazol AUCτ ↓ 77% Comparando com 600 mg OD de efavirenz, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↑ 23% Voriconazol AUCτ ↑ 7%	Doses padrão de voriconazol e doses de efavirenz (400 mg OD ou mais elevadas) é **contraindicado** (ver secção 4.3). O voriconazol pode ser coadministrado com efavirenz se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 400 mg BID e a dose de efavirenz for reduzida para 300 mg OD. Quando o tratamento com o voriconazol for interrompido, deve retomar-se a dose inicial de efavirenz (ver secções 4.2 e 4.4).
Alcaloídes da cravagem de centeio (incluindo, mas não limitado a: ergotamina e di-hidroergotamina) *[substratos do CYP3A4]*	Apesar de não ter sido estudado, o voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas dos alcaloídes da cravagem do centeio e conduzir ao ergotismo.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Lurasidona *[substrato do CYP3A4]*	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de lurasidona.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Naloxegol *[substrato do CYP3A4]*	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de naloxegol.	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Rifabutina *[potente indutor do CYP450]* 300 mg OD 300 mg OD (coadministrado com 350 mg BID de voriconazol)*	Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUCτ ↓ 78% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUCτ ↓ 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

300 mg OD (coadministrado com 400 mg BID de voriconazol)*	Rifabutina C_{max} ↑ 195% Rifabutina AUCτ ↑ 331% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUCτ ↑ 87%	doentes com peso inferior a 40 kg) (ver secção 4.2). 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 C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUCτ ↓ 96%	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Ritonavir (inibidor da protease) *[potente indutor do CYP450; inibidor e substrato do CYP3A4]* Dose elevada (400 mg BID) Dose baixa (100 mg BID)*	 Ritonavir C_{max} e AUCτ ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUCτ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUCτ ↓13% Voriconazol C_{max} ↓24% Voriconazol AUCτ ↓ 39%	 A coadministração de voriconazol e doses elevadas de ritonavir (400 mg e superiores BID) é **contraindicada** (ver secção 4.3). A coadministração de voriconazol e doses baixas de ritonavir (100 mg BID) deve ser evitada, a não ser que a avaliação benefício/risco para o doente justifique a utilização de voriconazol.
Hipericão *[indutor do CYP450; indutor P-gp]* 300 mg TID (coadministrado com uma dose única de 400 mg de voriconazol)	Num estudo independente publicado, voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	**Contraindicado** (ver secção 4.3)
Tolvaptano *[substrato do CYP3A]*	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 e durante a fase de titulação da dose de venetoclax (ver secção 4.3). É necessária uma redução da dose de venetoclax, segundo as instruções da informação de prescrição do venetoclax, durante a dose diária no estado estacionário; recomenda-se uma monitorização cuidadosa

		quanto a sinais de toxicidade.
Fluconazol (200 mg OD) *[inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]*	Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol AUCτ ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUCτ ND	Não foi estabelecida a redução e/ou a frequência da dose de voriconazol e fluconazol que poderia eliminar este efeito. Recomenda-se a monitorização das reações adversas associadas ao voriconazol, caso o mesmo seja usado sequencialmente após o fluconazol.
Fenitoína *[substrato do CYP2C9 e potente indutor do CYP450]* 300 mg OD 300 mg OD (coadministração de 400 mg BID com voriconazol)*	 Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUCτ ↓↓ 69% Fenitoína C_{max} ↑ 67% Fenitoína AUCτ ↑ 81% Comparando com 200 mg BID de voriconazol, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol AUCτ ↑ 39%	O uso concomitante de voriconazol e fenitoína deve ser evitado, a menos que o benefício supere o risco. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis plasmáticos da fenitoína. A fenitoína pode ser coadministrada com voriconazol se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 5 mg/kg BID por via intravenosa ou de 200 mg para 400 mg BID por via oral (100 mg para 200 mg BID por via oral em doentes com peso inferior a 40 kg) (ver secção 4.2)
Letermovir *[indutor do CYP2C9 e CYP2C19]*	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Se a administração concomitante de voriconazol com letermovir não puder ser evitada, monitorizar quanto à perda de eficiência do voriconazol.
Glasdegib *[substrato do CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e que aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc.	Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a monitorização frequente do ECG (ver secção 4.4).
Inibidores da tirosinacinase (incluindo, mas não limitado a: p. ex., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) *[substratos do CYP3A4]*	Embora não tenha sido estudado, o voriconazol poderá aumentar as concentrações plasmáticas de inibidores da tirosinacinase metabolizados pelo CYP3A4.	Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a redução da dose de inibidor da tirosinacinase e uma monitorização clínica cuidadosa (ver secção 4.4).
Anticoagulantes		

Varfarina (dose única de 30 mg, coadministrada com 300 mg BID de voriconazol) *[substrato do CYP2C9]* Outros cumarínicos orais (incluindo, mas não limitado a: femprocumom, acenocumarol) *[substratos do CYP2C9, CYP3A4]*	O aumento máximo do tempo de protrombina foi de, aproximadamente, 2 vezes. Apesar de não ter sido estudado, o voriconazol pode aumentar a concentração plasmática dos anticoagulantes cumarínicos que pode aumentar o tempo de protrombina.	Recomenda-se a monitorização cuidadosa do tempo de protrombina ou outros testes adequados de anticoagulação, e a dose dos anticoagulantes deve ser ajustada em conformidade.
Ivacaftor *[substrato do CYP3A4]*	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas do ivacaftor com risco de aumento dos efeitos adversos.	Recomenda-se a redução da dose de ivacaftor.
Benzodiazepinas *[substratos do CYP3A4]* Midazolam (dose única de 0,05 mg/kg IV) Midazolam (dose única de 7,5 mg oral) Outras benzodiazepinas (incluindo, mas não limitado a: p. ex., triazolam, alprazolam)	Num estudo independente publicado, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 vezes Num estudo independente publicado, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 vezes Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 vezes Apesar de não ter sido estudado 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.	Deve ser considerada a redução da dose das benzodiazepinas.
Imunosuppressores *[substrates do CYP3A4]* Sirolímus (dose única de 2 mg) Everolímus *[também substrato da P-gp]* Ciclosporina (em indivíduos transplantados renais estáveis em terapia crónica com	Num estudo independente publicado, Sirolímus C_{max} ↑ 6,6 vezes Sirolímus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 vezes Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de everolímus. Ciclosporina C_{max} ↑ 13% Ciclosporina AUCτ ↑ 70%	A coadministração de voriconazol e sirolímus é **contraindicada** (ver secção 4.3). 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). Quando se inicia o voriconazol em doentes sob terapêutica com

