

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voriconazol Hikma 200 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de voriconazol.

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

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 217,6 mg de sódio.

Cada frasco para injetáveis contém 3.200 mg de ciclodextrina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão (pó para perfusão).

Massa liofilizada branca a esbranquiçada.

O pH da solução reconstituída é de 4,0 a 7,0.

Osmolalidade: 500 ± 50 mOsm/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

- Tratamento da aspergilose invasiva.
- Tratamento da candidemia em doentes não neutropénicos.
- Tratamento de infeções invasivas graves por *Candida* spp. resistentes ao fluconazol (incluindo *C. krusei*).
- Tratamento de infeções fúngicas graves por *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As alterações eletrolíticas, tais como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia devem ser monitorizadas e corrigidas, se necessário, antes do início da terapêutica com voriconazol e durante o

período de tratamento (ver secção 4.4).

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

Tratamento

Adultos

Voriconazol Hikma 200 mg pó para solução para perfusão é apenas para ser utilizado por via intravenosa. Estão disponíveis formas farmacêuticas orais de voriconazol de outros fabricantes.

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 biodisponibilidade oral (96 %; ver secção 5.2), a passagem entre a administração intravenosa e oral é adequada quando clinicamente indicado.

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

	Intravenosa	Oral*	
		<i>Doentes com peso igual ou superior a 40 kg**</i>	<i>Doentes com peso inferior a 40 kg**</i>
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

* Estão disponíveis formas farmacêuticas orais de voriconazol de outros fabricantes

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

Duração do tratamento

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

Ajuste de dose (Adultos)

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

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

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

Consultar as informações abaixo para o caso de utilização profilática.

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

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

O regime posológico recomendado é o seguinte:

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

* Estão disponíveis formas farmacêuticas orais de voriconazol de outros fabricantes

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

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

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

O voriconazol deve ser utilizado como nos adultos.

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

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

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

Profilaxia em Adultos e Crianças

A profilaxia deve ser iniciada no dia do transplante e pode ser administrada até durante 100 dias. A duração da profilaxia deve ser a menor possível, dependendo do risco de desenvolvimento de infeção fúngica invasiva (IFI) definida por neutropenia ou imunossupressão. Apenas pode ser continuada até 180 dias após o transplante em caso de persistência da imunossupressão ou de doença do enxerto contra o hospedeiro (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 rifabutinina ou fenitoína podem ser coadministradas com o voriconazol, se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 5 mg/kg por via intravenosa, duas vezes por dia, ver secções 4.4 e 4.5.

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

Idosos

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

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

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

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

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de voriconazol em crianças com idade inferior a 2 anos não foram ainda 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 Hikma requer reconstituição e diluição (ver secção 6.6) antes da administração como perfusão intravenosa. Não administrar por bólus IV.

4.3 Contraindicações

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

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

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

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

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

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

Coadministração com 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 Hikma a doentes com hipersensibilidade a outros azóis deverá ser feita com precaução (ver secção 4.8).

Duração do tratamento

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

Cardiovasculares

O voriconazol tem sido associado ao prolongamento do intervalo QTc. Têm ocorrido casos raros de *torsades de pointes* em doentes sob terapêutica com voriconazol e com determinados fatores de risco, tais como, histórico de quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatia, hipocaliemia e medicação concomitante que poderá ter contribuído para o referido efeito.

O voriconazol deve ser administrado com precaução em doentes com condições pró-arrítmicas potenciais, tais como:

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

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

Reações relacionadas com a perfusão

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

Toxicidade hepática

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

Monitorização da função hepática

Os doentes em tratamento com voriconazol 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 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 Hikma 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 Hikma 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 Hikma

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

- Reações adversas cutâneas graves

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

Acontecimentos suprarrenais

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

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

Tratamento de longa duração

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

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

Reações adversas visuais

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

Reações adversas renais

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

Monitorização da função renal

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

Monitorização da função pancreática

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

População pediátrica

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

- Reações adversas dermatológicas graves (incluindo CEC)

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

Profilaxia

Em caso de 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 substrato do CYP3A4)

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

Glasdegib (substrato do CYP3A4)

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

Inibidores da tirosinacinase (substrato do CYP3A4)

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

Rifabutina (potente indutor do CYP450)

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

Opiáceos de curta ação (substratos do CYP3A4)

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

Opiáceos de ação prolongada (substratos do CYP3A4)

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

Fluconazol (inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4)

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

Excipientes

Sódio

Este medicamento contém 217,6 mg de sódio por frasco, equivalente a 10,9% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Ciclodextrinas

O pó para solução para perfusão contém ciclodextrinas (3.200 mg de ciclodextrinas em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 160 mg/ml quando reconstituído em 20 ml, ver secção 2 e 6.1), o que pode influenciar as propriedades (tal como toxicidade) da substância ativa e outros medicamentos.

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

O voriconazol deve ser administrado com precaução em doentes com medicação concomitante que se saiba prolongar o intervalo QTc. A coadministração é contraindicada quando existe também um potencial para o voriconazol aumentar as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas pelas isoenzimas do CYP3A4 (alguns anti-histamínicos, quinidina, cisaprida, pimozida) (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 “QD”, duas vezes por dia como “BID”, três vezes por dia como “TID” e não determinado como “ND”). A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético baseia-se no rácio médio geométrico do intervalo de confiança de 90%, sendo dentro (\leftrightarrow), abaixo (\downarrow) ou acima (\uparrow) do intervalo de 80-125%. O asterisco (*) indica uma interação de dois sentidos. AUC_{τ} , AUC_t e $AUC_{0-\infty}$ representam a área sob a curva num intervalo de dose, a área sob a curva desde o tempo zero ao tempo com medições detetáveis e a área sob a curva desde o tempo zero até ao infinito, respetivamente.

