

Vori
(voriconazol)

comprimidos revestidos
200 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VORI

voriconazol

APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo 14 comprimidos revestidos de 200 mg.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

voriconazol..... 200 mg

excipientes q.s.p.1 comprimido revestido

Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e polissorbato 80.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O voriconazol é indicado para o tratamento de aspergilose invasiva (infecção produzida por um fungo da espécie *Aspergillus*), infecções invasivas graves causadas por *Candida*, incluindo candidemia (presença de fungos da espécie *Candida* no sangue) e candidíase esofágica (infecção do esôfago por fungos da espécie *Candida*, inclusive por *C. krusei*) e por *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp. (outras espécies de fungos). O voriconazol deve ser administrado principalmente a pacientes com infecções progressivas e com risco de vida.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O voriconazol é um medicamento antifúngico (medicação que combate fungos) usado para tratar uma ampla variedade de infecções fúngicas (por fungos). O voriconazol age eliminando ou interrompendo o crescimento desses fungos causadores das infecções. O mecanismo de ação do voriconazol se dá através da inibição de um processo dentro da célula do fungo na formação do ergosterol, um componente da membrana celular dos fungos.

O início de ação do voriconazol é 1-2 horas após a dose.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O voriconazol é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade (reação alérgica grave) conhecida ao voriconazol ou a qualquer componente da fórmula.

Informe ao seu médico se você já teve alguma reação alérgica a outros azólicos (medicamentos antifúngicos como fluconazol, itraconazol, entre outros).

É também contraindicada a coadministração de voriconazol com os medicamentos que contenham terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, ivabradina, carbamazepina, barbitúricos de longa ação (incluindo, mas não limitado a: fenobarbital, mefobarbital), efavirenz, alcaloides do *ergot* (incluindo, mas não limitado a: ergotamina, diidroergotamina), rifabutina, rifampicina, ritonavir, Erva de São João, naloxegol, tolvaptan, venetoclax, lurasidona, fluconazol, fenitoína, anticoagulantes (varfarina, e outras cumarinas orais, incluindo, mas não limitado a: femprocumona, acenocumariol), ivacaftor, imunossupressores (sirolimo, everolimo, ciclosporina e tacrolimo), opioides de ação longa (oxicodona), metadona, anti-inflamatórios não esteroidais (ibuprofeno e diclofenaco), omeprazol, contraceptivos orais (noretisterona/etinilestradiol), opioides de ação curta (alfentanila e fentanila), estatinas (ex: lovastatina), sulfonilureias (incluindo, mas não limitado a: tolbutamida, glipizida, gliburida), alcaloides de vinca (incluindo, mas não limitado a: vincristina e vinblastina), outros inibidores da protease do HIV (incluindo, mas não limitado a: saquinavir, amprenavir e nelfinavir), outros inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (incluindo, mas não limitado a: delavirdina, nevirapina), cimetidina, digoxina, indinavir, antibióticos macrolídeos (eritromicina e azitromicina), ácido micofenólico, corticosteroides (prednisolona), ranitidina.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Outros medicamentos podem interferir no efeito de voriconazol ou vice-versa; portanto, informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Informe ao seu médico caso você esteja usando medicamentos contendo ciclosporina, oxicodona, fentanila e tacrolimo, pois a dose desses medicamentos deve ser ajustada antes, durante e após o tratamento com voriconazol.

O uso de voriconazol com metadona pode causar problemas no ritmo cardíaco, por isso a redução da dose de metadona pode ser necessária.

Pode ser necessária redução da dose dos opioides de ação curta (ex: alfentanila, sufentanila e fentanila), quando estes forem utilizados concomitantemente ao voriconazol.

O uso de voriconazol com fenitoína deve ser evitado, a menos que o benefício ao paciente supere o risco.

É necessário o ajuste de dose tanto de voriconazol como de efavirenz quando estas duas medicações forem utilizadas concomitantemente.

É esperado que a coadministração de voriconazol com glasdegib aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc (atividade de despolarização e repolarização dos ventrículos, que são câmaras do coração). Se o uso de glasdegib não puder ser evitado, é recomendado o monitoramento frequente de ECG (eletrocardiograma).

É esperado que a coadministração de voriconazol com inibidores da tirosina quinase metabolizados pelo CYP3A4 aumentem as concentrações plasmáticas dos inibidores da tirosina quinase e o risco de reações adversas. Se a utilização concomitante não puder ser evitada, recomenda-se a redução da dose do inibidor da tirosina quinase e acompanhamento clínico próximo.

É possível que o voriconazol possa aumentar as concentrações plasmáticas dos inibidores da tirosina quinase (incluindo, mas não limitado a: axitinibe, bosutinibe, cabozantinibe, ceritinibe, cobimetinibe, dabrafenibe, dasatinibe, nilotinibe, sunitinibe, ibrutinibe, ribociclibe). Se o uso concomitante não puder ser evitado, é recomendada a redução da dose do inibidor da tirosina quinase e acompanhamento clínico próximo.

É provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas e o efeito sedativo da eszopiclona.

Recomenda-se a redução da dose de eszopiclona.

O voriconazol pode aumentar as concentrações de tretinoína e aumentar o risco de reações adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia). É recomendado o ajuste da dose de tretinoína durante o tratamento com voriconazol e após sua interrupção.

Recomenda-se monitoração cuidadosa do tempo de protrombina (exame de coagulação), quando a varfarina e o voriconazol forem coadministrados.

No uso com anticoagulantes orais os pacientes recebendo derivados cumarínicos (ex. femprocumona, acenocumarol) que forem tratados simultaneamente com voriconazol, o tempo de protrombina (tempo de coagulação do sangue) deve ser monitorado em curtos intervalos de tempo e o regime posológico dos anticoagulantes deve ser ajustado apropriadamente.

Recomenda-se cuidadosa monitoração da glicose sanguínea (taxa de açúcar no sangue) durante a coadministração de voriconazol e sulfonilureias (ex. tolbutamida, glibuzida, gliburida).

Recomenda-se considerar a redução da dose da estatina (ex. lovastatina) se a coadministração de voriconazol e estatinas não puder ser evitada.

Recomenda-se ajuste da dose dos benzodiazepínicos (incluindo, mas não limitado a: midazolam, triazolam e alprazolam), caso sejam considerados durante a coadministração com voriconazol.

Se a administração concomitante de voriconazol com letermovir não puder ser evitada, a perda de eficácia do voriconazol deve ser monitorada.

Embora não estudada, a flucloxacilina demonstrou diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol. Se a administração concomitante de voriconazol com flucloxacilina não puder ser evitada, deve-se monitorar a potencial perda de eficácia do voriconazol.