ciclosporina) Tacrolimus (dose única de 0,1 mg/kg)	 Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUCτ ↑ 221%	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. Quando se inicia o tratamento com voriconazol em doentes sob terapêutica com tacrolimus, recomenda-se a redução da dose de tacrolimus para um terço da dose inicial e a monitorização cuidadosa dos seus níveis. Níveis de tacrolimus aumentados foram associados a nefrotoxicidade. Quando o voriconazol é descontinuado, os níveis de tacrolimus devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose aumentada, se necessário.
Opiáceos de ação prolongada *[substratos do CYP3A4]* Oxicodona (dose única de 10 mg)	Num estudo independente publicado, Oxicodona C_{max} ↑ 1,7 vezes Oxicodona $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 vezes	Deve ser considerada a redução da dose de oxicodona e outros opiáceos de ação prolongada metabolizados pelo CYP3A4 (ex. hidrocodona). Pode ser necessária uma monitorização frequente das reações adversas associadas aos opiáceos.
Metadona (32-100 mg OD) *[substrato do CYP3A4]*	R-metadona (ativa) C_{max} ↑ 31% R-metadona (ativa) AUCτ ↑ 47% S-metadona Cmax ↑ 65% S-metadona AUCτ ↑ 103%	Recomenda-se a monitorização frequente das reações adversas e toxicidade relacionados com a metadona, incluindo o prolongamento do intervalo QTc. Poderá ser necessário reduzir a dose de metadona.
Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) *[*substratos do CYP2C9*]*	S-Ibuprofeno C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofeno $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%	Recomenda-se a monitorização frequente das reações adversas e

Ibuprofeno (dose única de 400 mg) Diclofenac (dose única de 50 mg)	Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	toxicidade relacionadas com os AINEs. Pode ser necessária a redução da dose dos AINEs.
Omeprazol (40 mg OD)* *[inibidor do CYP2C19; substrato do CYP2C19 e do CYP3A4]*	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUCτ ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol AUCτ ↑ 41% Outros inibidores da bomba de protões que são substrato do CYP2C19 também podem ser inibidos pelo voriconazol e pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos.	Não é recomendado ajuste posológico do voriconazol. Quando se inicia o tratamento com voriconazol em doentes em terapêutica com dose de 40 mg ou superiores de omeprazol, recomenda-se que a dose de omeprazol seja reduzida para metade.
Contracetivos orais* *[substrato do CYP3A4; inibidor do CYP2C19]* Noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg OD)	Etinilestradiol C_{max} ↑ 36% Etinilestradiol AUCτ ↑ 61% Noretisterona C_{max} ↑ 15% Noretisterona AUCτ ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol AUCτ ↑ 46%	Recomenda-se a monitorização das reações adversas dos contracetivos 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 $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 vezes Num estudo independente publicado, Fentanilo $AUC_{0-\infty}$↑ 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 metabolisados pelo CYP3A4 (ex. sufentanilo). Recomenda-se a monitorização alongada e frequente para a depressão respiratória e reações adversas associadas com outros opiáceos.
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 metabolisadas pelo CYP3A4 e pode levar a rabdomiólise.	Se a administração concomitante de voriconazol com estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 não puder ser evitada, deve considerar-se a redução da dose das estatinas.
Sulfonilureias (incluindo, mas não limitado a: 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 hipoglicemia.	Recomenda-se a monitorização cuidadosa da glicemia. Deve ser considerada a redução da dose das sulfonilureias.
Alcalóides da Vinca (incluindo, mas não limitado a: vincristina e vinblastina) *[substratos do CYP3A4]*	Apesar de tal não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas dos	Deve ser considerada a redução da dose dos alcalóides da vinca.

	alcalóides da vinca e cause neurotoxicidade.	
Outros inibidores da protease do VIH (incluindo, mas não limitado a: 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 pelos inibidores da protease do VIH.	Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.
Outros inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (ITRNN) (incluindo, mas não limitado a: 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 induzido pelos ITRNN.	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 C_{max} ↑ 18% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 23%	Não é necessário ajuste de dose
Digoxina (0,25 mg OD) *[substrato P-gp]*	Digoxina C_{max} ↔ Digoxina AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Indinavir (800 mg TID) *[inibidor e substrato do CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) *[inibidor do CYP3A4]* Azitromicina (500 mg OD)	 Voriconazol C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} e AUC_{τ} ↔ Desconhece-se o efeito do voriconazol na eritromicina ou na azitromicina.	Não é necessário ajuste de dose
Ácido micofenólico (dose única de 1 g) *[substrato da UDP-glucorunil transferase]*	Ácido micofenólico C_{max} ↔ Ácido micofenólico AUC_{t} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Corticosteroides Prednisolona (dose única de 60 mg) *[substrato do CYP3A4]*	 Prednisolona C_{max} ↑ 11% Prednisolona $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Não é necessário ajuste de dose

		Os doentes em tratamento de longa duração com voriconazol e corticosteroides (incluindo corticosteroides inalados, por exemplo, budesonida e corticosteroides intranasais) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à disfunção do córtex adrenal durante o tratamento e quando o voriconazol é descontinuado (ver secção 4.4).
Ranitidina (150 mg BID) *[aumento do pH gástrico]*	Voriconazol C_{max} and AUCτ ↔	Não é necessário ajuste de dose
Flucloxacillina [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 de voriconazol na mulher grávida.

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

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

Mulheres com potencial para engravidar

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

Amamentação

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

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

Voriconazol Accord tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. 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 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 refractárias, doentes não-neutropénicos com candidemia ou aspergilose e voluntários saudáveis.

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

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

Lista tabelar de reações adversas

Atendendo a que a maioria dos estudos não apresentavam ocultação, todas as reações adversas com uma possível relação causal com o fármaco em estudo e as suas categorias de frequência em 1.873 adultos, de estudos terapêuticos (1,603) e profiláticos (270) agrupados, estão listadas, por classe de sistemas de órgãos, na tabela abaixo.