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

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

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

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Hiperício <i>[indutor do CYP450; indutor P-gp]</i> 300 mg TID (coadministrado com uma dose única de 400 mg de voriconazol)	Num estudo independente publicado, voriconazol AUC _{0-∞} ↓ 59%	Contraindicado (ver secção 4.3)
Tolvaptano <i>[substrato do CYP3A]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de tolvaptano.	Contraindicado (ver secção 4.3)
Venetoclax <i>[substrato do CYP3A]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente significativamente as concentrações plasmáticas de venetoclax.	A administração concomitante de voriconazol é contraindicada no início e durante a fase de titulação da dose de venetoclax (ver secção 4.3). É necessária uma redução da dose de venetoclax, segundo as instruções da informação de prescrição do venetoclax, durante a dose diária no estado estacionário; recomenda-se uma monitorização cuidadosa quanto a sinais de toxicidade.
Fluconazol (200 mg OD) <i>[inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]</i>	Voriconazol C _{max} ↑ 57% Voriconazol AUC _τ ↑ 79% Fluconazol C _{max} ND Fluconazol AUC _τ ND	Não foi estabelecida a redução e/ou a frequência da dose de voriconazol e fluconazol que poderia eliminar este efeito. Recomenda-se a monitorização das reações adversas associadas ao voriconazol, caso o mesmo seja usado sequencialmente após o fluconazol.

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Fenitoína <i>[substrato do CYP2C9 e potente indutor do CYP450]</i></p> <p>300 mg OD</p> <p>300 mg OD (coadministração de 400 mg BID com voriconazol)*</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 49%</p> <p>Voriconazol AUC_τ ↓ 69%</p> <p>Fenitoína C_{max} ↑ 67%</p> <p>Fenitoína AUC_τ ↑ 81%</p> <p>Comparando com 200 mg BID de voriconazol,</p> <p>Voriconazol C_{max} ↑ 34%</p> <p>Voriconazol AUC_τ ↑ 39%</p>	<p>O uso concomitante de voriconazol e fenitoína deve ser evitado, a menos que o benefício supere o risco. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis plasmáticos da fenitoína.</p> <p>A fenitoína pode ser coadministrada com voriconazol se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 5 mg/kg BID por via intravenosa ou de 200 mg para 400 mg BID por via oral (100 mg para 200 mg BID por via oral em doentes com peso inferior a 40 kg) (ver secção 4.2)</p>
<p>Letermovir <i>[indutor do CYP2C9 e CYP2C19]</i></p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 39%</p> <p>Voriconazol AUC₀₋₁₂ ↓ 44%</p> <p>Voriconazol C₁₂ ↓ 51%</p>	<p>Se a administração concomitante de voriconazol com letermovir não puder ser evitada, monitorizar quanto à perda de eficiência do voriconazol.</p>
<p>Flucloxacilina [Indutor do CYP450]</p>	<p>Foram notificadas concentrações plasmáticas de voriconazol significativamente reduzidas.</p>	<p>Se a administração concomitante de voriconazol com flucloxacilina não puder ser evitada, monitorizar quanto à potencial perda de eficácia</p>
<p>Glasdegib <i>[substrato do CYP3A4]</i></p>	<p>Embora não tenha sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e que aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc.</p>	<p>Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a monitorização frequente do ECG (ver secção 4.4).</p>
<p>Inibidores da tirosinacina (incluindo, mas não limitado a: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[substratos do CYP3A4]</i></p>	<p>Embora não tenha sido estudado, o voriconazol poderá aumentar as concentrações plasmáticas de inibidores da tirosinacina metabolizados pelo CYP3A4.</p>	<p>Se o uso concomitante não puder ser evitado, recomenda-se a redução da dose de inibidor da tirosinacina e uma monitorização clínica cuidadosa (ver secção 4.4).</p>

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Anticoagulantes</p> <p>Varfarina (dose única de 30 mg, coadministrada com 300 mg BID de voriconazol) <i>[substrato do CYP2C9]</i></p> <p>Outros cumarínicos orais (incluindo, mas não limitado a: femprocumom, acenocumarol) <i>[substratos do CYP2C9 e CYP3A4]</i></p>	<p>O aumento máximo do tempo de protrombina foi de, aproximadamente, 2 vezes.</p> <p>Apesar de não ter sido estudado, o voriconazol pode aumentar a concentração plasmática dos anticoagulantes cumarínicos que pode aumentar o tempo de protrombina.</p>	<p>Recomenda-se a monitorização cuidadosa do tempo de protrombina ou outros testes adequados de anticoagulação, e a dose dos anticoagulantes deve ser ajustada em conformidade.</p>
<p>Ivacaftor <i>[substrato do CYP3A4]</i></p>	<p>Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas do ivacaftor com risco de aumento de reações adversas.</p>	<p>Recomenda-se a redução da dose de ivacaftor.</p>
<p>Benzodiazepinas <i>[substratos do CYP3A4]</i></p> <p>Midazolam (dose única de 0,05 mg/kg IV)</p> <p>Midazolam (dose única de 7,5 mg oral)</p> <p>Outras benzodiazepinas (incluindo, mas não limitado a: triazolam, alprazolam)</p>	<p>Num estudo independente publicado, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 vezes</p> <p>Num estudo independente publicado, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 vezes</p> <p>Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 vezes</p> <p>Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de outras benzodiazepinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e leve a um prolongamento do efeito sedativo.</p>	<p>Deve ser considerada a redução da dose das benzodiazepinas.</p>

