do doença do enxerto contra o hospedeiro e, em particular, infecções cerebrais (normalmente associadas a uma mortalidade de quase 100%). Estes estudos incluíram pacientes com transplante de medula óssea e transplantados de órgãos sólidos, doenças hematológicas malignas, câncer e AIDS, com aspergilose cerebral, sinusal, pulmonar e disseminada.[1]

Infecções invasivas graves por *Candida* – Eficácia em pacientes não neutropénicos: A eficácia do voriconazol comparado ao regime de tratamento com anfotericina B seguido de fluconazol no tratamento primário de candidemia foi demonstrada em um estudo comparativo aberto. Trezentos e setenta pacientes não neutropénicos com candidemia documentada (cultura sanguínea positiva e sinais clínicos de infecção) foram incluídos neste estudo, dos quais 248 foram tratados com voriconazol. A população de pacientes estava gravemente doente, com aproximadamente 50% internada na Unidade de Terapia Intensiva e 40% ventilados com ventilação mecânica no início do tratamento. A duração média do tratamento foi de 15 dias em ambos os braços do tratamento. Foi observada resposta com êxito (resolução/melhora de todos os sinais e sintomas clínicos da infecção, cultura sanguínea negativa para *Candida*, locais/tecidos infectados negativos para *Candida*) em 41% dos pacientes em ambos os braços do tratamento 2 semanas após o término da terapia (EOT). Nesta análise, pacientes que não apresentavam melhora 12 semanas após o término do tratamento foram classificados como falha no tratamento. De acordo com uma análise secundária, que comparou as taxas de resposta no último ponto mais relevante para avaliação do paciente (EOT, ou 2, ou 12 semanas após o EOT), o voriconazol e o regime de tratamento com anfotericina B seguido de fluconazol apresentaram taxas de resposta de 65% e 71%, respectivamente.[2]

Infecções refratárias graves por *Candida*

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

Outros patógenos fúngicos raros graves

O voriconazol mostrou-se eficaz contra os seguintes patógenos fúngicos raros:

- *Scedosporium* spp. – foram observadas respostas satisfatórias na terapia com voriconazol em 16 de 28 pacientes (55%) com infecção por *S. apiospermum* e em 2 de 7 pacientes (29%) com infecções por *S. prolificans*. Além disso, foi observada resposta satisfatória em 3 pacientes com infecções causadas por mais do que um organismo.
- *Fusarium* spp. – sete dentre 17 pacientes (41%) foram tratados com sucesso com o voriconazol. Destes 7 pacientes, 3 infecções eram oculares, 1 nos seios da face e 3 disseminadas. Além destes, 4 outros pacientes com fusariose apresentaram infecção causada por diversos organismos, sendo que, para 2 deles, o resultado foi satisfatório.

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

Estudos Clínicos em Pacientes Pediátricos

Sessenta e um pacientes pediátricos, com idades entre 9 meses e 15 anos, que apresentavam infecções fúngicas invasivas comprovadas ou prováveis, foram tratados com voriconazol. Esta população incluía 34 pacientes de 2 a < 12 anos de idade e 20 pacientes dos 12-15 anos de idade. Para a maioria (57/61), as terapêuticas previas foram ineficazes. Os estudos terapêuticos incluíram 5 pacientes com idades entre 12-15 anos; os outros pacientes receberam voriconazol nos estudos de uso compassionado. As doenças preexistentes nestes pacientes incluiam doença hematológica maligna e anemia aplástica (27 pacientes) e doença granulomatosa crónica (14 pacientes). A infecção fúngica mais frequentemente tratada foi a aspergilose (43/61; 70%).

Estudos Clínicos que Investigaram o Intervalo QT

Um estudo cruzado, placebo-controlado, randomizado, de dose única, para avaliar o efeito no intervalo QT em voluntários sadios foi conduzido com três doses orais de voriconazol e cetoconazol. Os aumentos máximos médios no intervalo QTc ajustados pelo placebo a partir do pré-tratamento, após 800, 1200 e 1600 mg de voriconazol foram de 5,1; 4,8 e 8,2 ms, respectivamente, e de 7,0 ms para 800 mg de cetoconazol. Nenhum voluntário de qualquer grupo apresentou um aumento no intervalo QTc ≥ 60 ms em relação ao pré-tratamento. Nenhum dos voluntários apresentou um intervalo que excedeu o limiar de prolongamento do intervalo QTc de relevância clínica de 500 ms.