As categorias de frequência são expressas como: Muito frequentes (≥1/10); Frequentes (≥ 1/100 e <1/10); Pouco frequentes (≥1/1000 e <1/100); Raros (≥1/10000 e < 1/1000); Muito raros <1/10000); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.
Efeitos indesejáveis notificados em indivíduos que receberam voriconazol:

Classes de sistemas de órgãos	**Muito frequentes ≥ 1/10**	**Frequentes ≥ 1/100, < 1/10**	**Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100**	**Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000**	**Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)**
Infeções e infestações		sinusite	colite pseudomembranosa		
Neoplasias benignas malignas e não especificadas		carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo *in situ* ou doença de Bowen)*			

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
(incl.quistos e polipos)					
Doenças do sangue e do sistema linfático		agranulocitose[1], pancitopenia, trombocitopenia[2], leucopenia, anemia	insuficiência da medula óssea, linfoadenopatia, eosinofilia	coagulação intravascular disseminada	
Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade	reação anafilactoide	
Doenças endócrinas			insuficiência suprarrenal, hipotiroidismo	hipertiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	edema periférico	hipoglicemia, hipocaliemia, hiponatremia			
Perturbações do foro psiquiátrico		depressão, alucinações, ansiedade, insónias, agitação, estado confusional			
Doenças do sistema nervoso	cefaleias	convulsões, síncope, tremor, hipertonia[3], parestesia, sonolência, tonturas	edema cerebral, encefalopatia[4], doença extrapiramidal[5], neuropatia periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	encefalopatia hepática, síndrome Guillain-Barre, nistagmo	
Afeções oculares	compromisso visual[6]	hemorragia da retina	alterações do nervo ótico[7], papiloedema[8], crise oculógira, diplopia, esclerite, blefarite	atrofia ótica, opacidade da córnea	
Afeções do ouvido e do labirinto			hipoacusia, vertigens, acufeno		

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	Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Cardiopatias		arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	fibrilhação ventricular, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular, prolongamento de QT no eletrocardiograma, taquicardia supraventricular	torsades de pointes, bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio de ramo, 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, vómitos, dor abdominal, náuseas	queilite, dispepsia, obstipação, gengivite	peritonite, pancreatite, edema da língua, duodenite, gastroenterite, glossite		
Afeções hepatobiliares	parâmetros da função hepática anómalos	icterícia, icterícia colestática, hepatite[10]	insuficiência hepática, hepatomegalia, colecistite, colelitíase		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea	dermatite esfoliativa, alopecia, erupção cutânea maculo-papular, prurido, eritema, fototoxicidade**	síndrome de Stevens-Johnson[8], púrpura, urticária, dermatite alérgica, erupção cutânea papular, erupção cutânea macular, eczema	necrólise epidérmica tóxica[8], reação medicamentosa com eosinofilia com sintomas sistémicos (DRESS), angioedema, queratose actínica*, pseudoporfíria eritema multiforme, psoríase, hipersensibili	lúpus eritematoso cutâneo*, efélides*, lentigo*

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	Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
				dade ao fármaco	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dores de costas	artrite, periostite*,**		
Doenças renais e urinárias		insuficiência renal aguda, hematúria	necrose tubular renal, proteinúria, nefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	pirexia	dor torácica, edema facial[11], astenia, arrepios	reação no local de perfusão, síndrome tipo gripal		
Exames complementares de diagnóstico		creatinina plasmática aumentada	ureia plasmática aumentada, colesterol plasmático aumentado		

*RAM identificadas na pós-comercialização
**Categoria de frequência baseada num estudo observacional que utilizou dados do mundo real de fontes de dados secundárias na Suécia.
[1] Inclui neutropenia febril e neutropenia.
[2] Inclui púrpura trombocitopénica imune.
[3] Inclui rigidez da nuca e tetania.
[4] Inclui encefalopatia hipóxico-isquémica e encefalopatia metabólica.
[5] Inclui acatisia e parkinsonismo.
[6] Ver parágrafo sobre "Compromissos visuais" na secção 4.8.
[7] Foi notificada nevrite ótica prolongada na pós-comercialização. Ver secção 4.4.
[8] Ver secção 4.4.
[9] Inclui dispneia e dispneia de esforço.
[10] Inclui lesão hepática induzida pelo fármaco, hepatite tóxica, lesão hepatocelular e hepatotoxicidade.
[11] Inclui edema periorbital, edema dos lábios e edema da boca.

Descrição de reações adversas selecionadas

Compromissos visuais
Em ensaios clínicos, os compromissos visuais (incluindo visão turva, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, distúrbio ocular, visão de halo, cegueira noturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma cintilante, acuidade visual reduzida, brilho visual, defeito no campo visual, flocos vítreos e xantopsia) com voriconazol foram muito frequentes. Estes compromissos visuais foram transitórios 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. Os compromissos visuais foram geralmente ligeiros, resultando raramente em descontinuação, e não foram associadas a sequelas a longo prazo. Os compromissos visuais podem ser associados 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 electrorretinograma (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 de acontecimentos adversos visuais prolongados no período pós-comercialização (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 erupção cutânea foi de gravidade ligeira a moderada. Durante o tratamento com o voriconazol, os doentes desenvolveram reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) (pouco frequente), necrólise epidérmica tóxica (NET) (raro), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (raro) e eritema multiforme (raro) (ver secção 4.4).

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

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

Testes da função hepática
A incidência global de aumentos das transaminases > 3 x LSN (não compreende necessariamente um acontecimento adverso) no programa clínico do voriconazol foi de 18,0% (319/1768) em adultos e 25,8% (73/283) em indivíduos pediátricos que receberam voriconazol em utilização terapêutica e profilática agrupada. 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 ajustamento da dose ou após ajustamento da dose, incluindo descontinuação do tratamento.

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

Profilaxia
Num estudo aberto, comparativo, multicêntrico de comparação do voriconazol e do 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 acontecimentos adversos foi notificada em 39,3% dos indivíduos *versus* 39,6% dos indivíduos no ramo do itraconazol. Os acontecimentos adversos hepáticos emergentes do tratamento resultaram na interrupção permanente da medicação do estudo em 50 indivíduos (21,4%) tratados com voriconazol e em 18 indivíduos (7,1%) tratados com itraconazol.