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

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

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Opiáceos de curta ação <i>[substratos do CYP3A4]</i> Alfentanilo (dose única de 20 µg/kg, com naloxona concomitante) Fentanilo (dose única de 5 µg /kg)	Num estudo independente publicado, Alfentanilo AUC _{0-∞} ↑6 vezes Num estudo independente publicado, Fentanilo AUC _{0-∞} ↑1,34 vezes	Deve considerar-se a redução na dose de alfentanilo, fentanilo e outros opiáceos de curta ação com estrutura semelhante à do alfentanilo e metabolizados pelo CYP3A4 (ex. sufentanilo). Recomenda-se a monitorização prolongada e frequente para a depressão respiratória e reações adversas associadas com outros opiáceos.
Estatinas (p. ex. lovastatina) <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas das estatinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 e pode levar a rabdomiólise.	Se a administração concomitante de voriconazol com estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 não puder ser evitada, deve considerar-se a redução da dose da estatina.
Sulfonilureias (incluindo, mas não limitado a: tolbutamida, glibizida, gliburida) <i>[substratos do CYP2C9]</i>	Apesar de não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente os níveis plasmáticos das sulfonilureias e cause hipoglicemia.	Recomenda-se a monitorização cuidadosa da glicemia. Deve ser considerada a redução da dose das sulfonilureias.
Alcaloides da Vinca (incluindo, mas não limitado a: vincristina e vinblastina) <i>[substratos do CYP3A4]</i>	Apesar de tal não ter sido estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas dos alcaloides da vinca e cause neurotoxicidade.	Deve ser considerada a redução da dose dos alcaloides da vinca.
Outros inibidores da protease do VIH (incluindo, mas não limitado a: saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* <i>[substratos e inibidores do CYP3A4]</i>	Não foi estudado clinicamente. Estudos <i>in vitro</i> mostram que o voriconazol pode inibir o metabolismo dos inibidores da protease do VIH e que o metabolismo do voriconazol pode também ser inibido pelos inibidores da protease do VIH.	Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.

Medicamento [<i>Mecanismo de interação</i>]	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Outros inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (ITRNN) (incluindo, mas não limitado a: delavirdina, nevirapina)* [<i>substratos do CYP3A4, inibidores ou indutores do CYP450</i>]	Não foi estudado clinicamente. Estudos <i>in vitro</i> mostram que o metabolismo do voriconazol pode ser inibido pelos ITRNN e o voriconazol pode inibir o metabolismo dos ITRNN. Os achados do efeito do efavirenz no voriconazol sugerem que o metabolismo de voriconazol pode ser induzido por um ITRNN.	Pode ser necessário o ajuste da dose e a monitorização cuidadosa para qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou perda de eficácia.
Tretinoína [<i>substrato do CYP3A4</i>]	Embora não tenha sido estudado, o voriconazol poderá aumentar as concentrações de tretinoína e aumentar o risco de reações adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia).	Recomenda-se o ajuste da dose de tretinoína durante o tratamento com voriconazol e após a sua descontinuação.
Cimetidina (400 mg BID) [<i>inibidor não específico do CYP450 e aumenta o pH gástrico</i>]	Voriconazol C_{max} ↑18% Voriconazol AUC_{τ} ↑23%	Não é necessário ajuste de dose
Digoxina (0,25 mg OD) [<i>substrato P-gp</i>]	Digoxina C_{max} ↔ Digoxina AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Indinavir (800 mg TID) [<i>inibidor e substrato do CYP3A4</i>]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Não é necessário ajuste de dose
Antibióticos macrólidos Eritromicina (1 g BID) [<i>inibidor do CYP3A4</i>] Azitromicina (500 mg OD)	Voriconazol C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} e AUC_{τ} ↔ Desconhece-se o efeito do voriconazol na eritromicina ou na azitromicina.	Não é necessário ajuste de dose
Ácido micofenólico (dose única de 1 g) [<i>substrato da UDP-glucoronil transferase</i>]	Ácido micofenólico C_{max} ↔ Ácido micofenólico AUC_t ↔	Não é necessário ajuste de dose

Medicamento <i>[Mecanismo de interação]</i>	Interação Alterações geométricas médias (%)	Recomendações relativas à coadministração
Corticosteroides Prednisolona (dose única de 60 mg) <i>[substrato do CYP3A4]</i>	Prednisolona C _{max} ↑11% Prednisolona AUC _{0-∞} ↑ 34%	Não é necessário ajuste de dose Os doentes em tratamento de longa duração com voriconazol e corticosteroides (incluindo corticosteroides inalados, por exemplo, budesonida e corticosteroides intranasais) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à disfunção do córtex adrenal durante o tratamento e quando o voriconazol é descontinuado (ver secção 4.4).
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumento do pH gástrico]</i>	Voriconazol C _{max} e AUCτ ↔	Não é necessário ajuste de dose

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de Voriconazol Hikma na mulher grávida.

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

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

Mulheres com potencial para engravidar

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do voriconazol em adultos é suportado por uma base integrada de dados de segurança de mais de 2.000 indivíduos (incluindo 1603 doentes adultos em ensaios terapêuticos) e 270 adultos adicionais em ensaios profiláticos). Esta representa uma população heterogênea, contendo indivíduos com doença hematológica maligna, doentes infetados com VIH com candidíase esofágica e infeções fúngicas refratárias, doentes não-neutropénicos com candidemia ou aspergilose e voluntários saudáveis.