Embora não estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de lemborexante. O uso concomitante de voriconazol e lemborexante deve ser evitado.

Recomenda-se ajuste de dose de alcaloides da vinca (ex. vincristina e vinblastina) seja considerado na coadministração com voriconazol.

Recomenda-se frequentemente monitoramento de eventos adversos e toxicidade relacionada aos AINES (anti-inflamatórios não esteroidais (ex. ibuprofeno e diclofenaco). O ajuste de dose do AINE pode ser necessário.

Quando o tratamento com voriconazol for iniciado em pacientes que já estejam recebendo omeprazol, recomenda-se que a dose de omeprazol seja reduzida à metade. O metabolismo de outros inibidores da bomba protônica (espécie de protetor gástrico), também pode ser inibido pelo voriconazol.

Avise seu médico caso esteja em tratamento com medicamentos para o HIV (remédios que fazem parte do esquema de tratamento para HIV, como lopinavir, ritonavir, darunavir, saquinavir, atazanavir, efavirenz, nevirapina e etravirina). Você deverá ser cuidadosamente monitorado por seu médico durante o tratamento com voriconazol e remédios para tratamento do HIV em relação à toxicidade ou falta de eficácia do tratamento.

Há probabilidade de voriconazol aumentar 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. A redução da dose de venetoclax é necessária durante a dosagem diária constante, e recomenda-se um monitoramento cuidadoso dos sinais de toxicidade.

O voriconazol pode causar alterações transitórias e reversíveis na visão, incluindo visão embaçada, alteração ou aumento da percepção visual e/ou aumento da sensibilidade à luz. Devem-se evitar tarefas potencialmente perigosas, tais como dirigir ou operar máquinas, enquanto estes sintomas estiverem presentes. Não dirija à noite durante o tratamento com voriconazol.

Uma vez que voriconazol foi associado a reações de fotossensibilidade cutânea (sensibilidade exagerada da pele à luz), deve-se evitar exposição à luz solar durante o tratamento. Foi observado um risco aumentado de toxicidade cutânea com o uso concomitante de metotrexato, um medicamento associado à reativação ultravioleta (UV). Existe a possibilidade de este risco ser observado com outros medicamentos associados à reativação UV. Em pacientes com reações cutâneas devido à fotossensibilidade (pele com sensibilidade exagerada à luz) e fatores de risco adicionais, carcinoma de pele de células escamosas (incluindo carcinoma de pele de células escamosas cutâneo *in situ* ou doença de *Bowen*) e melanoma foram relatados durante terapias de longo prazo. Caso ocorram reações fototóxicas (reações de pele relacionadas à exposição à luz), deve-se buscar aconselhamento multidisciplinar e o paciente deve ser encaminhado a um dermatologista. A descontinuação de voriconazol deve ser considerada.

Avaliações dermatológicas devem ser realizadas de forma sistemática e regular sempre que voriconazol for continuado apesar da ocorrência de lesões relacionadas à fototoxicidade, de forma a permitir a detecção antecipada e o gerenciamento de lesões pré-malignas. A frequência das reações de fototoxicidade é mais alta na população pediátrica. Uma vez que uma evolução para um carcinoma de pele de células escamosas foi relatada, medidas rigorosas de fotoproteção são justificadas para essa população de pacientes. Em crianças com lesões de fotoenvelhecimento, como lentigo ou nevus, recomenda-se evitar exposição ao sol e acompanhamento dermatológico mesmo após a descontinuação do tratamento.

Distúrbios de eletrólitos (alta ou queda dos elementos sanguíneos que regulam o corpo), como hipocalemia (baixo nível de potássio no sangue), hipomagnesemia (redução da concentração de magnésio no sangue) e hipocalcemia (baixo nível de cálcio no sangue), devem ser monitorados e corrigidos, se necessário, antes do início e durante a terapia com voriconazol.

Pacientes que estejam recebendo voriconazol devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade hepática (alteração da função do fígado). O acompanhamento clínico deve incluir avaliação laboratorial da função hepática (especificamente AST e ALT-TGO/TGP) durante o tratamento com voriconazol.

Foram relatados casos reversíveis de insuficiência adrenal em pacientes recebendo azóis, inclusive voriconazol.

Foi relatada insuficiência adrenal em pacientes recebendo azóis com ou sem corticosteroides concomitantes. A síndrome de Cushing com e sem insuficiência adrenal subsequente também foi relatada em pacientes recebendo voriconazol concomitantemente com corticosteroides.

Os pacientes em tratamento a longo prazo com voriconazol devem ser cuidadosamente monitorados quanto à disfunção do córtex adrenal durante o tratamento, e quando voriconazol é descontinuado. Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas da síndrome de Cushing ou insuficiência adrenal.

O voriconazol não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício para a mãe supere claramente o risco potencial para o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem sempre utilizar um método contraceptivo (para evitar gravidez) eficaz durante o tratamento.

A amamentação deve ser interrompida ao iniciar o tratamento com voriconazol.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento contém LACTOSE.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Os comprimidos revestidos de voriconazol devem ser armazenados em sua embalagem original e mantidos em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo da validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

O voriconazol 200 mg é um comprimido oblongo, sulcado, revestido e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos revestidos de voriconazol devem ser administrados pelo menos uma hora antes ou uma hora após a refeição.

Uso em Adultos:

Aspergilose invasiva; Infecções invasivas graves por *Candida*, inclusive candidemia; Candidíase esofágica e; Scedosporioses e Fusarioses.

A terapia com voriconazol deve ser iniciada com o regime de dose de ataque intravenoso, para se obter no Dia 1, concentrações plasmáticas adequadas. O tratamento intravenoso deve continuar por pelo menos 7 dias antes da troca para terapia oral. A partir da melhora clínica do indivíduo e possibilidade a tolerância da medicação por boca, o comprimido oral pode ser utilizado. Devido à alta biodisponibilidade oral (96%), a troca entre a administração intravenosa e a oral é adequada, quando indicada clinicamente.

Dose de Manutenção:

Pacientes com 40 kg ou mais: 200 mg a cada 12 horas.

Pacientes com menos de 40 kg: 100 mg a cada 12 horas.

Ajuste de dose para uso concomitante com algumas medicações ou devido à resposta do paciente pode ser necessário. A avaliação destes ajustes será feita pelo seu médico.