Referências bibliográficas

1. Pfizer Clinical Overview (Fluconazole DDI, Everolimus DDI, Rifabutin DDI, EUCAST CSLI Breakpoints, DDI Table Format, Periostitis, Adult Dosing Clarification, and Pediatric Dosing update) January 2012.
2. Protocols 150-309 and 150-604 Summary: An Open Label, Non-Comparative, Multicentre, Phase III Trial of the Efficacy, Safety and Toleration of Voriconazole in the Primary or Secondary Treatment of Invasive Fungal Infections.
3. Final Study Report: Voriconazole Protocol A1501041. A Multi-Centre, Randomised, Single-blind, Single Dose, Placebo-Controlled, Five-Way Crossover Study To Investigate the Effect of Three Oral Doses of Voriconazole (800mg, 1200mg and 1600mg) and Active Comparator (Oral Ketoconazole 800mg) on QTc Interval in Healthy Subjects Aged 18 to 65 Years. Report Date: 24 February 2003.
4. HERBRECHT, RAOUL ET AL. Voriconazole Versus Amphotericin B For Primary Therapy Of Invasive Aspergillosis. N Engl J Med, Vol. 347, No. 6, pages 408-415. August, 2002.
5. KULLBERG, B.J. ET AL. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. The Lancet, Vol. 366, No. 9495, pages 1435-1442. October, 2005.
6. Pfaller, MA et al. Progress in Antifungal Susceptibility Testing of Candida spp. by Use of Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods, 2010 to 2012. Journal of Clinical Microbiology. Setembro, 2012. 50(9): 2846-2856.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antifungal Agents. Breakpoint tables for interpretation of MICs. Version 7.0, valid from 2014-08-12.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação: O voriconazol é um agente antifúngico triazólico. O principal modo de ação de voriconazol está na inibição da desmetilação de 14-alfa-lanosterol mediada pelo citocromo P-450 fúngico, uma etapa essencial na biossíntese do ergosterol fúngico. O acúmulo de 14-alfa-metil-esteros está correlacionado com a subsequente perda de ergosterol no membrana celular fúngica e pode ser responsável pela atividade antifúngica de voriconazol. Foi demonstrado que voriconazol é mais seletivo para enzimas do citocromo P-450 fúngico do que para vários sistemas enzimáticos do citocromo P-450 de mamíferos. **Relação farmacocinética/farmacodinâmica:** Em 10 estudos terapêuticos, a mediana para a concentração plasmática média e máxima em sujeitos individuais em todos os estudos foi 2.425 ng/mL (faixa interquartil de 1193 a 4.380 ng/mL) e 3.742 ng/mL (faixa interquartil de 2.027 a 6.302 ng/mL), respectivamente. Não foi encontrada uma associação positiva entre a concentração plasmática média/ máxima ou mínima de voriconazol e a eficácia em estudos terapêuticos. Análises farmacocinéticas-farmacodinâmicas de dados de ensaios clínicos identificaram associações positivas entre as concentrações plasmáticas de voriconazol e anormalidades de testes de função hepática e distúrbios visuais. **Microbiologia:** *In vitro*, o voriconazol apresenta atividade antifúngica de amplo espectro contra as espécies de *Candida* (incluindo cepas resistentes ao fluconazol, *C. krusei* e as cepas resistentes de *C. glabrata* e *C. albicans*) e atividade fungicida contra todas as espécies de *Aspergillus* testadas. Além disso, o voriconazol apresenta atividade fungicida *in vitro* contra patógenos fúngicos emergentes, incluindo o *Scedosporium* ou o *Fusarium*, que apresentam resistência limitada aos agentes antifúngicos existentes. A eficácia clínica (com resposta completa ou parcial, vide item 2. Resultados de Eficácia) foi demonstrada contra *Aspergillus* spp. incluindo *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans;* contra *Candida* spp., incluindo *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis*, e um número limitado de *C.dubliniensis, C. inconspicua* e *C. guilliermondii*; e contra *Scedosporium* spp., incluindo *S. apiospermum, S. prolificans* e *Fusarium* spp. Outras infecções fúngicas tratadas (com frequente resposta completa ou parcial) incluiram casos isolados de *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastochizyomyces capitatus, Cladosporium spp., Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera,Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium* spp., incluindo *P. marneffei,Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp., incluindo infecções por *T. beigelii*. A atividade *in vitro* contra isolados clínicos foi observada para *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*, sendo a maioria das cepas inibidas por concentrações de voriconazol que variaram de 0,05 a 2 mcg/mL. Foi observado que os seguintes patógenos, porém, a significância clínica é desconhecida: *Curvularia* spp. e *Sporothrix* spp. **Teste de Suscetibilidade:** Os espécimes para cultura fúngica e outros estudos laboratoriais relevantes (sorologia, histopatologia) devem ser obtidos antes da terapia, para se isolar e identificar os organismos causadores. A terapia pode ser iniciada antes que os resultados das culturas e outros estudos laboratoriais sejam conhecidos; entretanto, uma vez que estes resultados se tornem disponíveis, a terapia anti-infectiva deve ser ajustada apropriadamente. As espécies mais frequentemente envolvidas na causa de infecções humanas incluem *C. albicans, C.parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* e *C. krusei*, todas as quais geralmente exibem concentrações inibitórias mínimas (CIMs) de menos de 1 mg/mL para voriconazol. Entretanto, a atividade *in vitro* de voriconazol contra espécies de *Candida* não é uniforme. Especificamente, para *C. glabrata*, as CIMs de voriconazol para isolados resistentes a fluconazol são proporcionalmente maiores do que aquelas de isolados suscetíveis a fluconazol. Por isto, devem evitados todos os esforços para identificar a espécie de *Candida*. Se existir teste de suscetibilidade antifúngica, os resultados de CIMs podem ser interpretados usando os critérios de limites de suscetibilidade (*breakpoints*). **Limites de suscetibilidade (*breakpoints*) do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST):** Espécies de *Candida*: os padrões de interpretação de voriconazol contra espécies de *Candida* são aplicáveis somente a testes realizados pelo método de referência de diluição de micromeios líquidos EUCAST para concentrações inibitórias mínimas (CIMs) lidas após 24 horas.

Critérios de limites de suscetibilidade (*breakpoints*) estabelecidos pelo EUCAST

Espécies de *Candida*	CIM do breakpoint (mg/L)	
	≤ S (Suscetível)	>R (Resistente)
Candida albicans[1]	0,125	0,125
Candida tropicalis[1]	0,125	0,125
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,125
Candida glabrata[2]	Evidência insuficiente	
Candida krusei[3]	Evidência insuficiente	
Outra Candida spp.[4]	Evidência insuficiente	

[1] Cepas com valores de CIM acima do limite de suscetibilidade (S) são raras ou ainda não relatadas. Os testes de identificação e de suscetibilidade em qualquer isolado deste tipo devem ser repetidos e se o resultado for confirmado, o isolado deve ser enviado ao laboratório de referência.

[2] Em estudos clínicos a resposta ao voriconazol em pacientes com infecções por *C. glabrata* foi 21% menor em comparação com *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Entretanto, esta resposta reduzida não estava correlacionada com CIMs elevadas.

[3] Em estudos clínicos a resposta ao voriconazol em infecções por *C. krusei* foi semelhante a *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Entretanto, como existem somente 9 casos para análise de EUCAST, atualmente existem evidências insuficientes para estabelecer limites de suscetibilidade clínicos para *C. krusei*.

[4] EUCAST não determinou limites de suscetibilidade não relacionados a espécies para voriconazol.

Limites de suscetibilidade (*breakpoints*) do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)

Critérios de limites de suscetibilidade (*breakpoints*) estabelecidos pelo CLSI

Métodos dos testes de suscetibilidade

Espécies de *Aspergillus* e outros fungos filamentosos: não foram estabelecidos critérios interpretativos para espécies de *Aspergillus* e outros fungos filamentosos. **Espécies de *Candida***: os padrões interpretativos para voriconazol contra espécies de *Candida* se aplicam somente a testes realizados usando o método de referência de microdiluição M 27 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) lidos após 48 horas ou o método de referência de difusão em disco M44 para determinação da zona lido após 24 horas. **Técnicas de Diluição de meios líquidos:** métodos quantitativos são usados para determinar concentrações inibitórias mínimas (CIMs) antifúngicas. Estas CIMs fornecem uma estimativa da suscetibilidade de espécies de *Candida* a agentes antifúngicos. Os CIMs devem ser determinados utilizando-se procedimentos padrões após 48 horas. Procedimentos padrões são baseados num método de microdiluição ou concentração de inoculação padronizada e concentrações padronizadas de voriconazol pó. Os valores de CIMs devem ser interpretados de acordo com os critérios fornecidos na tabela abaixo. **Técnicas de Difusão:** métodos qualitativos que requerem medida da zona de diâmetro também fornecem estimativas reprodutíveis da suscetibilidade de espécies *Candida* a um agente antifúngico. Um dos procedimentos padrões requer o uso de concentrações padronizadas de inóculo e discos impregnados com 1 mcg de voriconazol para testar a suscetibilidade de leveduras ao voriconazol. Os critérios interpretativos dos discos também são fornecidos na tabela a seguir.