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

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

Lista tabelar de reações adversas

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

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

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

Efeitos indesejáveis notificados em indivíduos que receberam voriconazol:

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		Sinusite	colite pseudomembranosa		
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)		carcinoma espinocelular (incluindo CEC cutâneo <i>in situ</i> ou doença de Bowen)*, **			

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático		agranulocitose ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia	insuficiência da medula óssea, linfadenopatia, eosinofilia	coagulação intravascular disseminada	
Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade	reação anafilactoide	
Doenças endócrinas			insuficiência suprarrenal, hipotiroidismo	hipertireoidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	edema periférico	hipoglicemia, hipocaliemia, hiponatremia			
Perturbações do foro psiquiátrico		depressão, alucinação, ansiedade, insónia, agitação, estado confusional			
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	convulsão, síncope, tremor, hipertonia ³ , parestesia, sonolência, tonturas	edema cerebral, encefalopatia ⁴ , afeção extrapiramidal ⁵ , neuropatia periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	encefalopatia hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Afeções oculares	insuficiência visual ⁶	hemorragia retiniana	afeção do nervo ótico ⁷ , edema papilar ⁸ , crise oculogírica, diplopia, esclerite, blefarite	atrofia ótica, opacidade da córnea	
Afeções do ouvido e do labirinto			hipoacusia, vertigem, acufenos		

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

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

*Reações adversas identificados no período de pós-comercialização

**Categoria de frequência baseada num estudo observacional que utilizou dados do mundo real de fontes de dados secundárias na Suécia.

¹ Inclui neutropenia febril e neutropenia.

² Inclui púrpura trombocitopénica imune.

³ Inclui rigidez da nuca e tetania.

⁴ Inclui encefalopatia hipóxico-isquémica e encefalopatia metabólica.

⁵ Inclui acatisia e parkinsonismo.

⁶ Ver “Insuficiências visuais” na secção 4.8.

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

⁸ Ver secção 4.4.

⁹ Inclui dispneia e dispneia de esforço.

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Insuficiências visuais

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

O mecanismo de ação é desconhecido, embora o local de ação mais provável seja a zona interna da

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

Ocorreram notificações 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 exantema foi de gravidade ligeira a moderada. Durante o tratamento com voriconazol, os doentes desenvolveram reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) (pouco frequente), necrólise epidérmica tóxica (NET) (raro), síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (raro) e eritema multiforme (raro) (ver secção 4.4).

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

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

Testes da função hepática

A incidência global das transaminases aumentadas >3 xULN (não incluindo necessariamente uma reação adversa) no programa clínico do voriconazol foi de 18,0% (319/1798) em adultos e 25,8% (73/283) em indivíduos pediátricos que receberam voriconazol para utilização terapêutica e profilática combinada.. As alterações dos testes de função hepática podem ser associadas a concentrações e/ou doses plasmáticas mais elevadas. A maioria das alterações dos testes de função hepática foi resolvida durante o tratamento sem ajuste de dose ou após ajuste de dose, incluindo descontinuação do tratamento.

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

Reações relacionadas com a perfusão

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

Profilaxia

Num estudo aberto, comparativo, multicêntrico de comparação entre voriconazol e itraconazol como profilaxia primária em recetores adultos e adolescentes de HSCT alogénico sem IFI anterior comprovada ou provável, a interrupção permanente do voriconazol devido a acontecimentos adversos foi notificada em 39,3% dos indivíduos versus 39,6% dos indivíduos no braço 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 para utilização profilática (183) e terapêutica (105) em ensaios clínicos. A segurança de voriconazol foi também investigada em 158 doentes pediátricos adicionais com idades dos 2 aos <12 anos em programas de uso compassivo. No global, o perfil de segurança de voriconazol na população pediátrica foi semelhante ao dos adultos. No entanto, no que respeita às reações adversas, foi registada uma tendência para uma maior frequência de enzimas hepáticas elevadas nos doentes pediátricos em comparação com os adultos (14,2% das transaminases aumentaram nos doentes pediátricos em comparação com 5,3% nos adultos). Os dados pós-comercialização sugerem poder haver uma maior ocorrência de reações cutâneas (principalmente eritema) nos doentes pediátricos, em comparação com os adultos. Nos 22 doentes com idade inferior a 2 anos que receberam voriconazol num programa de uso compassivo, registaram-se as seguintes reações adversas (para as quais não se pode excluir uma relação com o voriconazol): reação de fotossensibilidade (1), arritmia (1), pancreatite (1), bilirrubina plasmática aumentada (1), elevação das enzimas hepáticas (1), erupção cutânea (1) e papiloedema (1). Têm existido notificações pós-comercialização de pancreatite em doentes pediátricos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

Não é conhecido o antídoto para o voriconazol.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico – derivados triazólicos, código ATC: J02AC03

Modo de ação

O voriconazol é um agente antifúngico triazólico. O principal modo de ação do voriconazol é a inibição do citocromo P-450 fúngico mediado pela desmetilação do 14 alfa-lanosterol, uma etapa essencial na biossíntese do ergosterol fúngico. A acumulação do esterol 14 alfa-metilo está relacionada com a subsequente perda de ergosterol na membrana da célula fúngica e pode ser responsável pela atividade antifúngica do voriconazol. O voriconazol demonstrou ser mais seletivo para as enzimas fúngicas do citocromo P450, do que para vários sistemas enzimáticos do citocromo P450 dos mamíferos.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

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

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

Eficácia e segurança clínicas

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

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

Outras infecções fúngicas tratadas (frequentemente com resposta completa ou parcial) incluem casos isolados de *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., incluindo *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp., incluindo infecções 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 patogênicos que se seguem, sendo o significado clínico desconhecido: *Curvularia* spp. e *Sporothrix* spp..