População pediátrica

A segurança de voriconazol foi investigada em 288 doentes pediátricos com idades dos 2 aos <12 anos (169) e dos 12 aos <18 anos (119) que receberam voriconazol em utilização profilática (183) e terapêutica (105) em ensaios clínicos. A segurança de voriconazol foi também investigada em 158 doentes pediátricos adicionais com 2 a <12 anos de idade em programas de uso compassivo. Globalmente, o perfil de segurança de voriconazol na população pediátrica foi semelhante ao dos adultos. Contudo, observou-se uma tendência para uma maior frequência de elevação das enzimas hepáticas, comunicada como acontecimentos adversos nos ensaios clínicos em doentes pediátricos, em comparação com os adultos (14,2% de aumentos das transaminases em pediatria em comparação com 5,3% nos adultos). Os dados pós-comercialização sugiram poder haver uma maior ocorrência de reações cutâneas (especialmente eritema) nos doentes pediátricos, em comparação com os adultos. Nos 22 doentes 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 fotosensibilidade (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

As notificações de suspeitas de reações adversas após a AIM são importantes. Estas permitem a monitorização continua da relação benefício / risco do medicamento. Os profissionais de saúde são convidados a notificar quaisquer suspeitas de reações adversas por meio do sistema de comunicação nacional listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

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

Não é conhecido o antídoto para o voriconazol.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico – derivados triazólicos e tetrazólicos
Código ATC: J02A C03

Modo de ação

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

Relação farmacocinética-farmacodinâmica

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

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

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

Eficácia e segurança clínica

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

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

Outras infeções fúngicas tratadas (frequentemente com resposta completa ou parcial) incluem casos isolados de *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium* spp., incluindo *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp. incluindo infeções por *T. beigelii.*

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

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

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

As espécies envolvidas com maior frequência em infeções humanas incluem: *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* e *C. krusei*, as quais exibem usualmente valores das concentrações inibidoras mínimas (CIMs) 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).

Limites dos testes de suscetibilidade

Os critérios interpretativos CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de suscetibilidade foram estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para voriconazol e são enumerados no seguinte endereço:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 pôde 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, devido a 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 de enxerto *versus* hospedeiro e, em particular, infeções cerebrais (normalmente associadas a uma mortalidade de 100%).

Estes estudos incluiram doentes com transplante de medula óssea e transplantados de orgãos 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 cinco do grupo tratado com anfotericina B seguida de fluconazol também apresentavam infeção micológica documentada do tecido profundo. Os doentes com compromisso renal foram excluídos deste estudo. A duração média do tratamento foi de 15 dias em ambos os ramos 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 ramos 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 refractárias por *Candida* spp.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Parâmetro de avaliação primário do estudo
** Diferença na percentagem, IC de 95% e valores obtidos após o ajuste para aleatorização

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

LMA

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

* Parâmetro de avaliação primário do estudo
** Utilizando uma margem de 5%, é demonstrada a não inferioridade
*** Diferença na percentagem, IC de 95% e obtidos após o ajuste para aleatorização

Regimes de condicionamento mieloablativo

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

* Parâmetro de avaliação primário do estudo
** Utilizando uma margem de 5%, é demonstrada a não inferioridade
*** Diferença na percentagem, IC de 95% e obtidos após o ajuste para aleatorização

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

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

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

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

Duração do tratamento

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

População pediátrica

Cinquenta e três doentes pediátricos com 2 a <18 anos de idade foram tratados com voriconazol em dois ensaios clínicos prospetivos, abertos, não comparativos, multicêntricos. Um estudo recrutou 31 doentes com aspergilose invasiva (AI) possível, provada ou provável, dos quais 14 doentes tinham AI provada ou provável e foram incluídos nas análises de eficácia de MITT. O segundo estudo recrutou 22 doentes com candidíase invasiva, incluindo candidemia (CCI), e candidíase esofágica (CE) que exigiram terapêutica primária ou de resgate, dos quais 17 foram incluídos na análise de eficácia de MITT. Nos doentes com AI, as taxas globais de resposta global às 6 semanas foram de 64,3% (9/14), a taxa de resposta global foi de 40% (2/5) para os doentes com 2 a <12 anos de idade e 77,8% (7/9) para os doentes com 12 a <18 anos de idade. Nos doentes com CCI, a taxa de resposta global no EOT foi de 85,7% (6/7) e para os doentes com CE a taxa global de resposta no EOT foi de 70% (7/10). A taxa global de resposta (CCI e CE combinadas) foi de 88,9% (8/9) para os 2 a <12 anos de idade e de 62,5% (5/8) para os 12 a <18 anos de idade.

Ensaios clínicos para avaliar o intervalo QTc

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

A farmacocinética do voriconazol foi caracterizada em indivíduos saudáveis, populações especiais e doentes. Durante a administração por via oral de 200 mg ou 300 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias em doentes com risco de aspergilose (nomeadamente doentes com neoplasias malignas do tecido linfático ou hematopoiético), as características farmacocinéticas observadas de absorção rápida e consistente, acumulação e 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 das doses 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□). 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 dosagem. Sem a dose de carga, ocorre acumulação durante a dose múltipla, duas vezes por dia, sendo as concentrações plasmáticas de voriconazol atingidas pelo 6.º dia, na maioria dos indivíduos.

Absorção

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

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

A variabilidade interindividual da farmacocinética do voriconazol é elevada.

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

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

Eliminação

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

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

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

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

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

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

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

Nos estudos terapêuticos não foi feito ajuste posológico com base na idade. Foi observada 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 em doentes adolescentes e crianças são baseadas numa análise populacional de farmacocinética de dados obtidos a partir de 112 doentes pediátricos imunocomprometidos com idades compreendidas entre os 2 e <12 anos e 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 avaliados em três estudos farmacocinéticos pediátricos. As doses de carga intravenosa de 6 mg/kg duas vezes no primeiro dia seguidas por doses intravenosas de 4 mg/kg duas vezes por dia e comprimidos orais de 300 mg duas vezes ao dia, foram avaliadas num estudo farmacocinético de adolescentes. Foi observada uma maior variabilidade interindividual em doentes pediátricos comparativamente aos adultos.

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

Uma dose intravenosa de 8 mg/kg intravenosa proporcionará uma exposição ao voriconazol aproximadamente 2 vezes superior do que a 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 em doentes pediátricos, devido a uma maior massa hepática em relação à massa corporal. A biodisponibilidade oral pode ser, contudo, limitada em doentes pediátricos com má absorção e muito baixo peso corporal para a idade. Nesse caso, é recomendada a administração intravenosa de voriconazol.