Critérios para Interpretação da Suscetibilidade ao voriconazol

	Diluição do meio após 48 horas (CIM em mcg/mL)			Difusão do Disco após 24 horas (zona de diâmetro em mm)		
	Suscetível (S)	Suscetibilidade dose-dependente (S-DD)	Resistente (R)	Suscetível (S)	Suscetibilidade dose-dependente (S-DD)	Resistente (R)
voriconazol	≤ 1,0	2,0	≥ 4,0	≥ 17	14 - 16	≤ 13

Obs. 1: os *breakpoints* (mcg/mL) para voriconazol contra espécies *Candida* são mostrados. Se CIMs são medidas usando uma escala que resulta em cepas entre as categorias, a cepa está envolvida na próxima categoria mais alta. Assim, um isolado com CIM de voriconazol de 1,5 mcg/mL seria classificado na categoria S-DD. A categoria de suscetibilidade implica que isolados são inibidos pelas concentrações geralmente alcançadas com os agentes antifúngicos testados quando a dosagem recomendada é utilizada no local da infecção. A categoria suscetível dose-dependente implica que uma infecção devido a um isolado pode ser tratada apropriadamente em locais do corpo onde os medicamentos estão fisiologicamente concentrados ou quando a administração uma alta dose. A categoria resistente implica que isolados não são inibidos pelas concentrações geralmente alcançadas pelo agente com o esquema de dosagem normal e a eficácia clínica do agente contra o isolado não foi demonstrada em estudos. **Controle de Qualidade:** Procedimentos de testes padrões de suscetibilidade requerem o uso de organismos de controle de qualidade para controlar os aspectos técnicos dos procedimentos dos testes. Pó padrão de voriconazol e discos de 1 mcg devem fornecer a seguinte faixa de valores na tabela abaixo.

Obs.: controle de qualidade de microrganismos é específico para cada cepa de organismo com propriedades biológicas intrínsecas relacionadas a mecanismos de resistência e sua expressão genética dentro do fungo, cepas específicas usadas para controle microbiológico não são clinicamente significativas.

Variações Aceitáveis no Controle de Qualidade para voriconazol a ser usado na Validação dos Resultados dos Testes de Suscetibilidade

Diluição do Meio (CIM em mcg/mL)		Difusão de Disco (diâmetro de zona em mm)
24 horas	48 horas	24 horas
Cepa QC		
Candida parapsilosis ATCC 22019	0,016 – 0,12	0,03 – 0,25	28 - 37
Candida krusei ATCC 6258	0,06 – 0,5	0,12 – 1,0	16 – 25
Candida albicans ATCC 90028	*	*	31 - 42

*os limites do controle de qualidade não foram estabelecidos para esta cepa/combinação de agente antifúngico devido a sua extensa variação interlaboratorial durante estudos de controle de qualidade iniciais.

ATCC é uma marca registrada da *American Type Culture Collection*.