Parâmetros de avaliação

Antes do início da terapêutica devem ser obtidas amostras para cultura fúngica e para outros estudos laboratoriais relevantes (serologia, histopatologia) para isolar e identificar os microrganismos causais.

A terapêutica pode ser instituída antes do resultado das culturas e de outros estudos laboratoriais serem conhecidos; no entanto, logo que estes resultados estejam disponíveis, a terapêutica anti-infecciosa deve ser ajustada em conformidade.

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

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

Breakpoints do EUCAST

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

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

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

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

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

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

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

Experiência clínica

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

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

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

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

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

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

Candidemia em doentes não neutropénicos

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

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

<i>Tempo</i>	<i>Voriconazol (N=248)</i>	<i>Anfotericina B → fluconazol (N=122)</i>
EOT	178 (72%)	88 (72%)

2 semanas após EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 semanas após EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 semanas após EOT	104 (42%)	51 (42%)

Infeções graves refratárias por *Candida* spp.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Parâmetros de avaliação do Estudo	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferença na percentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%	Valor p
Sucesso no dia 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Sucesso no dia 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**

Completo pelo menos 100 dias de profilaxia com o fármaco em estudo	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Sobreviveu até ao dia 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Desenvolveu IFI comprovada ou provável até ao dia 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Desenvolveu IFI comprovada ou provável até ao dia 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Desenvolveu IFI comprovada ou provável durante o tratamento com o fármaco em estudo	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

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

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

LMA

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

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

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

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

Regimes de condicionamento mieloablativo

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

* Parâmetro de avaliação primário do estudo

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

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

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

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

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

Duração do tratamento

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

População pediátrica

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

Ensaio clínico para avaliar o intervalo QTc

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

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

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

Absorção

O voriconazol é rápida e quase totalmente absorvido após administração por via oral, com concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) atingidas 1-2 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta do voriconazol após administração oral é estimada como sendo de 96%. Quando doses múltiplas de voriconazol são administradas com refeições com alto teor lipídico, a C_{max} e a AUC_{τ}

são reduzidas em 34% e 24%, respetivamente. A absorção do voriconazol não é afetada por alterações no pH gástrico.

Distribuição

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

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

Biotransformação

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

A variabilidade interindividual da farmacocinética do voriconazol é elevada.

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

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

Eliminação

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

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

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

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Género

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

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

Idosos

Num estudo de dose oral múltipla, a C_{max} e a AUC_t em indivíduos idosos e saudáveis do sexo masculino (≥ 65 anos) foram, respetivamente, 61% e 86% superiores às de indivíduos jovens e

saudáveis do sexo masculino (18-45 anos). Não foram observadas diferenças significativas na C_{max} nem na AUC_τ entre os indivíduos idosos e saudáveis do sexo feminino (≥ 65 anos) e os indivíduos jovens e saudáveis do sexo feminino (18-45 anos).

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

População pediátrica

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

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

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

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

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

Compromisso Renal

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

Compromisso Hepático

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

Num estudo oral de dose múltipla, a AUC_τ foi similar em indivíduos com cirrose hepática moderada

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sal sódico do éter sulfobutil-beta-ciclodextrina (SBECD).

6.2 Incompatibilidades

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

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

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

Nutrição parentérica total

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

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição:

A estabilidade química e física da solução após a reconstituição foi demonstrada para 36 horas a 2°C a 8°C.

Após diluição:

A estabilidade química e física das soluções diluídas para perfusão foi demonstrada para 36 horas a 2°C a 8°C e 3 horas à temperatura ambiente.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação após reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente Tipo I de 30 ml, com rolha de borracha de clorobutil e selada com um selo de alumínio com uma tampa de plástico vermelho opaco. Embalagens contendo 1 ou 5 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

O pó é reconstituído com 19 ml de água para preparações injetáveis ou com 19 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão intravenosa de forma a obter um volume extraível de 20 ml de concentrado límpido contendo 10 mg/ml de voriconazol. Recomenda-se a utilização de uma seringa padrão (não- automatizada) de 20 ml, de modo a assegurar que é retirado o volume exato (19,0 ml) de água para injetáveis ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão intravenosa.

Após reconstituição com 19 ml de água para preparações injetáveis ou com solução injetável de

cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), obtém-se uma solução límpida.

Este medicamento destina-se apenas a utilização única e qualquer porção de solução não utilizada deve ser rejeitada e apenas devem ser utilizadas soluções límpidas sem partículas.

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

Volume necessário de Voriconazol Hikma Concentrado a 10mg/ml:

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

A solução reconstituída pode ser diluída com:

Solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %)

Solução para perfusão intravenosa de lactato de sódio composto

Solução para perfusão intravenosa de lactato de Ringer e glicose a 5 %

Solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,45 % e glicose a 5%

Solução para perfusão intravenosa de glicose a 5%

Solução para perfusão intravenosa de glicose a 5 % em cloreto de potássio 20 mEq

Solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,45 %

Solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9 % e glicose a 5 %

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

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

EU/1/15/1004/001 - 1 unidade

EU/1/15/1004/002 - 5 unidades

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

Data da primeira autorização: 27 de Maio de 2015

Data da última renovação: 24 de Março de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e o 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 de submissão de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e qualquer actualização subsequente publicada no portal europeu de medicamentos.