Uso em Pacientes Idosos: não é necessário ajuste da dose em pacientes idosos.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal (falência da função dos rins): não é necessário ajustar a dose oral em pacientes com insuficiência renal de grau leve a grave.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática (falência da função do fígado): não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático (do fígado) agudo. Para pacientes com cirrose hepática (processo que leva à destruição gradual das células do fígado) de grau leve a moderado (classe A e B de Child-Pugh), em tratamento com voriconazol, recomenda-se o uso dos regimes de dose de ataque padrão, mas somente metade da dose de manutenção. O voriconazol não foi estudado em pacientes com cirrose hepática crônica grave (classe C de Child-Pugh). O voriconazol deve apenas ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave somente quando o benefício superar o risco potencial. Os pacientes com insuficiência hepática grave devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade do fármaco.

Uso em Crianças: o voriconazol não é recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade. Dose recomendada em pacientes pediátricos de 2 a < 12 anos: 9 mg/kg, com dose máxima de 350mg, a cada 12 horas (baseada na análise farmacocinética da população de 112 pacientes imunocomprometidos com idade entre 2 a < 12 anos) e 26 adolescentes imunocomprometidos 12-17 anos. Não se recomenda dose de ataque oral em pacientes pediátricos.

Adolescentes (12 a 16 anos de idade): devem seguir o regime posológico indicado para os adultos.

Não foi estudado o uso de voriconazol em pacientes pediátricos com idade de 2 a < 12 anos com insuficiência renal e

hepática (vide questão 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você esqueça de tomar voriconazol no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar.

Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas listadas a seguir são apresentadas por categorias de frequência.

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): edema periférico (inchaço), dor de cabeça, distúrbio visual, diarreia, vômitos, náusea, teste de função hepática anormal, *rash* (erupção cutânea), pirexia (febre).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sinusite (infecção dos seios da face), agranulocitose [inclui neutropenia febril e neutropenia (ausência de células de defesa: neutrófilos, basófilos e eosinófilos)], pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue), trombocitopenia [inclui púrpura trombocitopênica imune (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas)], leucopenia (redução de células de defesa no sangue), anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue), hipoglicemia (diminuição da glicose no sangue), hipocalcemia (diminuição do potássio no sangue), hiponatremia (redução da concentração de sódio no sangue), depressão, alucinação, ansiedade, insônia, agitação, estado de confusão, síncope (desmaio), tremor, hipertonia [inclui rigidez de nuca e tétano (aumento da contração muscular)], parestesia (dormência e formigamento), sonolência, tontura, hemorragia (sangramento) da retina (fundo do olho), arritmia supraventricular, taquicardia (aceleração dos batimentos cardíacos), bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos), hipotensão (pressão baixa), flebite (inflamação da veia), síndrome do desconforto respiratório agudo (acúmulo de líquido nos pulmões, provocando o enrijecimento pulmonar e falta de ar intensa), edema pulmonar (acúmulo de líquidos nos pulmões), queilite (inflamação nos lábios), dispepsia (má digestão), dor abdominal, constipação (prisão de ventre), gengivite (inflamação da gengiva), icterícia (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares), icterícia colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares, devido a obstrução), dermatite esfoliativa (descamação da pele), alopecia (perda de cabelo), púrpura (manchas causadas por extravasamento de sangue na pele), rash maculopapular (formação de manchas vermelhas e sobrelevadas na pele), prurido (coceira), dor nas costas, insuficiência renal aguda (diminuição aguda da função dos rins), hematúria (sangue na urina), dor no peito, edema (inchaço) de face (inclui edema periorbital, edema de lábios e edema de boca), astenia (cansaço), calafrios, creatinina sanguínea elevada.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): colite pseudomembranosa (infecção do intestino grosso causada pela bactéria *Clostridium difficile*), insuficiência de medula óssea (diminuição da função da medula óssea), linfadenopatia (ínguas), eosinofilia (aumento do número de um tipo de célula de defesa do sangue chamado eosinófilo), hipersensibilidade (reação alérgica), insuficiência adrenal, hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide), edema cerebral (inchaço do cérebro), encefalopatia [inclui encefalopatia hipóxico-isquêmica e encefalopatia metabólica (conjunto de sintomas incapacitantes permanentes, resultantes de danos a áreas do cérebro)], distúrbio extrapiramidal [inclui acatisia e parkinsonismo (distúrbios do equilíbrio, distúrbios da movimentação, aumento do tônus muscular)], neuropatia periférica (lesão de um nervo periférico), ataxia (dificuldade em coordenar os movimentos), hipoestesia (diminuição da sensibilidade), disgeusia (alteração do paladar), papiledema (inchaço da papila, estrutura do fundo do olho), crise oculogírica (quando os olhos são forçadamente desviados para cima), diplopia (visão dupla), esclerite (inflamação da esclera – parte branca do olho), blefarite (inflamação da pálpebra), hipoacusia (diminuição da audição), vertigem, zumbido, fibrilação ventricular, extrassístole ventricular, taquicardia ventricular,

prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, taquicardia supraventricular, tromboflebite (formação de um coágulo dentro de uma veia inflamada), linfangite, peritonite (inflamação do peritônio, camada que recobre os órgãos abdominais), pancreatite (inflamação do pâncreas), língua inchada, duodenite (inflamação do duodeno), gastroenterite (inflamação do estômago e intestino delgado), glossite (inflamação da língua), insuficiência hepática (falência da função do fígado), hepatite [inclui lesão hepática induzida por medicamentos, hepatite tóxica, lesão hepatocelular e hepatotoxicidade (inflamação do fígado)], hepatomegalia (aumento do tamanho do fígado), colecistite (inflamação da vesícula biliar), colelitíase (formação de pedras na vesícula), síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave com bolhas na pele e mucosas), reação de fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz), urticária (alergia da pele), artrite, necrose tubular renal (doença caracterizada pela degeneração de parte do rim), proteinúria (proteína aumentada na urina / eliminação de proteínas pela urina), nefrite (inflamação dos rins), sintomas de gripe, ureia no sangue aumentada, colesterol no sangue aumentado.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): coagulação (formação de um coágulo dentro dos vasos sanguíneos) intravascular disseminada, reação anafilactoide (reação alérgica grave), hipertireoidismo (aumento da função da tireoide), encefalopatia hepática, síndrome de Guillain-Barré (doença caracterizada pela deterioração dos nervos periféricos), nistagmo (movimentação involuntária dos olhos), atrofia óptica (alteração da função visual e palidez da papila), distúrbios do nervo óptico (neurite óptica prolongada tem sido relatada pós-comercialização), opacidade da córnea (esbranquiçamento da membrana transparente da frente do olho), *Torsade de Pointes* (arritmia cardíaca), bloqueio atrioventricular completo, bloqueio de ramo (bloqueio das vias que estimulam o batimento do coração), ritmo nodal, necrólise epidérmica tóxica (descamação grave da camada superior da pele), angioedema (inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa, geralmente de origem alérgica), pseudoporfiria (enfermidades de pele com rugosidade e endurecimento tipo cicatriz parecendo um quadro de outra doença de pele conhecida como porfiria), eritema multiforme (manchas vermelhas, bolhas e ulcerações em todo o corpo), psoríase (lesões avermelhadas e descamativas na pele), erupção medicamentosa, eczema (irritação na pele na qual ela fica vermelha, escamosa e algumas vezes com rachaduras ou pequenas bolhas).