Propriedades Farmacocinéticas

Características Farmacocinéticas Gerais

A farmacocinética do voriconazol foi caracterizada em indivíduos sadios, populações especiais e nos pacientes portadores de infecções fúngicas. Durante a administração oral de 200 mg ou 300 mg, a cada 12 horas, por 14 dias, em pacientes com risco de aspergilose (principalmente pacientes com neoplasias malignas do tecido linfático ou hematopoiético), as características farmacocinéticas observadas de absorção rápida e consistente, acúmulo e farmacocinética não linear, estiveram de acordo com aquelas observadas em indivíduos sadios. A farmacocinética do voriconazol é não linear, devido à saturação do seu metabolismo. Observa-se um aumento proporcionalmente maior na exposição com o aumento da dose. Estima-se que, em média, aumentando-se a dose oral de 200 mg a cada 12 horas para 300 mg a cada 12 horas, promoveremos um aumento de 2,5 vezes na exposição (AUCτ). Quando são administrados os regimes de dose de ataque intravenoso recomendado, obtém-se concentrações plasmáticas próximas do estado de equilíbrio dentro das primeiras 24 horas após a dosagem [por exemplo: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas no dia 1 seguido de 3 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas]. Sem a dose de ataque, o acúmulo ocorre durante a terapia de doses múltiplas a cada 12 horas, com as concentrações plasmáticas de voriconazol no estado de equilíbrio sendo atingidas por volta do 6º dia, na maioria dos pacientes. **Absorção:** O voriconazol é rápida e quase completamente absorvido após a administração oral, sendo obtida a concentração plasmática máxima (Cmáx) em 1-2 horas após a administração. A biodisponibilidade do voriconazol após administração oral é estimada em 96%. A absorção do voriconazol não é afetada por mudanças no pH gástrico. **Distribuição:** O volume de distribuição do voriconazol no estado de equilíbrio é estimado em 4,6 L/kg, sugerindo uma extensa distribuição nos tecidos. A ligação às proteínas plasmáticas é estimada em 58%. Num programa de uso compassionado, as amostras do líquido cefalorraquidiano de 8 pacientes apresentaram concentrações detectáveis de voriconazol em todos estes pacientes. **Metabolismo:** Estudos *in vitro* mostraram que o voriconazol é metabolizado pelas isoenzimas hepáticas do citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. A variabilidade da farmacocinética do voriconazol entre indivíduos é elevada. Estudos *in vivo* indicaram que a CYP2C19 está significativamente envolvida no metabolismo do voriconazol. Esta enzima exibe polimorfismo genético. Por exemplo, espera-se que uma porcentagem de 15-20% das populações asiáticas apresente baixos níveis de metabolização. Para caucasianos e negros, a prevalência de indivíduos com baixos níveis de metabolização é de 3-5%. Os estudos realizados em indivíduos sadios caucasianos e japoneses demonstraram que indivíduos com baixos níveis de metabolização apresentam, em média, índices 4 vezes mais elevados de exposição ao voriconazol (AUCτ) quando comparados aos indivíduos homozigotos que apresentam metabolização extensa. Indivíduos heterozigotos que apresentam metabolização extensa do voriconazol demonstraram, em média, índices 2 vezes mais elevados de exposição do que os indivíduos homozigotos que sejam metabolizadores extensos. O principal metabólito do voriconazol é o N-óxido, que representa 72% dos metabólitos radiomarcados circulantes no plasma. Este metabólito tem atividade antifúngica mínima e não contribui para a eficácia geral do voriconazol. **Excreção:** O voriconazol é eliminado através do metabolismo hepático, sendo que menos de 2% da dose é excretada pela urina, sob forma inalterada. Após a administração de uma dose de voriconazol radiomarcado, aproximadamente 80% da radioatividade é recuperada na urina após administração múltipla intravenosa e 83% após administração múltipla oral. A maior parte da radioatividade total (> 94%) é excretada nas primeiras 96 horas após a administração oral ou intravenosa. A meia-vida terminal do voriconazol depende da dose e é aproximadamente 6 horas para 200 mg (oral). Devido à farmacocinética não linear, a meia-vida terminal não pode ser utilizada na previsão do acúmulo ou da eliminação do voriconazol. **Farmacocinética em Grupos de Pacientes Especiais: Sexo:** Em um estudo de dose múltipla oral, os valores de Cmáx e AUCτ para mulheres jovens sadias (18-45 anos) foram, respectivamente, 83% e 113% mais elevados do que em homens jovens sadios (18-45 anos) após a administração do comprimido. No mesmo estudo, não foram observadas diferenças significativas na Cmáx e na AUCτ entre homens idosos sadios e mulheres idosas sadias (≥ 65 anos). A Cmín do voriconazol no estado de equilíbrio em mulheres foi 100% superior a de homens recebendo comprimidos. No programa clínico, nenhum ajuste de dose foi realizado em função do sexo. O perfil de segurança e as concentrações plasmáticas observadas em pacientes homens e mulheres foram semelhantes. Portanto, o ajuste na dose não se faz necessário, com base no sexo. **Idosos:** Em um estudo de dose múltipla oral, a Cmáx e a AUCτ em homens idosos sadios (≥ 65 anos) foram, respectivamente, 61% e 86% mais elevados do que em homens jovens sadios (18-45 anos). Não foram observadas diferenças significativas na Cmáx e na AUCτ entre mulheres idosas sadias (≥ 65 anos) e mulheres jovens sadias (18- 45 anos). Nos estudos terapêuticos, não foi efetuado ajuste de dose com base na idade. Foi observada uma relação entre as concentrações plasmáticas e a idade. No entanto, o perfil de segurança do voriconazol em pacientes jovens e idosos foi similar e, portanto, não é necessário ajuste na dosagem para pacientes idosos. **Crianças:** A dose recomendada para pacientes pediátricos é resultante dos dados farmacocinéticos obtidos em 3 estudos farmacocinéticos (dose única intravenosa de 2 a 5 mg/kg a cada 12 horas, doses múltiplas intravenosas de 3, 4, 6 e 8 mg/kg a cada 12 horas e doses múltiplas de suspensão oral de 4 e 6 mg/kg a cada 12 horas) que estudaram 82 pacientes pediátricos imunocomprometidos com idade variando de 2 a < 12 anos. A maioria dos pacientes recebeu mais de uma dose com duração máxima de 30 dias de tratamento. Comparando-se a farmacocinética adulta e infantil concluiu-se que a dose de manutenção pediátrica deve ser de 7 mg/kg a cada 12 horas para que os pacientes pediátricos tenham exposição comparável à obtida na população adulta quando recebe 4 mg/kg a cada 12 horas. A maior dose de manutenção intravenosa em pacientes pediátricos em comparação a dos adultos reflete a maior capacidade de eliminação dos pacientes pediátricos devido a maior razão entre a massa de fígado e a massa corpórea. Para que a dose pediátrica gere exposição comparável à obtida em adultos após doses de manutenção intravenosa de 3 mg/kg a cada 12 horas, é necessário que a dose pediátrica de manutenção intravenosa seja de 4 mg/kg a cada 12 horas. A análise farmacocinética também mostrou que não há necessidade de dose de ataque ou ajuste de dose de acordo com a idade nos pacientes entre 2 e < 12 anos. A dose oral recomendada em pacientes pediátricos é baseada nos dados farmacocinéticos obtidos de 47 crianças imunocomprometidas que foram submetidas a um estudo com doses múltiplas da suspensão oral de 4 a 6 mg/kg a cada 12 horas. Comparada com os dados farmacocinéticos da população adulta conclui-se que para obter exposições comparáveis àquelas obtidas por adultos após uma dose de manutenção de 200 mg a cada 12 horas, é necessário administrar às crianças 200 mg de solução oral a cada 12 horas, independente do peso corporal. Em crianças tende-se a observar baixa biodisponibilidade nos baixos pesos corporais e alta biodisponibilidade em pesos corporais elevados (como demonstrado em adultos). Assim, avaliados os estudos farmacocinéticos, não é necessário ajuste de dose de acordo com o peso em pacientes com idade entre 2 e < 12 anos se usada a dose de 200 mg a cada 12 horas com solução oral. Não é indicada dose de ataque para pacientes pediátricos. A biodisponibilidade oral pode ser limitada em pacientes pediátricos com má-absorção e peso corporal muito baixo para a idade. Neste caso, recomenda-se a administração de voriconazol intravenoso. **Insuficiência Renal:** Em um estudo de dose oral única (200 mg) em pacientes com função renal normal e com disfunção renal entre leve (*clearance* de creatinina 41-60 mL/min) a grave (*clearance* de creatinina < 20 mL/min), verificou-se que a farmacocinética do voriconazol não foi afetada significativamente pela insuficiência renal. A ligação do voriconazol às proteínas plasmáticas foi similar em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal. Vide recomendações de dosagem e monitoração no item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções. Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (concentrações séricas de creatinina ≥ 220 micromol/L (2,5 mg/dL)) ocorre acúmulo do veículo utilizado na formulação intravenosa SBECD (sulfobutil éter β- ciclodextrina sódica). Vide recomendações de dosagem e monitoração no item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções. **Insuficiência Hepática:** Após uma dose única oral (200 mg), o valor da AUC foi 23% menor em pacientes com cirrose hepática de grau leve a moderada (classe A e B de Child-Pugh), quando comparado ao valor de indivíduos com função hepática normal. A ligação proteica do voriconazol não foi afetada pela função hepática comprometida. Em um estudo de dose múltipla oral, a AUCτ de pacientes com cirrose hepática moderada (classe B de Child- Pugh) que receberam doses de manutenção de 100 mg, a cada 12 horas, foi similar de pacientes com função hepática normal que receberam 200 mg, a cada 12 horas. Dados de farmacocinética em pacientes com cirrose hepática grave (classe C de Child-Pugh) não estão disponíveis. Para informações sobre dosagem, vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática. **Dados de Segurança Pré-Clínicos:** 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. Em ratos, camundongos e cães, o voriconazol também induziu alterações suprarrenais mínimas. Estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade ou potencial carcinogênico não revelaram perigo especial para o ser humano. Nos estudos de reprodução, o voriconazol mostrou-se teratogênico em ratos e embriotóxico em coelhos para exposições sistêmicas iguais as obtidas no ser humano após administração de doses terapêuticas. No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos para exposições inferiores as obtidas no ser humano com administração de doses terapêuticas, o voriconazol prolongou a duração da gestação e do trabalho de parto e produziu distocia, com consequente mortalidade materna e redução da sobrevivência perinatal dos filhotes. Estes efeitos no trabalho de parto são provavelmente mediados por mecanismos específico-específicos, envolvendo redução dos níveis de estradiol, e são consistentes com aqueles observados com outros agentes antifúngicos azólicos. A administração de voriconazol não induziu nenhum comprometimento da fertilidade masculina ou feminina em ratos em exposições semelhantes àquelas 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Velenaxol (voriconazol) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao voriconazol ou a qualquer componente da fórmula. A coadministração de substratos do CYP3A4, tais como terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida ou quinidina em pacientes **Velenaxol** (voriconazol) é contraindicada, uma vez que o aumento da concentração plasmática desses fármacos pode levar ao prolongamento do intervalo QTc e ocorrências raras de *torsade de pointes* (vide item 6. Interações Medicamentosas). A coadministração de **Velenaxol** (voriconazol) e sirolimo está contraindicada uma vez que voriconazol pode causar aumento significativo das concentrações plasmáticas de sirolimo em indivíduos sadios (vide item 6. Interações Medicamentosas). A coadministração de **Velenaxol** (voriconazol) com rifabutina,rifampicina, carbamazepina e barbitúricos de longa ação (ex.: fenobarbital) é contraindicada, uma vez que estes fármacos podem reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol (vide item 6. Interações Medicamentosas). A coadministração de doses padrão de **Velenaxol** (voriconazol) com doses de efavirenz de 400 mg uma vez ao dia ou superior é contraindicada, porque o efavirenz reduz significativamente a concentração plasmática de voriconazol em indivíduos saudáveis nestas doses. O voriconazol também aumenta significativamente a concentração plasmática de efavirenz. (vide item 6. Interações Medicamentosas e item 5. Advertências e Precauções). A coadministração de **Velenaxol** (voriconazol) e altas doses de ritonavir (400 mg e mais que duas vezes ao dia) é contraindicada, uma vez que ritonavir reduz significativamente a concentração plasmática de voriconazol nesta dose em indivíduos sadios (vide item 6. Interações Medicamentosas, para doses menores vide item 5. Advertências e Precauções). A coadministração de alcaloides do *ergot* (ergotamina, didroergotamina), os quais são substratos de CYP3A4, é contraindicada, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas desses fármacos pode levar ao ergotismo (vide item 6. Interações Medicamentosas). A coadministração de **Velenaxol** (voriconazol) com Erva de São João é contraindicada (vide item 6. Interações Medicamentosas). **Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade: a prescrição de **Velenaxol** (voriconazol) a pacientes com hipersensibilidade a outros agentes azólicos deve ser feita com cautela. **Reações relacionadas com a infusão:** durante a administração da formulação intravenosa de voriconazol foram observadas reações relacionadas com a infusão, predominantemente rubor e náuseas. Dependendo da gravidade dos sintomas deve-se considerar a interrupção do tratamento (vide item 9. Reações Adversas). **Cardiovascular:** alguns agentes azólicos, incluindo voriconazol, estão associados ao prolongamento do intervalo QT no electrocardiograma. Foram relatados casos raros de torsade de pontes em indivíduos com predisposição para comercialização de *torsade de pointes* em pacientes em tratamento com voriconazol que apresentavam fatores de risco, tais como histórico de quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatia, hipocalemia e em tratamento com medicações concomitantes que podem contribuir. **Velenaxol** (voriconazol) deve ser administrado com cautela a pacientes com condições potenciais para o desenvolvimento de pró-arritmias tais como:

- Prolongamento QT congênito ou adquirido
- Cardiomiopatia, em particular quando há insuficiência cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas existentes
- Medicamentos concomitantes conhecidos por prolongar o intervalo QT (vide item 6. Interações Medicamentosas)

Distúrbios eletrolíticos, como hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, devem ser monitorados e corrigidos, se necessário, antes do início e durante a terapia com **Velenaxol** (voriconazol) (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Foi conduzido um estudo cruzado, randomizado, placebo-controlado, de dose única de voriconazol (800 mg, 1200 mg e 1600 mg) em voluntários sadios (vide item 9. Reações Adversas). Nenhum indivíduo dos grupos apresentou um aumento no intervalo QTc ≥ 60 ms em relação ao pré-tratamento. Nenhum voluntário apresentou um intervalo que excedeu o limiar de potencial de relevância clínica de 500 ms (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas). **Toxicidade hepática**: nos estudos clínicos houve casos de reações hepáticas graves durante o tratamento com voriconazol (envolvendo hepatite colestase, e insuficiência hepática fulminante, incluindo morte). Foram observados casos de reações hepáticas principalmente em pacientes com outras doenças clínicas subjacentes graves (predominantemente com doença hematológica maligna). Ocorreram reações hepáticas transitórias, incluindo hepatite e icterícia em pacientes sem outros fatores de risco identificáveis. A disfunção hepática foi geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. **Monitoramento da função hepática:** pacientes que estejam recebendo **Velenaxol** (voriconazol) devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade hepática. O acompanhamento clínico deve incluir avaliação laboratorial da função hepática (especialmente AST e ALT) no início do tratamento com **Velenaxol** (voriconazol) e pelo menos semanalmente no primeiro mês de tratamento. Se não houver alterações nos testes da função hepática, a frequência do monitoramento poderá ser reduzida para uma vez por mês se não houver alterações nos testes da função hepática. Se os testes da função hepática passarem a apresentar valor notavelmente alto, **Velenaxol** (voriconazol) deverá ser descontinuado, a não ser que a avaliação médica dos riscos e benefícios do tratamento para o paciente justifique seu uso continuado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar) **Eventos adversos visuais:** há relatos na pós-comercialização de eventos adversos visuais prolongados, incluindo neurites ópticas e papiledema. Estes eventos ocorreram principalmente em pacientes com doenças graves que possuiam comorbidades concomitantes que causaram outros eventos adversos que contribuiram com estes eventos (vide item 9. Reações Adversas). **Eventos adversos renais:** foi observada insuficiência renal aguda em pacientes em estado grave submetidos ao tratamento com voriconazol. Pacientes sendo tratados com voriconazol podem também ser tratados com medicamentos nefrotóxicos e ter condições concomitantes que podem resultar em diminuição da função renal. **Monitoramento da função renal:** os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de alterações na função renal. A monitoração deve incluir avaliação laboratorial da função renal e urina e análise sérica (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). **Monitoramento da função pancreática**: adultos e crianças com fatores de risco para pancreatite aguda (p. ex. quimioterapia recente, transplante de células tronco hematopoiéticas) devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de pancreatite durante tratamento com voriconazol. **Eventos adversos dermatológicos:** os pacientes desenvolvem reações cutâneas esfoliativas, tais como síndrome de Stevens-Johnson, durante o tratamento com voriconazol. Se o paciente desenvolver reação cutânea esfoliativa, **Velenaxol** (voriconazol) deve ser descontinuado. Além disso, o voriconazol foi associado a reações de fotossensibilidade cutânea. Recomenda-se que pacientes, incluindo as crianças, evitem exposição à luz solar direta durante o tratamento com **Velenaxol** (voriconazol) e usem medidas como roupas de proteção e filtro solar com alto fator de proteção solar (FPS).**Tratamento de longo prazo:** Os seguintes eventos adversos graves referentes ao tratamento de longo prazo com voriconazol foram relatados: **Carcinoma de pele de células escamosas (CCE):** em pacientes com reações cutâneas devido à fotossensibilidade e fatores de risco adicionais, carcinoma de pele de células escamosas e melanoma foram relatados durante terapias de longo prazo. Caso ocorram reações fototóxicas, deve-se buscar aconselhamento multidisciplinar e o paciente deve ser encaminhado a um dermatologista. A descontinuação de **Velenaxol** (voriconazol) deve ser considerada. Avaliações dermatológicas devem ser realizadas de forma sistemática e