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

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

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

Num estudo oral de dose múltipla, a AUC 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 orgão alvo. À semelhança de outros agentes antifúngicos, ocorreu hepatotoxicidade com exposições plasmáticas semelhantes às obtidas com doses terapêuticas no ser humano. No rato, ratinho e cão, o voriconazol induziu igualmente alterações suprarrenais mínimas. Estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade ou potencial carcinogénico, não revelaram perigo especial para o ser humano.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Amido pré-gelificado
Croscarmelose sódica
Povidona

Estearato de magnésio

Revestimento por película

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVC/Alumínio em embalagens de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ou 100 comprimidos revestidos por película ou blister PVC/Alumínio em doses unitárias em embalagens de 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 ou 100x1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

Voriconazol Accord 50 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/835/001-009,
EU/1/13/835/019-024

Voriconazol Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/835/010-018,
EU/1/13/835/025-030

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

Data da primeira autorização: 16 de maio de 2013
Data da última renovação: 8 de fevereiro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polónia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Baixos

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

- **Relatórios Periódicos de Segurança** (RPS)

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

Medidas adicionais de minimização do risco

- *Cartão de Alerta do Doente para fototoxicidade e CEC:*

  - Recorda os doentes dos riscos de fototoxicidade e CEC durante o tratamento com voriconazol.
  - Recorda os doentes de quando e como notificar sinais e sintomas relevantes de fototoxicidade e cancro de pele.
  - Recorda os doentes que devem tomar medidas para minimizar o risco de reações cutâneas e CEC (evitando a exposição à luz solar e utilizando protetor solar e vestuário de proteção) durante o tratamento com voriconazol e informar os profissionais de saúde caso desenvolvam anomalias cutâneas relevantes.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (Blister dos comprimidos revestidos por película de 50 mg – Embalagem de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 comprimidos)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voriconazol Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
voriconazol

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

Cada comprimido contém 50 mg de voriconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 comprimidos revestidos por película
10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
10x1 comprimidos revestidos por película
14x1 comprimidos revestidos por película
28x1 comprimidos revestidos por película
30x1 comprimidos revestidos por película
56x1 comprimidos revestidos por película
100x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/13/835/001 2 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/002 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/003 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/004 20 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/005 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/006 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/007 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/008 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/009 100 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/019 10x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/020 14x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/021 28x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/022 30x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/023 56x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/024 100x1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Voriconazol Accord #50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

Blister (Blister de folha de alumínio dos comprimidos revestidos por película de 50 mg (todas as embalagens blister))

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voriconazol Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
voriconazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (Blister dos comprimidos revestidos por película de 200 mg – Embalagem de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 comprimidos)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voriconazol Accord 200 mg comprimidos revestidos por película
voriconazol

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

Cada comprimido contém 200 mg de voriconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 comprimidos revestidos por película
10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
10x1 comprimidos revestidos por película
14x1 comprimidos revestidos por película
28x1 comprimidos revestidos por película
30x1 comprimidos revestidos por película
56x1 comprimidos revestidos por película
100x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/13/835/010 2 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/011 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/012 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/013 20 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/014 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/015 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/016 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/017 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/018 100 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/025 10x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/026 14x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/027 28x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/028 30x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/029 56x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/835/030 100x1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Voriconazol Accord #200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

Blister (Blister de folha de alumínio dos comprimidos revestidos por película de 200 mg (todas as embalagens blister))

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voriconazol Accord 200 mg comprimidos revestidos por película
voriconazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Voriconazol Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
Voriconazol Accord 200 mg comprimidos revestidos por película
voriconazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Voriconazol Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Voriconazol Accord
3. Como tomar Voriconazol Accord
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Voriconazol Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Voriconazol Accord e para que é utilizado

Voriconazol Accord contém a substância ativa voriconazol. Voriconazol Accord é um medicamento antifúngico. Atua por destruição ou paragem do crescimento destes fungos que causam infeções.

É utilizado para o tratamento de doentes (adultos e crianças com idade superior a 2 anos) com:
- aspergilose invasiva (um tipo de infeção fúngica devida a *Aspergillus sp.*),
- candidemia (outro tipo de infeção fúngica devida a *Candida sp.*), em doentes não-neutropénicos (doentes sem contagem de glóbulos brancos anormalmente baixa),
- infeções invasivas graves por *Candida sp.*, quando o fungo é resistente ao fluconazol (outro medicamento antifúngico),
- infeções fúngicas graves causadas por *Scedosporium sp.* ou *Fusarium sp.* (duas espécies diferentes de fungos).

Voriconazol Accord destina-se a doentes com infeções fúngicas graves, possivelmente com risco de vida.

Prevenção de infeções fúngicas em recetores de transplante de medula óssea de elevado de risco.

Este medicamento deve apenas ser utilizado sob supervisão de um médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Voriconazol Accord

Não tome Voriconazol Accord
- se tem alergia ao voriconazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

É muito importante que informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar ou tomou quaisquer outros medicamentos, mesmo aqueles que são obtidos sem receita médica, ou medicamentos à base de plantas.

Os medicamentos descritos na lista seguinte não podem ser tomados durante o tratamento com Voriconazol Accord:

- Terfenadina (utilizado para as alergias)
- Astemizol (utilizado para as alergias)
- Cisaprida (utilizado para os problemas de estômago)
- Pimozida (utilizado para o tratamento de doenças mentais)
- Quinidina (utilizado para o batimento irregular do coração)
- Ivabradina (utilizado para sintomas de insuficiência cardíaca crónica)
- Rifampicina (utilizado para o tratamento da tuberculose)
- Efavirenz (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 400 mg ou superiores, uma vez por dia
- Carbamazepina (utilizado no tratamento das convulsões)
- Fenobarbital (utilizado para situações graves de insónia e convulsões)
- Alcalóides da cravagem do centeio (por exemplo, ergotamina, di-hidroergotamina; utilizados para a enxaqueca)
- Sirolímus (utilizado em doentes transplantados)
- Ritonavir (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 400 mg ou superiores, duas vezes por dia.
- Hipericão (suplemento à base de plantas)
- Naloxegol [utilizado para tratar a prisão de ventre causada especificamente por medicamentos analgésicos, chamados opioides (por exemplo, morfina, oxicodona, fentanilo, tramadol, codeína)]
- Tolvaptano [utilizado para tratar a hiponatremia (níveis baixos de sódio no sangue) ou para abrandar o declínio da função renal em doentes com doença renal poliquística]
- Lurasidona (utilizado para tratar a depressão)
- Venetoclax (utilizado para tratar doentes com leucemia linfocítica crónica – LLC)