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): carcinoma de células escamosas (incluindo carcinoma de pele de células escamosas cutâneo *in situ* ou doença de *Bowen*), lúpus eritematoso cutâneo, reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Não há antídoto conhecido para o voriconazol. É recomendado que o tratamento da superdose seja sintomático (para os sintomas) e de suporte (leva a redução dos efeitos adversos).

O voriconazol é hemodialisável com um clearance (clareamento da circulação sanguínea) de 121 mL/min. Em caso de superdose, a hemodiálise pode contribuir na remoção do voriconazol do organismo.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0421

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira -SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/08/2023.



R_0421_07

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
18/10/2023	-----	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula -publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p align="center">VP:</p> <p>4- O que devo saber antes de usar este medicamento</p> <p align="center">VPS:</p> <p>6. Interações medicamentosas</p>	VP e VPS	Embalagem contendo 14 comprimidos revestidos de 200 mg.
23/01/2023	0066825/23-7	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula -publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p align="center">VP:</p> <p>4- O que devo saber antes de usar este medicamento</p> <p align="center">VPS:</p> <p>3- Características Farmacológicas</p>	VP e VPS	Embalagem contendo 14 comprimidos revestidos de 200 mg.
23/06/2022	4335069/22-7	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula -publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p align="center">VP:</p> <p>3-Quando não devo utilizar este medicamento?</p> <p>4-O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8-Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p align="center">VPS:</p> <p>3- Características farmacológicas</p> <p>5-Advertências e Precauções</p> <p>6-Interações medicamentosas</p> <p>9-Reações adversas</p> <p>Adequação à Bula Padrão do medicamento referência VFEND (Wyeth), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 25/03/2022.</p>	VP e VPS	Comprimido revestido de 200 mg

11/05/2021	1827191/21-0	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula -publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p>VP:</p> <p>3-Quando não devo utilizar este medicamento?</p> <p>4-O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8-Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS:</p> <p>5-Advertências e Preuções</p> <p>6-Interações medicamentosas</p> <p>7- Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>9-Reações adversas</p> <p>Adequação à Bula Padrão do medicamento referência VFEND (Wyeth), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 14/02/20; 19/03/20 e 14/04/20.</p>	VP e VPS	Comprimido revestido de 200 mg
25/02/2021	0757549/21-1	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula -publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9-Reações adversas	VPS	Comprimido revestido de 200 mg
20/10/2020	3639443/20-2	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	4 – Contraindicações 6- Interações medicamentosas	VPS	Embalagem contendo 14 comprimidos revestidos de 200 mg.

27/05/2020	1668850/20-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p>VP:</p> <p>3-Quando não devo utilizar este medicamento?</p> <p>4-O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8-Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS:</p> <p>5-Advertências e Precauções</p> <p>6-Interações medicamentosas</p> <p>7- Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>9-Reações adversas</p> <p>Adequação à Bula Padrão do medicamento referência VFEND (Wyeth), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 14/02/20; 19/03/20 e 14/04/20.</p>	VP e VPS	Comprimido revestido de 200 mg
31/07/2019	1912629/19-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p>Adequação à Bula Padrão do medicamento referência VFEND (Wyeth), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 05/06/19.</p> <p>Itens alterados: 2. Resultados de eficácia;</p> <p>3. Características farmacológicas; 4. Contraindicações; 6. Interação medicamentosas e 8. Posologia e modo de usar.</p>	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg
28/06/2016	1993729/16-6	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg

25/06/2016	1981119/16-5	10450 – SIMILAR– Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9- Reações adversas	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg
21/01/2016	1187235/16-7	10457 – SIMILAR– Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Vfend® (Laboratórios Pfizer Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da ANVISA em 18/05/2016	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg

VORI INJ
voriconazol

Pó liofilizado para solução injetável
200 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VORI INJ
voriconazol

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 1 frasco-ampola de 200 mg de pó liofilizado para solução injetável

SOMENTE USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola contém o equivalente a 200 mg de voriconazol.

Após reconstituição com 19 mL de água para injetáveis, cada mL da solução contém o equivalente a 10 mg de voriconazol e um volume extraível de 20 mL.

Excipientes: hidroxipropilbetaciclodextrina e lactose monoidratada.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O voriconazol (intravenoso – na veia) é indicado para o tratamento de aspergilose invasiva (infecção produzida por um fungo da espécie *Aspergillus*), infecções invasivas graves causadas por *Candida*, incluindo candidemia (presença de fungos da espécie *Candida* no sangue) e candidíase esofágica (infecção do esôfago por fungos da espécie *Candida*, inclusive por *C. krusei*) e por *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp. (outras espécies de fungos). O voriconazol deve ser administrado principalmente a pacientes com infecções progressivas e com risco de vida.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O voriconazol é um medicamento antifúngico (medicação que combate fungos) usado para tratar uma ampla variedade de infecções fúngicas (por fungos). O voriconazol age eliminando ou interrompendo o crescimento desses fungos causadores das infecções. O mecanismo de ação do voriconazol se dá através da inibição de um processo dentro da célula do fungo na formação do ergosterol, um componente da membrana celular dos fungos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade (reação alérgica grave) conhecida ao voriconazol ou a qualquer componente da fórmula.

Informe ao seu médico se você já teve alguma reação alérgica a outros azólicos (medicamentos antifúngicos como fluconazol, itraconazol entre outros).