Medicamento [mecanismo de interação]	Interação Alterações da média geométrica (%)	Recomendações referentes à coadministração
erva de São João [indutor do CYP450; indutor da P- gp] 300 mg três vezes ao dia (coadministrado voriconazol 400 mg dose única)	Em um estudo independente publicado, voriconazol $AUC_{0-\tau}$ ↓ 59%	**Contraindicado** (vide item 4. Contraindicações).
everolimo [substrato da CYP3A4, substrato da P-gP]	Apesar de não estudado, voriconazol pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de everolimo.	A coadministração de voriconazol e everolimo não é recomendada, pois se espera que voriconazol possa aumentar significativamente as concentrações de everolimo (vide item 5. Advertências e Precauções).
fluconazol (200 mg uma vez ao dia) [inibidor da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]	voriconazol $C_{máx}$ ↑ 57% voriconazol AUC_τ ↑ 79% fluconazol $C_{máx}$ ND fluconazol AUC_τ ND	A redução da dose e/ou da frequência de voriconazol e de fluconazol que poderia eliminar este efeito não foi estabelecida. É recomendado monitoração de eventos adversos associados a voriconazol se voriconazol for utilizado em seguida a fluconazol.
fenitoína [substrato da CYP2C9 e indutor potente da CYP450] 300 mg uma vez ao dia 300 mg uma vez ao dia (coadministrado com voriconazol 400 mg duas vezes ao dia)[a]	voriconazol $C_{máx}$ ↓49% voriconazol AUC_τ ↓ 69% fenitoína $C_{máx}$ ↑ 67% fenitoína AUC_τ ↑ 81% Comparado com voriconazol 200 mg duas vezes ao dia, voriconazol $C_{máx}$ ↑ 34% voriconazol AUC_τ ↑ n 39%	O uso concomitante de voriconazol e fenitoína deve ser evitado, a não ser que o benefício supere o risco. Recomenda-se monitoração cuidadosa dos níveis plasmáticos da fenitoína. A fenitoína pode ser coadministrada com voriconazol se a dose de manutenção de voriconazol foi aumentada para 5 mg/kg IV duas vezes ao dia ou de 200 mg para 400 mg oral duas vezes ao dia (100 a 200 mg oral duas vezes ao dia em pacientes com menos de 40 kg) (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).
Anticoagulantes varfarina (30 mg dose única, coadministrada com 300 mg duas vezes ao dia de voriconazol) [substrato da CYP2C9] outras cumarinas orais (ex., femprocumona, acenocumarol) [substratos da CYP2C9 e da CYP3A4]	O aumento máximo no tempo de protrombina foi de aproximadamente 2 vezes Apesar de não estudado, voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de cumarinas que podem causar um aumento do tempo de protrombina.	É recomendado monitoração cuidadosa do tempo de protrombina ou outros testes de anticoagulação e a dose de anticoagulantes deve ser ajustada de acordo.
Benzodiazepínicos (ex.,midazolam, triazolam, alprazolam) [substratos da CYP3A4]	Apesar de não estudado clinicamente, voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de benzodiazepínicos que são metabolizados pela CYP3A4 e levar a um efeito sedativo prolongado.	Deve-se considerar uma redução da dose de benzodiazepínicos.
Imunossuppressores [substratos da CYP3A4] sirolimo (2 mg dose única) ciclosporina (em receptores de transplante renal estáveis recebendo tratamento crônico de ciclosporina)	Em um estudo independente publicado, sirolimo $C_{máx}$ ↑ 6,6 vezes sirolimo $AUC_{0-\tau}$ ↑ 11 vezes ciclosporina $C_{máx}$ ↑13% ciclosporina AUC_τ ↑ 70%	A coadministração de voriconazol e sirolimo é **contraindicada** (vide item 4. Contraindicações). Quando o tratamento com voriconazol for iniciado em pacientes que já estejam recebendo ciclosporina, recomenda-se que a dose de ciclosporina seja reduzida pela metade e que o nível de ciclosporina seja cuidadosamente monitorado. **Níveis elevados de ciclosporina foram associados à nefrotoxicidade. Quando o voriconazol for descontinuado, os níveis de ciclosporina devem ser cuidadosamente monitorados e a dose deve ser aumentada, conforme a necessidade.**
tacrolimo (0,1 mg/kg dose única)	tacrolimo $C_{máx}$ ↑ 117% tacrolimo AUC_τ ↑ 221%	Quando o tratamento com voriconazol for iniciado em pacientes que já estejam recebendo tacrolimo, recomenda-se que a dose de tacrolimo seja reduzida para um terço da dose original e que o nível de tacrolimo seja cuidadosamente monitorado. Níveis elevados de tacrolimo foram associados à nefrotoxicidade. **Quando o voriconazol for descontinuado, os níveis de tacrolimo devem ser cuidadosamente monitorados e a dose deve ser aumentada, conforme a necessidade.**
Opioides de ação longa [substratos da CYP3A4] oxicodona (10 mg dose única)	Em um estudo independente publicado, oxicodona $C_{máx}$ ↑ 1,7 vezes oxicodona $AUC_{0-\tau}$ ↑ 3,6 vezes	A redução da dose de oxicodona e outros opioides de ação longa metabolizados pela CYP3A4 (p.ex. hidrocodona) deve ser considerada. Pode ser necessária adversos associados com opioides.
metadona (32-100 mg uma vez ao dia) [substrato da CYP3A4]	R-metadona (ativa) $C_{máx}$ ↑ 31% R-metadona (ativa) AUC_τ ↑ 47% S-metadona $C_{máx}$ ↑ 65% S-metadona AUC_τ ↑ 103%	É recomendado o monitoramento frequente de eventos adversos e toxicidade relacionada à metadona, incluindo prolongamento do intervalo QT. Pode ser necessária redução da dose de metadona.
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) [substratos da CYP2C9] ibuprofeno (400 mg dose única) diclofenaco (50 mg dose única)	S-ibuprofeno $C_{máx}$ ↑ 20% S-ibuprofeno $AUC_{0-\tau}$ ↑ 100% diclofenaco $C_{máx}$ ↑ 114% diclofenaco $AUC_{0-\tau}$ ↑78%	Recomenda-se frequente monitoramento de eventos adversos e toxicidade relacionada aos AINEs. Pode ser necessária redução da dose de AINEs.
omeprazol (40 mg uma vez ao dia)[a] [inibidor da CYP2C19;substrato da CYP2C19 e da CYP3A4]	omeprazol $C_{máx}$ ↑ 116% omeprazol AUC_τ ↑ 280% voriconazol $C_{máx}$ ↑ 15% voriconazol AUC_τ ↑ 41% Outros inibidores da bomba de prótons que são substratos da CYP2C19 também podem ser inibidos por voriconazol o que pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas destes produtos.	Não é recomendado ajuste de dose de voriconazol. Ao iniciar voriconazol em pacientes que já estejam recebendo omeprazol em doses de 40 mg ou mais, recomenda-se que a dose de omeprazol seja reduzida à metade.
Contraceptivos orais* [Substrato da CYP3A4; inibidor da CYP2C19] noretisterona/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg uma vez ao dia)	etinilestradiol $C_{máx}$ ↑ 36% etinilestradiol AUC_τ ↑ 61% noretisterona $C_{máx}$ ↑ 15% noretisterona AUC_τ ↑ 53% voriconazol $C_{máx}$ ↑ 14% voriconazol AUC_τ ↑ 46%	Recomenda-se a monitoração de eventos adversos relacionados aos contraceptivos orais, além daqueles relacionados ao voriconazol.
Opioides de ação curta [substratos da CYP3A4] alfentanila (20 µg/kg dose única com naloxona concomitante) fentanila (5 µg/kg dose única)	Em um estudo independente publicado, alfentanila $AUC_{0-\tau}$ ↑ 6 vezes Em um estudo independente publicado, fentanila $AUC_{0-\tau}$ ↑ 1,34 vezes	A redução da dose de alfentanil, fentanila e outros opioides de ação curta de estrutura semelhante à alfentanila e metabolizados pela CYP3A4 (p. ex. sufentanila), deve ser considerada. Recomenda-se monitoração frequente e estendida da depressão respiratória e outros eventos adversos associados com opioides.
Estatinas (p.ex., lovastatina) [substratos da CYP3A4]	Apesar de não estudado clinicamente, voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de estatinas que são metabolizadas pela CYP3A4 e que possam levar à rabdomiólise.	Deve-se considerar redução da dose de estatinas.
Sulfonilureias (p.ex, tolbutamida, glipizida, gliburida) [substratos da CYP2C9]	Apesar de não estudado, voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de sulfonilureias e causar hipoglicemia.	Recomenda-se monitoração cuidadosa da glicemia. Deve-se considerar redução das sulfonilureias.
Alcaloides da vinca (p.ex. vincristina e vinblastina) [substratos da CYP3A4]	Apesar de não estudado, voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de alcaloides da vinca e levar à neurotoxicidade.	Deve-se considerar uma redução da dose dos alcaloides da vinca.
Outros inibidores de protease do HIV (p.ex. saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* [substratos e inibidores da CYP3A4]	Não estudado clinicamente. Estudos *in vitro* mostraram que o voriconazol pode inibir o metabolismo de inibidores da protease do HIV e o metabolismo do voriconazol também pode ser inibido pelos inibidores da protease do HIV.	Pode ser necessária cuidadosa monitoração de qualquer ocorrência de toxicidade ao fármaco e/ou falta de eficácia e ajustes da dose.
Outros inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTRs) (p.ex. delavirdina, nevirapina)* [substratos, inibidores da CYP3A4 ou indutores da CYP450]	Não estudado clinicamente. Estudos *in vitro* mostram que o metabolismo de voriconazol pode ser inibido por INNTRs e que o voriconazol pode inibir o metabolismo de INNTRs. Os achados do efeito de efavirenz sobre o voriconazol sugerem que o metabolismo de voriconazol pode ser induzido por um INNTR.	Podem ser necessários cuidadosa monitoração em relação a qualquer ocorrência de toxicidade ao fármaco e/ou falta de eficácia e ajustes de dose.
cimetidina (400 mg duas vezes ao dia) [inibidor não específico da CYP450 e eleva o pH gástrico]	voriconazol $C_{máx}$ ↑ 18% voriconazol AUC_τ ↑ 23%	Sem ajuste da dose
digoxina (0,25 mg uma vez ao dia) [substrato da P-gp]	digoxina $C_{máx}$ ↔ digoxina AUC_τ ↔	Sem ajuste da dose
indinavir (800 mg três vezes ao dia) [inibidor e substrato da CYP3A4]	indinavir $C_{máx}$ ↔ indinavir AUC_τ ↔ voriconazol $C_{máx}$ ↔ voriconazol AUC_τ ↔	Sem ajuste da dose
Antibióticos macrolídeos eritromicina (1 g duas vezes ao dia) [inibidor da CYP3A4] azitromicina (500 mg QD)	voriconazol $C_{máx}$ e AUC_τ ↔ voriconazol $C_{máx}$ e AUC_τ ↔ O efeito de voriconazol sobre a eritromicina ou a azitromicina é desconhecido.	Sem ajuste da dose
ácido micofenólico (1 g dose única) [substrato da UDP-glicuronil transferase]	ácido micofenólico $C_{máx}$ ↔ ácido micofenólico AUC_τ ↔	Sem ajuste da dose
prednisolona (60 mg dose única) [substrato da CYP3A4]	prednisolona $C_{máx}$ ↑ 11% prednisolona $AUC_{0-\tau}$ ↑ 34%	Sem ajuste da dose
ranitidina (150 mg duas vezes ao dia) [aumenta o pH gástrico]	voriconazol $C_{máx}$ e AUC_τ ↔	Sem ajuste da dose