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Voriconazol Accord se:

- teve uma reação alérgica a outros azóis.
- sofre, ou sofreu, de uma doença do fígado. Se tem uma doença do fígado, o seu médico poderá prescrever-lhe uma dose mais baixa de Voriconazol Accord. O seu médico deve igualmente monitorizar a função do seu fígado durante o período em que está a ser tratado com Voriconazol Accord, efetuando análises ao sangue.
- sabe que tem cardiomiopatia, batimentos cardíacos irregulares, ritmo cardíaco lento ou uma alteração no eletrocardiograma (ECG) chamada "síndrome do QTc longo".

Deve evitar por completo a luz solar e a exposição solar durante o tratamento. É importante cobrir as áreas da pele expostas ao sol e usar protetor solar, com elevado fator de proteção (FPS), uma vez que pode ocorrer um aumento da sensibilidade da pele aos raios solares UV. Isto pode ser ainda aumentado por outros medicamentos que tornam a pele mais sensível à luz solar, como o metotrexato. Estas precauções aplicam-se também às crianças.

Enquanto está a ser tratado com Voriconazol Accord:
- informe o seu médico imediatamente
    - caso sofra uma queimadura solar
    - caso desenvolva uma erupção na pele grave ou vesículas (bolhas) na pele
    - caso surja dor nos ossos.

Se desenvolver alterações na pele como acima descritas, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista, o qual, após consulta, poderá decidir que é importante que seja observado regularmente. Existe uma pequena probabilidade de desenvolvimento de cancro da pele associada à utilização a longo prazo de Voriconazol Accord.

Se desenvolver sinais de “insuficiência suprarrenal”, situação na qual as glândulas suprarrenais não produzem quantidades adequadas de determinadas hormonas esteroides, tais como o cortisol, o que pode levar a sintomas como fadiga crónica ou de longa duração, fraqueza muscular, perda de apetite, perda de peso, dor abdominal, fale com o seu médico.

Se desenvolver sinais de “síndrome de Cushing”, uma doença na qual o organismo produz demasiad quantidade da hormona cortisol, o que pode levar a sintomas tais como: aumento de peso, papos d gordura nas costas entre os ombros, um rosto arredondado (face em lua cheia), escurecimento da pel da barriga, coxas, seios e braços, pele fina, facilidade em fazer nódoas negras, nível elevado de açúca no sangue, crescimento excessivo de pelos no corpo, transpiração excessiva, informe o seu médico.

O seu médico deve monitorizar a função do seu fígado e rim através da realização de análises ao sangue.

Crianças e adolescentes
Voriconazole Accord não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e Voriconazol Accord
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Alguns medicamentos, quando tomados ao mesmo tempo que Voriconazol Accord, podem afetar o modo de funcionamento de Voriconazol Accord ou Voriconazol Accord pode afetar o modo de funcionamento desses medicamentos.

Informe o seu médico caso esteja a tomar o seguinte medicamento, uma vez que deve ser evitado, se possível, o tratamento em simultâneo com Voriconazol Accord:

- Ritonavir (utilizado no tratamento da infeção por VIH) em doses de 100 mg, duas vezes por dia.
- Glasdegib (utilizado no tratamento do cancro) – se precisar de utilizar os dois medicamentos, o médico irá monitorizar o seu ritmo cardíaco com frequência.

Informe o seu médico se estiver a tomar um dos medicamentos seguintes uma vez que o tratamento concomitante com Voriconazol Accord deverá ser evitado, e poderá ser necessário um ajuste da dose de voriconazol:

- Rifabutina (utilizado para tratamento da tuberculose). Se já está a ser tratado com rifabutina as suas análises ao sangue e os efeitos adversos à rifabutina, terão de ser monitorizados.
- Fenitoína (utilizado para tratamento da epilepsia). Se já está a ser tratado com fenitoína a sua concentração sanguínea de fenitoína terá de ser monitorizada durante o tratamento com Voriconazol Accord e a dose poderá ser ajustada.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, pois podem necessitar de um ajuste de dose ou de serem monitorizados para verificar se os medicamentos e/ou Voriconazol Accord continuam a ter o efeito desejado:

- Varfarina e outros anticoagulantes (por exemplo, femprocumon, acenocumarol) (utilizados para diminuir a coagulação do sangue)
- Ciclosporina (utilizado em doentes transplantados)
- Tacrolímus (utilizado em doentes transplantados)
- Sulfonilureias (ex., tolbutamida, glipizida e gliburida) (utilizadas para a diabetes)
- Estatinas (ex., atorvastatina, sinvastatina) (utilizadas para diminuir o colesterol)
- Benzodiazepinas (ex., midazolam, triazolam) (utilizadas para a insónia grave e stress)
- Omeprazol (utilizado para o tratamento de úlceras)
- Contracetivos orais (se tomar Voriconazol Accord enquanto utilizar contracetivos orais, poderá ter efeitos secundários, como náuseas e perturbações menstruais)

- Alcalóides da Vinca (ex., vincristina e vinblastina) (utilizados para tratamento do cancro)
- Indinavir e outros inibidores da protease do VIH (utilizados para tratamento de infeções pelo VIH)
- Inibidores da tirosinacinase (por exemplo, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (utilizados no tratamento do cancro)
- Inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (ex., efavirenz, delavirdina, nevirapina) (utilizados para tratamento da infeção pelo VIH) (algumas doses de efavirenz NÃO podem ser tomadas ao mesmo tempo que Voriconazol Accord)
- Metadona (utilizada para tratamento da dependência de heroína)
- Alfentanilo e fentanilo e outros opiáceos de curta ação como o sufentanilo (medicamentos para a dor utilizados em procedimentos cirúrgicos)
- Oxicodona e outros opiáceos de ação prolongada tais como a hidrocodona (utilizada para a dor severa a moderada)
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (ex., ibuprofeno, diclofenac) (utilizados para tratar a dor e a inflamação)
- Fluconazol (utilizado para infeções fúngicas)
- Everolímus (utilizado no tratamento de doentes com cancro do rim avançado e doentes transplantados)
- Letermovir [utilizado para a prevenção da doença por citomegalovírus (CMV) após um transplante de medula óssea]
- Ivacaftor: utilizado para tratar a fibrose cística
- Flucloxacilina (antibiótico utilizado contra infeções bacterianas)

Gravidez e amamentação
Voriconazol Accord não pode ser tomado durante a gravidez, exceto por indicação do seu médico. As mulheres em idade fértil deverão utilizar um método contracetivo eficaz. Contacte o seu médico imediatamente se ficar grávida enquanto está a tomar Voriconazol Accord.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Voriconazol Accord pode provocar visão turva ou sensação de desconforto à luz. Quando afetado, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas. Contacte o seu médico se tiver tido estas reações.