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR 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 reacções 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
Cartonagem exterior 1 (ou 5) frascos para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voriconazol Hikma 200 mg pó para solução para perfusão
voriconazol

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipiente: sal sódico do éter sulfobutil-beta-ciclodextrina (SBECD). Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis
5 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização por via intravenosa.
Reconstituir e diluir antes de utilizar.
Frasco para injetáveis de dose única.

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

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

EU/1/15/1004/001
EU/1/15/1004/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

<Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille>

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**
Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Voriconazol Hikma 200 mg pó para perfusão
voriconazol
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir e diluir antes de utilizar - ver folheto informativo.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Voriconazol Hikma 200 mg pó para solução para perfusão voriconazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

O que contém este folheto

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

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

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

É utilizado para o tratamento de doentes (adultos e crianças com idade superior a 2 anos) com:

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

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

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

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Voriconazol Hikma

Não utilize Voriconazol Hikma

- Se tem alergia à substância ativa voriconazol, ou ao sal sódico do éter sulfobutil-beta-ciclodextrina (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 Hikma:

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Voriconazol Hikma 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 Hikma. O seu médico deve igualmente monitorizar a função do seu fígado durante o período em que está a ser tratado com Voriconazol Hikma, efetuando análises ao sangue.
- sabe que tem cardiomiopatia, batimentos cardíacos irregulares, ritmo cardíaco lento ou uma alteração no eletrocardiograma (ECG) chamada “síndrome do intervalo QTc prolongado”.

Deve evitar por completo a luz solar e a exposição solar durante o tratamento. É importante cobrir as áreas da pele expostas ao sol e usar protetor solar com elevado fator de proteção (FPS), uma vez que pode ocorrer um aumento da sensibilidade da pele aos raios solares UV. 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 Hikma:

- Informe o seu médico imediatamente
 - caso sofra uma queimadura solar
 - caso desenvolva uma erupção na pele grave ou vesículas (bolhas) na pele
 - caso surja dor nos ossos.

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

utilização a longo prazo de Voriconazol Hikma.

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

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

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

Crianças e adolescentes

Voriconazol Hikma não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e Voriconazol Hikma

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 Hikma, podem afetar o modo de funcionamento de Voriconazol Hikma ou Voriconazol Hikma pode afetar o modo de ação desses medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar um dos medicamentos seguintes, uma vez que deve ser evitado, se possível, o tratamento em simultâneo com Voriconazol Hikma:

- 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 Hikma 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 Hikma 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 Hikma 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 (por exemplo, tolbutamida, glipizida e gliburida) (utilizadas para a diabetes)
- Estatinas (por exemplo, atorvastatina, sinvastatina) (utilizadas para diminuir o colesterol)
- Benzodiazepinas (por exemplo, midazolam, triazolam) (utilizadas para a insónia grave e stress)

- Omeprazol (utilizado para o tratamento de úlceras)
- Contracetivos orais (se tomar Voriconazol Hikma enquanto utilizar contracetivos orais, poderá ter efeitos indesejáveis, como náuseas e perturbações menstruais)
- Alcaloides da vinca (por exemplo, vincristina e vinblastina) (utilizados para tratamento do cancro)
- Inibidores das tirosinacinasas (por exemplo, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (utilizados no tratamento do cancro)
- Tretinoína (utilizado para o tratamento da leucemia)
- Indinavir e outros inibidores da protease do VIH (utilizados para tratamento de infeções pelo VIH)
- Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (por exemplo, efavirenz, delavirdina, nevirapina) (utilizados para tratamento da infeção pelo VIH) (algumas doses de efavirenz NÃO podem ser tomadas ao mesmo tempo que Voriconazol Hikma)
- Metadona (utilizada para tratamento da dependência de heroína)
- Alfentanilo e fentanilo e outros opiáceos de curta ação como o sufentanilo (medicamentos para a dor utilizados em procedimentos cirúrgicos)
- Oxycodona e outros opiáceos de ação prolongada tais como a hidrocodona (utilizada para a dor grave a moderada)
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, ibuprofeno, diclofenac) (utilizados para tratar a dor e a inflamação)
- Fluconazol (utilizado para infeções fúngicas)
- Everolimus (utilizado no tratamento de doentes com cancro do rim avançado e doentes transplantados)
- Letemovir (utilizado para a prevenção da doença por citomegalovírus (CMV) após um transplante de medula óssea)
- Ivacaftor (utilizado para tratar a fibrose cística)
- Flucloxacilina (antibiótico utilizado contra infeções bacterianas)

Gravidez e amamentação

Voriconazol Hikma não pode ser utilizado 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 ser medicada com Voriconazol Hikma.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Voriconazol Hikma 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 Hikma contém sódio

Este medicamento contém 217,6 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco. Isto é equivalente a 10,9% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Voriconazol Hikma contém ciclodextrina

Este medicamento contém 3.200 mg de ciclodextrina em cada frasco para injetáveis que é equivalente a 160 mg/ml quando reconstituído em 20 ml. Se tem uma doença renal, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar Voriconazol Hikma

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

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

O seu médico poderá alterar a sua dose em função da sua situação clínica.

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

	Intravenosa
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	6 mg/kg de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	4 mg/kg duas vezes por dia

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico pode diminuir a dose diária para 3 mg/kg duas vezes por dia.