É também contraindicada a coadministração de voriconazol com os medicamentos que contenham terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, ivabradina, carbamazepina, barbitúricos de longa ação (incluindo, mas não limitado a: fenobarbital, mefobarbital), efavirenz, alcaloides do *ergot* (incluindo, mas não limitado a: ergotamina, diidroergotamina), rifabutina, rifampicina, ritonavir, Erva de São João, naloxegol, tolvaptan, venetoclax, lurasidona, fluconazol, fenitoína, anticoagulantes (varfarina, e outras cumarinas orais, incluindo, mas não limitado a: femprocumona, acenocumariol), ivacaftor, imunossuppressores (sirolimo, everolimo, ciclosporina e tacrolimo), opioides de ação longa (oxicodona), metadona, anti-inflamatórios não esteroidais (ibuprofeno e diclofenaco), omeprazol, contraceptivos orais (noretisterona/etinilestradiol), opioides de ação curta (alfentanila e fentanila), estatinas (ex: lovastatina), sulfonilureias (incluindo, mas não limitado a: tolbutamida, glipizida, gliburida), alcaloides de vinca (incluindo, mas não limitado a: vincristina e vinblastina), outros inibidores da protease do HIV (incluindo, mas não limitado a: saquinavir, amprenavir e nelfinavir), outros inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (incluindo, mas não limitado a: delavirdina, nevirapina), cimetidina, digoxina, indinavir, antibióticos macrolídeos (eritromicina e azitromicina), ácido micofenólico, corticosteroides (prednisolona), ranitidina.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Outros medicamentos podem interferir no efeito de voriconazol ou vice-versa; portanto, informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Informe ao seu médico caso você esteja usando medicamentos contendo ciclosporina, oxicodona, fentanila e tacrolimo, pois a dose desses medicamentos deve ser ajustada antes, durante e após o tratamento com voriconazol.

O uso de voriconazol com metadona pode causar problemas no ritmo cardíaco, por isso a redução da dose de metadona pode ser necessária.

Pode ser necessária redução da dose dos opioides de ação curta (ex: alfentanila, sufentanila e fentanila), quando estes forem utilizados concomitantemente ao voriconazol.

O uso de voriconazol com fenitoína deve ser evitado, a menos que o benefício ao paciente supere o risco.

É necessário o ajuste de dose tanto de voriconazol como de efavirenz quando estas duas medicações forem utilizadas concomitantemente.

É esperado que a coadministração de voriconazol com glasdegib aumente as concentrações plasmáticas de glasdegib e aumente o risco de prolongamento do intervalo QTc (atividade de despolarização e repolarização dos ventrículos, que são câmaras do coração). Se o uso de glasdegib não puder ser evitado, é recomendado o monitoramento frequente de ECG (eletrocardiograma).

É esperado que a coadministração de voriconazol com inibidores da tirosina quinase metabolizados pelo CYP3A4 aumentem as concentrações plasmáticas dos inibidores da tirosina quinase e o risco de reações adversas. Se a utilização concomitante não puder ser evitada, recomenda-se a redução da dose do inibidor da tirosina quinase e acompanhamento clínico próximo.

É possível que o voriconazol possa aumentar as concentrações plasmáticas dos inibidores da tirosina quinase (incluindo, mas não limitado a: axitinibe, bosutinibe, cabozantinibe, ceritinibe, cobimetinibe, dabrafenibe, dasatinibe, nilotinibe, sunitinibe, ibrutinibe, ribociclibe). Se o uso concomitante não puder ser evitado, é recomendada a redução da dose do inibidor da tirosina quinase e acompanhamento clínico próximo.

É provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas e o efeito sedativo da eszopiclona.

Recomenda-se a redução da dose de eszopiclona.

O voriconazol pode aumentar as concentrações de tretinoína e aumentar o risco de reações adversas (pseudotumor cerebral, hipercalcemia). É recomendado o ajuste da dose de tretinoína durante o tratamento com voriconazol e após sua interrupção.

Recomenda-se monitoração cuidadosa do tempo de protrombina (exame de coagulação), quando a varfarina e o voriconazol forem coadministrados.

No uso com anticoagulantes orais os pacientes recebendo derivados cumarínicos (ex. femprocumona, acenocumarol) que forem tratados simultaneamente com voriconazol, o tempo de protrombina (tempo de coagulação do sangue) deve ser monitorado em curtos intervalos de tempo e o regime posológico dos anticoagulantes deve ser ajustado apropriadamente.

Recomenda-se cuidadosa monitoração da glicose sanguínea (taxa de açúcar no sangue) durante a coadministração de voriconazol e sulfonilureias (ex. tolbutamida, glipizida, gliburida).

Recomenda-se considerar a redução da dose da estatina (ex. lovastatina) se a coadministração de voriconazol e estatinas não puder ser evitada.

Recomenda-se ajuste da dose dos benzodiazepínicos (incluindo, mas não limitado a: midazolam, triazolam e alprazolam), caso sejam considerados durante a coadministração com voriconazol.

Se a administração concomitante de voriconazol com letermovir não puder ser evitada, a perda de eficácia do voriconazol deve ser monitorada.

Embora não estudada, a flucloxacilina demonstrou diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol. Se a administração concomitante de voriconazol com flucloxacilina não puder ser evitada, deve-se monitorar a potencial perda de eficácia do voriconazol.

Embora não estudado, é provável que o voriconazol aumente as concentrações plasmáticas de lemborexante. O uso concomitante de voriconazol e lemborexante deve ser evitado.

Recomenda-se ajuste de dose de alcaloides da vinca (ex. vincristina e vimblastina) seja considerado na coadministração com voriconazol.

Recomenda-se frequentemente monitoramento de eventos adversos e toxicidade relacionada aos AINES (anti-inflamatórios não esteroidais -ex. ibuprofeno e diclofenaco). O ajuste de dose do AINE pode ser necessário.

Quando o tratamento com voriconazol for iniciado em pacientes que já estejam recebendo omeprazol, recomenda-se que a dose de omeprazol seja reduzida à metade. O metabolismo de outros inibidores da bomba protônica (espécie de protetor gástrico), também pode ser inibido pelo voriconazol.

Avise seu médico caso esteja em tratamento com medicamentos para HIV (remédios que fazem parte do esquema de tratamento para o HIV, como lopinavir, ritonavir, darunavir, saquinavir, atazanavir, efavirenz, nevirapina e etravirina). Você deverá ser cuidadosamente monitorado por seu médico durante o tratamento com voriconazol e remédios para tratamento do HIV em relação à toxicidade ou falta de eficácia do tratamento.

Há probabilidade de voriconazol aumentar 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. A redução da dose de venetoclax é necessária durante a dosagem diária constante, e recomenda-se um monitoramento cuidadoso dos sinais de toxicidade.

O voriconazol pode causar alterações transitórias e reversíveis na visão, incluindo visão embaçada, alteração ou aumento da percepção visual e/ou aumento da sensibilidade à luz. Devem-se evitar tarefas potencialmente perigosas, tais como dirigir ou operar máquinas, enquanto estes sintomas estiverem presentes. Não dirija à noite durante o tratamento com voriconazol.