Voriconazol Accord contém lactose
Se o seu médico o informou que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar Voriconazol Accord.

Voriconazol Accord contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido de 50 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido de 200 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Voriconazol Accord

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá determinar a sua dose dependendo do seu peso e tipo de infeção que apresenta.

A dose recomendada para adultos (incluindo os doentes idosos) é a seguinte:

	Comprimidos	
	Doentes com peso igual ou superior a 40 kg	Doentes com peso inferior a 40 kg
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	400 mg de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas	200 mg de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	200 mg duas vezes por dia	100 mg duas vezes por dia

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico pode aumentar a dose diária para 300 mg duas vezes por dia.

O médico pode decidir diminuir a dose se tiver cirrose ligeira a moderada.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose recomendada para crianças e adolescents é a seguinte:

	Comprimidos	
	Crianças entre os 2 anos e menos de 12 e adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem menos de 50 kg	Adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem 50 kg ou mais e todos os adolescentes com mais de 14 anos
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	O tratamento será iniciado com uma perfusão	400 mg a cada 12 horas durante as primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	9 mg/kg duas vezes por dia (dose máxima diária de 350 mg duas vezes por dia)	200 mg duas vezes por dia

Dependendo da resposta ao tratamento, o seu médico pode aumentar ou diminuir a dose diária.

Os comprimidos apenas devem ser administrados se a criança for capaz de engolir comprimidos.

Tome o seu comprimido pelo menos uma hora antes, ou uma hora após uma refeição. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água.

Se estiver a tomar, ou o seu filho estiver a tomar, Voriconazol Accord para a prevenção de infeções fúngicas, o seu médico pode deixar de receitar Voriconazol Accord caso desenvolvam efeitos secundários relacionados com o tratamento.

Se tomar mais Voriconazol Accord do que deveria
Se tomar mais Voriconazol Accord do que o prescrito (ou se alguém tomar os seus comprimidos) deve procurar aconselhamento médico ou dirigir-se ao hospital mais próximo imediatamente. Leve consigo a sua embalagem de Voriconazol Accord comprimidos. Pode experimentar uma intolerância anormal à luz como consequência de ter tomado mais Voriconazol Accord do que deveria.

Caso se tenha esquecido de tomar Voriconazol Accord
É importante tomar Voriconazol Accord comprimidos regularmente, à mesma hora todos os dias. Se se esqueceu de tomar uma dose, tome a próxima dose na altura devida. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Voriconazol Accord
Tem sido demonstrado que a toma de todas as doses, nas alturas adequadas, pode aumentar consideravelmente a eficácia do medicamento. Por conseguinte, a menos que o seu médico lhe dê

indicações para interromper o tratamento, é importante que continue a tomar Voriconazol Accord de forma correta, tal como acima descrito.

Continue a tomar Voriconazol Accord até que o seu médico lhe diga para parar. Não interrompa o tratamento precocemente, já que a infeção pode não estar curada. Os doentes com um sistema imunitário enfraquecido, ou os que apresentem infeções mais graves, podem necessitar de tratamento prolongado de modo a prevenir que a infeção volte a surgir.

Quando o tratamento com Voriconazol Accord é interrompido pelo seu médico não deverá sentir quaisquer efeitos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrerem efeitos secundários, a maioria será provavelmente de natureza menor e temporária. Contudo, alguns poderão ser graves e requerer cuidados médicos.

Efeitos secundários graves – Pare de tomar Voriconazol Accord e procure um médico imediatamente
- erupção na pele
- icterícia; alterações da função do fígado nas análises sanguíneas
- pancreatite

Outros efeitos secundários

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- Problemas visuais (alterações na visão incluindo visão turva, alterações visuais da cor, intolerância anormal à perceção visual da luz, daltonismo, distúrbio ocular, visão de halo, cegueira noturna, visão oscilante, ver faíscas, aura visual, acuidade visual reduzida, brilho visual, perda de parte do campo visual habitual, manchas na visão)
- Febre
- Erupção na pele
- Náuseas, vómitos, diarreia
- Dores de cabeça
- Inchaço das extremidades
- Dores de estômago
- Dificuldade em respirar
- Enzimas hepáticas elevadas

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Inflamação dos seios perinasais, inflamação das gengivas, arrepios, fraqueza
- Número reduzido, incluindo grave, de alguns tipos de células sanguíneas vermelhas (por vezes relacionado com o sistema imunitário) e/ou brancas (por vezes com febre), número reduzido de células denominadas plaquetas que ajudam a coagulação do sangue
- Redução do açúcar no sangue, potássio no sangue reduzido, sódio no sangue reduzido
- Ansiedade, depressão, confusão, agitação, incapacidade de dormir, alucinações
- Convulsões, tremor ou movimentos musculares descontrolados, formigueiro ou sensações anormais na pele, aumento do tónus muscular, sonolência, tonturas
- Hemorragia no olho

- Problemas no ritmo cardíaco, incluindo batimento cardíaco muito rápido, batimento cardíaco muito lento, desmaios, pressão arterial reduzida, inflamação de uma veia (que pode estar associada com a formação de um coágulo sanguíneo)
- Dificuldade aguda em respirar, dor no peito, inchaço do rosto (boca, lábios e em torno dos olhos), acumulação de fluidos nos pulmões
- Obstipação, indigestão, inflamação dos lábios
- Icterícia, inflamação do fígado e lesão do fígado
- Erupções na pele que podem conduzir à formação de bolhas e descamação da pele graves, caracterizadas por uma área plana e vermelha da pele coberta de pequenos papos confluentes, vermelhidão da pele
- Comichão
- Queda de cabelo
- Dor lombar
- Falência renal, sangue na urina, alterações nos testes de função renal
- Queimadura solar ou reação grave da pele após exposição à luz ou ao sol
- Cancro da pele