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Velenaxol (voriconazol) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e pode ser utilizado por 18 meses a partir da data de fabricação. **Velenaxol** (voriconazol) é um pó liofilizado estéril, de uso único, sem conservante. Portanto, sob o ponto de vista microbiológico, 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 a 2 - 8°C, a menos que a reconstituição e a diluição sejam realizadas em condições asséticas controladas e validadas. A estabilidade física e química após a reconstituição foi demonstrada para 24 horas de 2 a 8°C. **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. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.** Características físicas e organolépticas do produto: pó branco ou quase branco. Após reconstituição: solução incolor e praticamente livre de partículas visíveis.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Velenaxol (voriconazol) pó para solução para infusão deve ser reconstituído e diluído (vide "Instruções para Administração") antes da administração por infusão intravenosa. Não administrar por injeção em "bolus". Recomenda-se que **Velenaxol** (voriconazol), pó para solução para infusão, seja administrado a uma taxa de no máximo 3 mg/kg por hora, durante 1 a 2 horas.
Derivados Sanguíneos e Suplementação eletrolítica: Velenaxol (voriconazol) não deve ser infundido concomitantemente com qualquer derivado sanguíneo ou qualquer infusão rápida de suplementação eletrolítica, ainda que as duas infusões estejam correndo em linhas intravenosas separadas (ou cânulas). Os distúrbios eletrolíticos tais como hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia devem ser monitorados e corrigidos, se necessário, antes do início e durante o tratamento com **Velenaxol** (voriconazol) (vide item 5. Advertências e Precauções). **Solução eletrolítica intravenosa (não concentrada): Velenaxol** (voriconazol) pode ser infundido simultaneamente com outras soluções eletrolíticas intravenosas (não concentradas), porém deve ser infundido através de linha separada. **Nutrição Parenteral Total (NPT): Velenaxol** (voriconazol) pode ser infundido simultaneamente com nutrição parenteral total, porém deve ser infundido através de linha separada. Se a NTP for infundida através de cateter de múltiplo lúmen, é necessário que a NPT seja administrada utilizando-se um canal diferente daquele utilizado para **Velenaxol** (voriconazol). (vide "Incompatibilidades"). **Uso em Adultos:** A terapia com o **Velenaxol** (voriconazol), por via intravenosa deve ser iniciada com o regime de dose de ataque especificado, para se obter no Dia 1, concentrações plasmáticas adequadas. O tratamento intravenoso deve ser continuado por pelo menos 7 dias após dar continuidade ao tratamento oral (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas). Uma vez que o paciente está clinicamente melhor e torna-se tolerante a medicação administrada por via oral, o comprimido de voriconazol pode ser utilizado. Devido à alta biodisponibilidade oral (96%), a troca entre a administração intravenosa e a oral é adequada, quando indicada clinicamente (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).
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 *Candida*, 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)
Scedosporiose e Fusariose	6 mg/kg a cada 12 horas (nas primeiras 24 horas)	4 mg/kg a cada 12 horas