Uma vez que voriconazol foi associado a reações de fotossensibilidade cutânea (sensibilidade exagerada da pele à luz), deve-se evitar exposição à luz solar durante o tratamento. Foi observado um risco aumentado de toxicidade cutânea com o uso concomitante de metotrexato, um medicamento associado à reativação ultravioleta (UV). Existe a possibilidade de este risco ser observado com outros medicamentos associados à reativação UV. Em pacientes com reações cutâneas devido à fotossensibilidade (pele com sensibilidade exagerada à luz) e fatores de risco adicionais, carcinoma de pele de células escamosas (incluindo carcinoma de pele de células escamosas cutâneo *in situ* ou doença de *Bowen*) e melanoma foram relatados durante terapias de longo prazo. Caso ocorram reações fototóxicas (reações de pele relacionadas à exposição à luz), deve-se buscar aconselhamento multidisciplinar e o paciente deve ser encaminhado a um dermatologista. A descontinuação de voriconazol deve ser considerada. Avaliações dermatológicas devem ser realizadas de forma sistemática e regular sempre que voriconazol for continuado apesar da ocorrência de lesões relacionadas à fototoxicidade, de forma a permitir a detecção antecipada e o gerenciamento de lesões pré-malignas. A frequência das reações de fototoxicidade é mais alta na população pediátrica. Uma vez que uma evolução para um carcinoma de pele de células escamosas foi relatada, medidas rigorosas de fotoproteção são justificadas para essa população de pacientes. Em crianças com lesões de fotoenvelhecimento, como lentigo ou nevus, recomenda-se evitar exposição ao sol e acompanhamento dermatológico mesmo após a descontinuação do tratamento. Distúrbios de eletrólitos (alta ou queda dos elementos sanguíneos que regulam o corpo), como hipocalemia (baixo nível de potássio no sangue), hipomagnesemia (redução da concentração de magnésio no sangue) e hipocalcemia (baixo nível de cálcio no sangue), devem ser monitorados e corrigidos, se necessário, antes do início e durante a terapia com o voriconazol.

Pacientes que estejam recebendo voriconazol devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade hepática (alteração da função do fígado). O acompanhamento clínico deve incluir avaliação laboratorial da função hepática (especificamente AST e ALT – TGO/TGP) durante o tratamento com voriconazol.

Foram relatados casos reversíveis de insuficiência adrenal em pacientes recebendo azóis, inclusive voriconazol.

Foi relatada insuficiência adrenal em pacientes recebendo azóis com ou sem corticosteroides concomitantes. A síndrome de Cushing com e sem insuficiência adrenal subsequente também foi relatada em pacientes recebendo voriconazol concomitantemente com corticosteroides.

Os pacientes em tratamento a longo prazo com voriconazol devem ser cuidadosamente monitorados quanto à disfunção do córtex adrenal durante o tratamento e quando voriconazol é descontinuado. Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas da síndrome de Cushing ou insuficiência adrenal.

O voriconazol não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício para a mãe supere claramente o risco potencial para o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem sempre utilizar um método contraceptivo (para evitar gravidez) eficaz durante o tratamento.

A amamentação deve ser interrompida ao iniciar o tratamento com voriconazol.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Este medicamento contém lactose.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

Uma vez reconstituído, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição e diluição. Se não for utilizado imediatamente, o período e as condições de armazenamento “em uso” são de responsabilidade do usuário e normalmente não deve exceder 24 horas quando armazenado entre 2 e 8°C, a menos que a reconstituição e a diluição sejam realizadas em condições assépticas controladas e validadas.

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

Características do produto: Pó compacto branco a levemente amarelado, que pode estar intacto ou fragmentado. Após reconstituição: solução incolor a levemente amarelada, límpida e praticamente isenta de partículas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento sempre será preparado e administrado por um médico ou por um profissional de saúde especializado. As instruções para administração, reconstituição, diluição e infusão estão disponibilizadas na bula destinada aos Profissionais de Saúde, pois somente um médico ou um profissional de saúde especializado poderá preparar e administrar a medicação.

Seu médico determinará a duração do tratamento e a quantidade de medicamento administrada por dia, e monitorará sua resposta e condições. Em geral, a duração do tratamento deve ser baseada na resposta clínica do paciente.

Uso em Adultos

As informações detalhadas das recomendações de dosagem são apresentadas na tabela a seguir:

Infecção	Dose de Ataque	Dose de Manutenção
Aspergilose invasiva	6 mg/kg a cada 12 horas (nas primeiras 24 horas)	4 mg/kg a cada 12 horas
Infecções invasivas graves por <i>Candida</i> , inclusive candidemia	6 mg/kg a cada 12 horas (nas primeiras 24 horas)	3-4 mg/kg a cada 12 horas*
Candidíase esofágica	6 mg/kg a cada 12 horas (nas primeiras 24 horas)	não recomendado (utilizar tratamento oral se possível)

Scedosporioses e Fusarioses	6 mg/kg a cada 12 horas (nas primeiras 24 horas)	4 mg/kg a cada 12 horas
-----------------------------	---	-------------------------

*Em estudos clínicos, pacientes com candidemia (presença do fungo *Candida* no sangue) receberam como terapia inicial 3 mg/kg a cada 12 horas, enquanto pacientes com outras infecções profundas por *Candida* receberam 4 mg/kg como terapia de salvamento. Dose apropriada deve basear-se na gravidade e natureza da infecção.

Ajuste de Dose

Se os pacientes não tolerarem o tratamento de 4 mg/kg a cada 12 horas, reduzir a dose intravenosa de manutenção para o mínimo de 3 mg/kg a cada 12 horas.

A fenitoína pode ser coadministrada com voriconazol, se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 5 mg/kg por via intravenosa, a cada 12 horas.

Quando voriconazol é coadministrado com doses ajustadas de efavirenz, a dose de manutenção de voriconazol deve ser aumentada para 400 mg a cada 12 horas.

A duração do tratamento depende da resposta clínica e micológica (relativa a fungos) dos pacientes. A duração do tratamento com a formulação intravenosa não deve ser superior a 6 meses.

Uso em Pacientes Idosos

Não é necessário ajuste da dose em pacientes idosos.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal (falência da função dos rins)

Em pacientes com insuficiência renal (diminuição da função dos rins) moderada a grave (*clearance* de creatinina < 50 mL/min) deve ser administrada a formulação oral de voriconazol, exceto quando a avaliação de risco-benefício para o paciente justifique o uso da formulação intravenosa. As concentrações séricas (no sangue) de creatinina (exame que verifica a função dos rins) devem ser rigorosamente monitoradas nestes pacientes.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática (falência da função do fígado)

Para pacientes com cirrose hepática (processo que leva a destruição gradual das células do fígado) de grau leve a moderado (classe A e B de Child-Pugh), em tratamento com voriconazol, recomenda-se o uso dos regimes de dose de ataque padrão, mas somente metade da dose de manutenção.