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Sintomas gripais, irritação e inflamação do trato gastrointestinal, inflamação do trato gastrointestinal, causando diarreia associada aos antibióticos, inflamação dos vasos linfáticos
- Inflamação do tecido fino que reveste a parede interna do abdómen e cobre os órgãos abdominais
- Glândulas linfáticas aumentadas (por vezes doloroso), falência da medula óssea, aumento dos eosinófilos
- Depressão da função da glândula suprarrenal, hipoatividade da glândula tiroideia
- Alterações do funcionamento cerebral, sintomas tipo parkinsonianos, lesão do nervo que pode originar dormência, dor, formigueiro ou sensação de queimadura nas mãos ou nos pés
- Problemas de equilíbrio ou coordenação
- Inchaço cerebral
- Visão dupla, problemas graves nos olhos, incluindo: dor e inflamação dos olhos e pálpebras, movimentos anómalos dos olhos, danos do nervo ótico resultando em problemas de visão, inchaço do disco ótico
- Diminuição da sensibilidade ao toque
- Alteração do paladar
- Dificuldades de audição, zumbidos nos ouvidos, vertigens
- Inflamação de certos órgãos internos – pâncreas e duodeno, inchaço e inflamação da língua
- Fígado aumentado, falência do fígado, doença da vesícula biliar, pedra na vesícula
- Inflamação das articulações, inflamação das veias sob a pele (que pode estar associada à formação de um coágulo sanguíneo)
- Inflamação do rim, proteínas na urina, danos no rim
- Ritmo cardíaco muito rápido ou falhas nos batimentos cardíacos, por vezes com impulsos elétricos erráticos
- Anomalias no eletrocardiograma (ECG)
- Aumento do colesterol no sangue, aumento da ureia no sangue
- Reações alérgicas na pele (por vezes graves), incluindo uma afeção da pele potencialmente fatal que provoca bolhas dolorosas e lesões na pele e nas membranas mucosas, especialmente na boca, inflamação da pele, urticária, vermelhidão e irritação da pele, descoloração vermelha ou roxa da pele, que pode ser causada por uma baixa contagem de plaquetas, eczema
- Reação no local da perfusão
- Reação alérgica ou resposta imunitária exagerada
- Inflamação do tecido que envolve os ossos

Raros: podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- Hiperatividade da glândula tiróideia
- Deterioração da função cerebral que consiste numa complicação grave de doença do fígado

- Perda da maior parte das fibras no nervo ótico, opacificação da córnea, movimento involuntário do olho
- Fotossensibilidade bolhosa
- Uma doença em que o sistema imunitário ataca parte do sistema nervoso periférico
- Problemas do ritmo cardíaco ou da condução (por vezes fatais)
- Reação alérgica potencialmente fatal
- Distúrbio do sistema de coagulação do sangue
- Reações alérgicas da pele (por vezes graves), incluindo inchaço rápido (edema) da derme, tecido subcutâneo, mucosa e tecidos da submucosa, manchas na pele vermelhas e espessas que provocam comichão ou dor com escamas de pele prateada, irritação da pele e das membranas mucosas, afeção da pele potencialmente fatal que faz com que grandes porções da epiderme, a camada mais externa da pele, se descole das camadas de pele por baixo
- Pequenas zonas de pele seca e a escamar, por vezes espessa, com "picos"

Os efeitos secundários com frequência desconhecida são:

- Sardas e pontos pigmentados

Outros efeitos secundários cuja frequência é desconhecida, mas que deve notificar de imediato ao seu médico:
- Zonas de pele vermelha ou a escamar ou lesões da pele em forma de anel, que podem ser um sintoma de uma doença autoimune denominada lúpus eritematoso cutâneo

O seu médico deve monitorizar a sua função do fígado e rins através da realização de análises ao sangue, uma vez que foi demonstrado que Voriconazol Accord afeta o fígado e o rim. Informe o seu médico se tiver dores de estômago, ou se as suas fezes tiverem uma consistência diferente.

Têm sido comunicados casos de cancro da pele em doentes tratados com Voriconazol Accord por longos períodos de tempo.

As queimaduras solares ou reações graves da pele após a exposição à luz e ao sol foram observadas mais frequentemente em crianças. Se desenvolver, ou o seu filho desenvolver, problemas de pele, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista, que, após uma consulta, poderá decidir se é importante ser observado regularmente. Se algum destes efeitos secundários persistir ou for incómodo, informe o seu médico. Também foram mais frequentemente observadas elevações das enzimas hepáticas em crianças.

Notificação de suspeitas de reações adversas
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Voriconazol Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Voriconazol Accord
- A substância ativa é o voriconazol. Cada comprimido contém 50 mg de voriconazol (no caso de Voriconazol Accord 50 mg comprimidos revestidos por película) ou 200 mg de voriconazol (no caso de Voriconazol Accord 200 mg comprimidos revestidos por película).
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, amido pré-gelificado, croscarmelose sódica, povidona e estearato de magnésio, que constituem o núcleo do comprimido e hipromelose, dióxido de titânio (E171), lactose mono-hidratada e triacetina que constituem o revestimento por película (ver secção 2, Voriconazol Accord 50 mg comprimidos revestidos por película ou Voriconazol Accord 200 mg comprimidos revestidos por película contém lactose e sódio).

Qual o aspeto de Voriconazol Accord e conteúdo da embalagem
Voriconazol Accord 50 mg comprimidos revestidos por película apresenta-se como comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, redondos com aproximadamente 7,0 mm de diâmetro, marcados com "V50" numa das faces e lisos na outra face.

Voriconazol Accord 200 mg comprimidos revestidos por película apresenta-se como comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, ovais com 15,6 mm de comprimento e 7,8 mm de largura, marcados com "V200" numa das faces e lisos na outra face.

Voriconazol Accord 50 mg comprimidos revestidos por película e 200 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 e 100 ou embalagens blister em doses unitárias (PVC/Alumínio) contendo 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 ou 100x1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

Fabricante

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polónia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LU/ MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

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