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

Utilização em crianças e adolescentes

A dose recomendada para crianças e adolescentes é a seguinte:

	Intravenosa	
	Crianças entre os 2 anos e menos de 12 e adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem menos de 50 kg	Adolescentes entre os 12 e 14 anos que pesem 50 kg ou mais e todos os adolescentes com mais de 14 anos
Dose para as primeiras 24 horas (Dose de carga)	9 mg/kg a cada 12 horas durante as primeiras 24 horas	6 mg/kg a cada 12 horas durante as primeiras 24 horas
Dose após as primeiras 24 horas (Dose de manutenção)	8 mg/kg duas vezes por dia	4 mg/kg duas vezes por dia

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

Voriconazol Hikma pó para solução para perfusão será reconstituído e diluído para a concentração correta pelo farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. (Por favor consulte a parte final deste folheto para informação adicional).

A administração será efetuada por perfusão intravenosa (para uma veia) a uma taxa máxima de 3 mg/kg por hora, durante 1 a 3 horas.

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

Caso se tenha esquecido de uma dose de Voriconazol Hikma

Uma vez que este medicamento lhe será administrado sob cuidadosa supervisão médica, é pouco provável que não lhe tenha sido administrada uma dose. No entanto, deverá informar o seu médico ou farmacêutico se pensar que não lhe foi administrada uma dose.

Se parar de utilizar Voriconazol Hikma

O tratamento com Voriconazol Hikma continuará enquanto o seu médico recomendar. Contudo a duração do tratamento com Voriconazol Hikma não deverá exceder os 6 meses.

Os doentes com um sistema imunitário enfraquecido ou os que apresentem infeções difíceis, podem necessitar de tratamento prolongado de modo a prevenir que a infeção volte a surgir. Assim que a sua situação melhorar, poderá passar da terapêutica por perfusão intravenosa para a terapêutica por comprimidos.

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

Efeitos indesejáveis graves – Pare de tomar Voriconazol Hikma e procure um médico imediatamente

- Erupção na pele
- Icterícia; alterações da função do fígado nas análises sanguíneas
- Pancreatite

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais que 1 pessoa em cada 10:

- Problemas visuais (alterações na visão incluindo visão turva, alterações de cor visual, intolerância anormal à percepção visual da luz, daltonismo, deficiência da visão, visão em halo, cegueira noturna, visão oscilante, visualização de faíscas, aura visual, acuidade visual diminuída, nitidez visual, perda de parte do habitual campo de visão, manchas nos olhos)
- Febre
- Erupção na pele
- Náuseas, vômitos, diarreia
- Dor de cabeça
- Inchaço das extremidades
- Dor de estômago
- Dificuldade em respirar
- Enzimas hepáticas elevadas

Frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 10:

- Inflamação dos seios perinasais, inflamação das gengivas, arrepios, fraqueza
- Número reduzido de alguns tipos, inclusive casos graves, de células sanguíneas vermelhas (por vezes relacionadas com o sistema imunitário) e/ou brancas (por vezes com febre),, número reduzido de células denominadas plaquetas que ajudam a coagulação do sangue
- Açúcar no sangue reduzido, potássio no sangue reduzido, sódio no sangue reduzido
- Ansiedade, depressão, confusão, agitação, incapacidade de dormir, alucinações

- Convulsões, tremor ou movimentos musculares descontrolados, formiguelo 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 pessoa em cada 100:

- Sintomas de gripe, irritação e inflamação do trato gastrointestinal, inflamação do trato gastrointestinal, causando diarreia associada aos antibióticos, inflamação dos vasos linfáticos
- Inflamação do tecido fino que reveste a parede interna do 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, formiguelo ou sensação de queimadura nas mãos ou nos pés
- Problemas de equilíbrio ou coordenação
- Inchaço cerebral
- Visão dupla, problemas graves nos olhos, incluindo: dor e inflamação dos olhos e pálpebras, movimentos anómalos dos olhos, danos do nervo ótico resultando em problemas de visão, inchaço do disco ótico
- Diminuição da sensibilidade ao toque
- Alteração do paladar
- Dificuldades de audição, zumbidos nos ouvidos, vertigens
- Inflamação de certos órgãos internos – pâncreas e duodeno, inchaço e inflamação da língua
- Fígado aumentado, falência do fígado, doença da vesícula biliar, pedra na vesícula
- Inflamação das articulações, inflamação das veias sob a pele (que pode estar associada à formação de um coágulo sanguíneo)
- Inflamação do rim, proteínas na urina, lesão no rim
- Ritmo cardíaco muito rápido ou falhas nos batimentos cardíacos, por vezes com impulsos elétricos irregulares
- Anomalias no eletrocardiograma (ECG)
- Aumento do colesterol no sangue, aumento da ureia no sangue
- Reações alérgicas na pele (por vezes graves), incluindo condição na pele fatal causadora de bolhas dolorosas e feridas na pele e nas mucosas, especialmente na boca, inflamação da pele, urticária, 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 ossos

Raros podem afetar até 1 pessoa em cada 1.000:

- Hiperatividade da glândula tiroideia
- Deterioração da função cerebral que consiste numa complicação grave de doença do fígado
- Perda da maior parte das fibras do nervo ótico, opacificação da córnea, movimento involuntário do olho
- Fotossensibilidade bolhosa
- Uma doença em que o sistema imunitário ataca parte do sistema nervoso periférico
- Problemas do ritmo cardíaco ou de condução (por vezes fatais)
- Reação alérgica potencialmente fatal
- Perturbação do sistema da coagulação sanguínea
- Reações alérgicas na pele (por vezes graves), incluindo inchaço rápido (edema) da derme, do tecido subcutâneo, dos tecidos da mucosa e submucosa, zonas da pele espessa, vermelha com escamas acinzentadas que provocam comichão ou dor, irritação da pele e das mucosas, condição na pele potencialmente fatal que causa a separação de grandes porções de epiderme, a camada mais externa da pele, das camadas da pele internas
- Pequenas zonas de pele seca e a escamar, por vezes espessa, com “picos”