O voriconazol não foi estudado em pacientes com cirrose hepática crônica grave (classe C de Child-Pugh).

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Portanto, voriconazol não está recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade.

Uso em Crianças (2 a <12 anos) e Adolescentes (12 a 14 anos e < 50 Kg)

O regime de dose recomendado é o seguinte:

	Intravenosa
Dose de ataque (nas primeiras 24 horas)	9 mg/kg a cada 12 horas
Dose de manutenção (após as primeiras 24 horas)	8 mg/kg a cada 12 horas

Nota: Baseado na análise de farmacocinética populacional em 112 pacientes pediátricos imunocomprometidos de 2 a <12 anos e 26 adolescentes imunocomprometidos de 12 a <17 anos

Não foi estudado o uso de voriconazol em pacientes pediátricos com idade de 2 a < 12 anos com insuficiência renal ou hepática.

Uso em todos os outros Adolescentes (12 a 14 anos e ≥ 50 kg; 15 a 16 anos independente do peso corpóreo)

O regime posológico de voriconazol deve ser o mesmo indicado para os adultos.

Ajuste de Dose

Em pacientes com resposta inadequada, a dose pode ser aumentada em intervalos de 1 mg/kg. Se os pacientes não conseguirem tolerar o tratamento, reduzir a dose em intervalos de 1 mg/kg.

Voriconazol deve ser reconstituído e posteriormente diluído antes da administração. Recomenda-se que voriconazol, pó liofilizado para solução injetável para infusão, seja administrado a uma velocidade de infusão máxima equivalente a 3mg/kg por hora, durante 1 a 3 horas. A solução não deve ser administrada em “bolus” (direto na veia) ou injeção intramuscular. A solução reconstituída não utilizada deve ser descartada.

Os medicamentos para administração parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de micropartículas antes da administração. Se houver evidência de micropartículas nos líquidos reconstituídos, a solução deve ser descartada.

Diluir essa solução imediatamente antes da administração.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto as soluções descritas a seguir:

- cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para infusão intravenosa;
- ringer lactato para infusão intravenosa;
- glicose 5% e ringer lactato de sódio para infusão intravenosa;
- glicose 5% e cloreto de sódio a 0,45% para Infusão Intravenosa;
- glicose 5% para Infusão Intravenosa;
- cloreto de sódio 0,45% para Infusão Intravenosa;
- glicose 5% e cloreto de sódio a 0,9% para Infusão Intravenosa.

Medicação suplementar não deve ser adicionada (exceto as soluções citadas anteriormente) e não deve ser utilizada a mesma linha intravenosa para administração de outra medicação simultaneamente.

O voriconazol não deve ser infundido concomitantemente com qualquer derivado sanguíneo ou qualquer infusão rápida de suplementação eletrolítica (eletrólitos que são componentes do sangue, como sódio e potássio).

O voriconazol pode ser infundido simultaneamente com outras soluções eletrolíticas intravenosas (não concentradas), porém deve ser infundido através de linha separada.

O voriconazol pode ser infundido simultaneamente com nutrição parenteral total (nutrição administrada diretamente na veia), porém deve ser infundido através de linha separada.

O voriconazol não deve ser diluído com infusão intravenosa de bicarbonato de sódio a 4,2%.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Como voriconazol é um medicamento que sempre será preparado e administrado por um médico ou por um profissional de saúde especializado, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas listadas a seguir são apresentadas por categorias de frequência.

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): edema periférico (inchaço), dor de cabeça, distúrbio visual, diarreia, vômitos, náusea, teste de função hepática anormal, *rash* (erupção cutânea), pirexia (febre).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sinusite (infecção dos seios da face), agranulocitose [inclui neutropenia febril e neutropenia (ausência de células de defesa: neutrófilos, basófilos e eosinófilos)], pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue), trombocitopenia [inclui púrpura trombocitopênica imune (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas)], leucopenia (redução de células

de defesa no sangue), anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue), hipoglicemia (diminuição da glicose no sangue), hipocalcemia (diminuição do potássio no sangue), hiponatremia (redução da concentração de sódio no sangue), depressão, alucinação, ansiedade, insônia, agitação, estado de confusão, síncope (desmaio), tremor, hipertonia [inclui rigidez de nuca e tétano (aumento da contração muscular)], parestesia (dormência e formigamento), sonolência, tontura, hemorragia (sangramento) da retina (fundo do olho), arritmia supraventricular, taquicardia (aceleração dos batimentos cardíacos), bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos), hipotensão (pressão baixa), flebite (inflamação da veia), síndrome do desconforto respiratório agudo (acúmulo de líquido nos pulmões, provocando o enrijecimento pulmonar e falta de ar intensa), edema pulmonar (acúmulo de líquidos nos pulmões), queilite (inflamação nos lábios), dispepsia (má digestão), dor abdominal, constipação (prisão de ventre), gengivite (inflamação da gengiva), icterícia (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares), icterícia colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares, devido à obstrução), dermatite esfoliativa (descamação da pele), alopecia (perda de cabelo), púrpura (manchas causadas por extravasamento de sangue na pele), *rash* maculopapular (formação de manchas vermelhas e sobrelevadas na pele), prurido (coceira), dor nas costas, insuficiência renal aguda (diminuição aguda da função dos rins), hematúria (sangue na urina), dor no peito, edema (inchaço) de face (inclui edema periorbital, edema de lábios e edema de boca), astenia (cansaço), calafrios, creatinina sanguínea elevada.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): colite pseudomembranosa (infecção do intestino grosso causada pela bactéria *Clostridium difficile*), insuficiência de medula óssea (diminuição da função da medula óssea), linfadenopatia (ínguas), eosinofilia (aumento do número de um tipo de célula de defesa do sangue chamado eosinófilo), hipersensibilidade (reação alérgica), insuficiência adrenal, hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide), edema cerebral (inchaço do cérebro), encefalopatia [inclui encefalopatia hipóxico-isquêmica e encefalopatia metabólica (conjunto de sintomas incapacitantes permanentes, resultantes de danos a áreas do cérebro)], distúrbio extrapiramidal [inclui acatisia e parkinsonismo (distúrbios do equilíbrio, distúrbios da movimentação, aumento do tônus muscular)], neuropatia periférica (lesão de um nervo periférico), ataxia (dificuldade em coordenar os movimentos), hipoestesia (diminuição da sensibilidade), disgeusia (alteração do paladar), papiledema (inchaço da papila, estrutura do fundo do olho), crise oculogírica (quando os olhos são forçadamente desviados para cima), diplopia (visão dupla), esclerite (inflamação da esclera – parte branca do olho), blefarite (inflamação da pálpebra), hipoacusia (diminuição da audição), vertigem, zumbido, fibrilação ventricular, extrassístole ventricular, taquicardia ventricular, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, taquicardia supraventricular, tromboflebite (formação de um coágulo dentro de uma veia inflamada), linfangite, peritonite (inflamação do peritônio, camada que recobre os órgãos abdominais), pancreatite (inflamação do pâncreas), língua inchada, duodenite (inflamação do duodeno), gastroenterite (inflamação do estômago e intestino delgado), glossite (inflamação da língua), insuficiência hepática (falência da função do fígado), hepatite [inclui lesão hepática induzida por medicamentos, hepatite tóxica, lesão hepatocelular e hepatotoxicidade (inflamação do fígado)], hepatomegalia (aumento do tamanho do fígado), colecistite (inflamação da vesícula biliar), colelitíase (formação de pedras na vesícula), síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave com bolhas na pele e mucosas), reação de fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz), urticária (alergia da pele), artrite, necrose tubular renal (doença caracterizada pela degeneração de parte do rim), proteinúria (proteína aumentada na urina / eliminação de proteínas pela urina), nefrite (inflamação dos rins), reação no local da infusão, sintomas de gripe, ureia no sangue aumentada, colesterol no sangue aumentado.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): coagulação (formação de um coágulo dentro dos vasos sanguíneos) intravascular disseminada, reação anafilactoide (reação alérgica grave), hipertireoidismo (aumento da função da tireoide), encefalopatia hepática, síndrome de Guillain-Barré (doença caracterizada pela deterioração dos nervos periféricos), nistagmo (movimentação involuntária dos olhos), atrofia óptica (alteração da função visual e palidez da papila), distúrbios do nervo óptico (neurite óptica prolongada tem sido relatada pós-comercialização), opacidade da córnea (esbranquiçamento da membrana transparente da frente do olho), *Torsade de Pointes* (arritmia cardíaca), bloqueio atrioventricular completo, bloqueio de ramo (bloqueio das vias que estimulam o batimento do coração), ritmo nodal, necrólise epidérmica tóxica (descamação grave da camada superior da pele), angioedema (inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa, geralmente de origem alérgica), pseudoporfiria (enfermidades de pele com rugosidade e endurecimento tipo cicatriz parecendo um quadro de outra doença de pele

conhecida como porfiria), eritema multiforme (manchas vermelhas, bolhas e ulcerações em todo o corpo), psoríase (lesões avermelhadas e descamativas na pele), erupção medicamentosa, eczema (irritação na pele na qual ela fica vermelha, escamosa e algumas vezes com rachaduras ou pequenas bolhas).

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): carcinoma de células escamosas (incluindo carcinoma de pele de células escamosas cutâneo *in situ* ou doença de *Bowen*), lúpus eritematoso cutâneo, reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Não há antídoto conhecido para o voriconazol. É recomendado que o tratamento da superdose seja sintomático (para os sintomas) e de suporte (leva a redução dos efeitos adversos).

O voriconazol é hemodialisável com um *clearance* (clareamento da circulação sanguínea) de 121 mL/min.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. MS Nº – 1.0298.0456.

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Fabricado por: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/08/2023.



R_0456_08

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP /VPS)	Apresentações relacionadas
18/10/2023	-----	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<u>VP:</u> 4- O que devo saber antes de usar este medicamento? <u>VPS:</u> 6- Interações Medicamentosas	VP/VPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola de 200 mg de pó liofilizado para solução injetável
23/02/2023	0178619/23-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<u>VPS:</u> 8. posologia e modo de usar	VPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola de 200 mg de pó liofilizado para solução injetável
23/01/2023	0067578/23-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<u>VP:</u> 4- O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. como devo usar este medicamento? <u>VPS:</u> 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola de 200 mg de pó liofilizado para solução injetável

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bula		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP /VPS)	Apresentações relacionadas
23/06/2022	4335267/22-3	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula -publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p><u>VP:</u></p> <p>3- Quando não devo usar este medicamento? 4- O que devo saber antes de usar este medicamento? 8- Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p><u>VPS:</u></p> <p>4- Contraindicações 5- Advertências e Precauções 6- Interações Medicamentosas 9-Reações adversas.</p> <p>Adequação à Bula Padrão do medicamento referência VFEND (Wyeth), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 25/03/2022.</p>	VP/VPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola de 200 mg de pó líofilo para solução injetável para infusão.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bula		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP /VPS)	Apresentações relacionadas
12/05/2021	1827467/21-6	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula -publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p>VP:</p> <p>3- Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>4- O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8- Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS:</p> <p>4- Contraindicações</p> <p>5- Advertências e Precauções</p> <p>6- Interações Medicamentosas</p> <p>Adequação à Bula Padrão do medicamento referência VFEND</p>	VP/VPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola de 200 mg de pó líófilo para solução injetável para infusão.
09/03/2021	0918952/21-1	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula -publicação no Bulário RDC	-----	-----	-----	-----	9-Reações adversas.	VPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola de 200 mg de pó líófilo para solução injetável

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bula		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP /VPS)	Apresentações relacionadas
25/02/2021	0758392/21-3	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula -publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9-Reações adversas.	VPS	Embalagens contendo 1 frasco- ampola de 200 mg de pó liófilo para solução injetável para infusão.
20/10/2020	3641709/20-2	10450-SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP 3-Quando não devo usar este medicamento? 4-O que devo saber antes de usar este medicamento? 9 - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a	VPS	Embalagens contendo 1 frasco- ampola de 200 mg de pó liófilo para solução injetável para infusão.
05/05/2020	1394465/20-7	10450-SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP: 3-Quando não devo usar este medicamento? 4-O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	Pó liófilo para solução injetável 200 mg em embalagem contendo 1 frasco-
05/02/2020	0365618/2-07	10450-SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de VFend® (Pfizer), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 18/11/2019 e 10/01/2020	VP/VPS	Pó liófilo para solução injetável 200 mg em embalagem contendo 1 frasco-

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bula		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP /VPS)	Apresentações relacionadas
07/08/2019	1942046/19-3	10450-SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de VFend® (Pfizer), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 05/06/2019	VP/VPS	Pó liófilo para solução injetável 200 mg em embalagem contendo 1 frasco-
10/08/2017	1678667/17-0	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de VFend® (Pfizer), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 18/05/2016	VP/VPS	Pó liófilo para solução injetável 200 mg em embalagem contendo 1 frasco-