Os efeitos indesejáveis com frequência desconhecida são:

- Sardas e pontos pigmentados

Outros efeitos indesejáveis cuja frequência é desconhecida, mas que deve notificar de imediato ao seu médico:

- Zonas de pele vermelha ou a escamar ou lesões da pele em forma de anel, que podem ser um sintoma de uma doença autoimune denominada lúpus eritematoso cutâneo

Ocorreram reações pouco frequentes durante a perfusão com Voriconazol Hikma (incluindo rubor, febre, suores, aumento da frequência cardíaca e dificuldade respiratória). O seu médico deverá parar a perfusão se isto ocorrer.

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

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

As queimaduras solares ou reações graves da pele após a exposição à luz e ao sol foram observadas mais frequentemente em crianças. Se desenvolver, ou o seu filho desenvolver, problemas de pele, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista, que, após uma consulta, poderá decidir se é importante ser observado regularmente. Foram também observadas enzimas hepáticas elevadas mais frequentemente na população pediátrica.

Se algum destes efeitos indesejáveis persistir ou for incómodo, informe o seu médico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao

comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Voriconazol Hikma

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

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

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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 Hikma

- A substância ativa é o voriconazol. Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de voriconazol, equivalente a uma solução de 10 mg/ml após reconstituição, de acordo com o indicado pelo farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.
- O outro componente é sal sódico do éter sulfobutil-beta-ciclodextrina.

Qual o aspeto de Voriconazol Hikma e conteúdo da embalagem

Voriconazol Hikma é uma massa liofilizada branca a esbranquiçada.

Voriconazol Hikma apresenta-se em embalagens contendo 1 ou 5 frascos para injetáveis de vidro sob a forma de pó para solução para perfusão. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Fabricantes

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Itália

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

AT / BE / DE / NL
Hikma Pharma GmbH
Tel: +49 89-45450-302

IT
Hikma Italia S.p.A.
Tél/Tel: + 39 0382 1751801

BG / CY / CZ / DK / EE / EL / FI / HR / HU / UK

IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT Consilient Health Ltd
/ RO / SE / SI / SK Tel.: +44(0)203 751 1888
Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

FR
Hikma France
Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

ES
HIKMA ESPAÑA, S.L.U.

Este folheto foi revisto pela última vez em 10/2024

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

A informação seguinte destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Informação para Reconstituição e Diluição

Voriconazol Hikma pó para solução para perfusão, tem de ser reconstituído inicialmente, com 19 ml de água para preparações injetáveis ou com 19 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) de forma a obter um volume extraível de 20 ml de concentrado límpido contendo 10 mg/ml de voriconazol.

Recomenda-se a utilização de uma seringa padrão (não-automatizada) de 20 ml, de modo a assegurar que é retirado o volume exato (19,0 ml) de água para preparações injetáveis ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Após reconstituição com 19 ml de água para preparações injetáveis ou com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), obtém-se uma solução límpida.

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

Este medicamento destina-se apenas a utilização única e qualquer porção de solução não utilizada deve ser rejeitada e apenas devem ser utilizadas soluções límpidas sem partículas.

Não administrar por bolús IV.

Antes de utilizar este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Volume necessário de Voriconazol Hikma Concentrado a 10mg/ml:

Peso corporal (kg)	Volume de Voriconazol Hikma Concentrado (10 mg/ml) necessário para:				
	Dose de 3 mg/kg (nº de frascos)	Dose de 4 mg/kg (nº de frascos)	Dose de 6 mg/kg (nº de frascos)	Dose de 8 mg/kg (nº de frascos)	Dose de 9 mg/kg (nº de frascos)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)

35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Voriconazol Hikma apresenta-se sob a forma de um liofilizado estéril sem conservantes para dose única.

Após reconstituição:

A estabilidade química e física da solução após a reconstituição foi demonstrada para 36 horas a 2°C a 8°C.

Após diluição:

A estabilidade química e física das soluções para perfusão diluídas foi demonstrada para 36 horas a 2°C a 8°C e 3 horas à temperatura ambiente.

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

Soluções para Perfusão Compatíveis:

A solução reconstituída pode ser diluída com:

Solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)

Solução para perfusão Intravenosa de lactato de sódio composto

Solução para perfusão intravenosa de lactato de Ringer e glicose a 5%

Solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,45% e glicose a 5%

Solução para perfusão intravenosa de glicose a 5%

Solução para perfusão intravenosa de glicose a 5% em cloreto de potássio 20 mEq

Solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,45%

Solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% e glicose a 5%

A compatibilidade de Voriconazol Hikma com solventes, para além dos especificamente acima listados (ou abaixo listados em “Incompatibilidades”) é desconhecida.

Incompatibilidades:

Voriconazol Hikma não deve ser administrado por perfusão na mesma linha ou cânula concomitantemente com outros fármacos, incluindo a nutrição parentérica (por exemplo, aminofusina 10% Plus).

A perfusão de derivados sanguíneos não deve ocorrer simultaneamente com Voriconazol Hikma.

A perfusão de nutrição parentérica total pode ocorrer simultaneamente com a perfusão de

Voriconazol Hikma, mas não deverá ser efetuada na mesma linha ou cânula de perfusão.

Voriconazol Hikma não deve ser diluído com perfusão de Bicarbonato de Sódio a 4,2%.