*Em estudos clínicos, pacientes com candidemia 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 **Velenaxol** (voriconazol) for aumentada para 5 mg/kg por via intravenosa, a cada 12 horas (vide itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas). Quando **Velenaxol** (voriconazol) é coadministrado com doses ajustadas de efavirenz, a dose de manutenção de **Velenaxol** (voriconazol) deve ser aumentada para 400 mg a cada 12 horas (vide itens 4. Contraindicações, 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas). A duração do tratamento depende da resposta clínica e micológica dos pacientes. A duração do tratamento com a formulação intravenosa não deve ser superior a 6 meses (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos). **Uso em Pacientes Idosos:** Não é necessário ajuste da dose em pacientes idosos. **Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:** Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (*clearance* de creatinina < 50 mL/min) ocorre acúmulo do veículo utilizado na formulação intravenosa, SBECD (sulfobutil-éter β-ciclodextrina sódica). Nestes pacientes deve ser administrada a formulação oral de **Velenaxol** (voriconazol), exceto quando a avaliação de risco-benefício para o paciente justifique o uso da formulação intravenosa. As concentrações séricas de creatinina devem ser rigorosamente monitoradas nestes pacientes e se forem verificados aumentos, deve ser considerada a mudança para tratamento por via oral. O voriconazol é hemodialisável com um *clearance* de 121 mL/min. Uma sessão de hemodiálise com a duração de 4 horas não remove uma quantidade de voriconazol suficiente que justifique um ajuste posológico. O veículo intravenoso, SBECD, é hemodialisável com um *clearance* de 55 mL/min. **Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:** Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático agudo, manifestado por elevação da função hepática detectada por testes (TGP/ALT, TGO/AST). Recomenda-se a monitoração contínua dos testes da função hepática para verificar elevações posteriores. Para pacientes com cirrose hepática de grau leve a moderado (classe A e B de Child-Pugh), em tratamento com **Velenaxol** (voriconazol), recomenda-se o uso dos regimes de dose de ataque padrão, mas somente metade da dose de manutenção. **Velenaxol** (voriconazol) não foi estudado em pacientes com cirrose hepática crônica grave (classe C de Child-Pugh). **Velenaxol** (voriconazol) foi associado a elevações dos testes da função hepática e a sinais clínicos de lesão hepática, tal como icterícia e 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:** A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 2 anos não foi estabelecida (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas). Portanto, **Velenaxol** (voriconazol) não é recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade. Dose recomendada em pacientes pediátricos de 2 a < 12 anos:

Dose	Intravenosa*
	7 mg/kg a cada 12 horas

*Baseada na análise farmacocinética da população de 82 pacientes imunocomprometidos com idade entre 2 a < 12 anos.
Não se recomenda dose de ataque em pacientes pediátricos. Se o paciente pediátrico não tolerar uma dose intravenosa de 7 mg/kg duas vezes ao dia, deve-se reduzir a dose para 4 mg/kg duas vezes ao dia, baseada na farmacocinética populacional analisada e na experiência clínica prévia. Esta promove exposição equivalente em adultos recebendo 3 mg/kg duas vezes ao dia (vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Uso em Adultos). Não foi estudado o uso de **Velenaxol** (voriconazol) em pacientes pediátricos com idade de 2 a < 12 anos com insuficiência renal e hepática (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas e item 9. Reações Adversas). **Adolescentes (12 a 16 anos de idade):** Devem seguir o regime posológico indicado para os adultos. **Instruções para Administração: Velenaxol** (voriconazol), pó para solução para infusão, é apresentado em frasco-ampola para uso único e qualquer solução não utilizada deve ser descartada. O conteúdo do frasco deve ser reconstituído com 19 mL de água para injetáveis, obtendo uma solução cristalina contendo 10 mg/mL de voriconazol e um volume extraível de 20 mL. Descarte o frasco-ampola de **Velenaxol** (voriconazol) caso o vácuo não empurre o diluente para dentro do frasco. Antes da administração, o volume de solução reconstituída (vide tabela adiante) deve ser adicionado a um diluente de infusão compatível, recomendado a seguir, para produzir, quando apropriado, uma solução final equivalente a 0,5-5 mg/mL de voriconazol.
Volumes Requeridos da solução reconstituída de Velenaxol (voriconazol) 10 mg/mL

Peso Corporal (kg)	Volume da Solução Reconstituída de Velenaxol (10 mg/mL) necessária para:			
	Dose de 3 mg/kg (número de frascos-ampola)	Dose de 4 mg/kg (número de frascos-ampola)	Dose de 6 mg/kg (número de frascos-ampola)	Dose de 7 mg/kg (número de frascos-ampola)
10	-	4,0 mL (1)	-	7,0 mL (1)
15	-	6,0 mL (1)	-	10,5 mL (1)
20	-	8,0 mL (1)	-	14,0 mL (1)
25	-	10,0 mL (1)	-	17,5 mL (1)
30	9,0 mL (1)	12 mL (1)	18 mL (1)	21,0 mL (2)
35	10,5 mL (1)	14 mL (1)	21 mL (2)	24,5 mL (2)
40	12,0 mL (1)	16 mL (1)	24 mL (2)	28,0 mL (2)
45	13,5 mL (1)	18 mL (1)	27 mL (2)	31,5 mL (2)
50	15,0 mL (1)	20 mL (1)	30 mL (2)	35,0 mL (2)
55	16,5 mL (1)	22 mL (2)	33 mL (2)	-
60	18,0 mL (1)	24 mL (2)	36 mL (2)	-
65	19,5 mL (1)	26 mL (2)	39 mL (2)	-
70	21,0 mL (2)	28 mL (2)	42 mL (3)	-
75	22,5 mL (2)	30 mL (2)	45 mL (3)	-
80	24,0 mL (2)	32 mL (2)	48 mL (3)	-
85	25,5 mL (2)	34 mL (2)	51 mL (3)	-
90	27,0 mL (2)	36 mL (2)	54 mL (3)	-
95	28,5 mL (2)	38 mL (2)	57 mL (3)	-
100	30,0 mL (2)	40 mL (2)	60 mL (3)	-

VELENAXOL (VORICONAZOL), PÓ PARA SOLUÇÃO PARA INFUSÃO, APÓS RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO, DESTINA-SE A ADMINISTRAÇÃO POR INFUSÃO INTRAVENOSA. VORICONAZOL NÃO DEVE SER ADMINISTRADO COMO INJEÇÃO EM "BOLUS" OU INJEÇÃO INTRAMUSCULAR. RECOMENDA-SE QUE VORICONAZOL, PÓ PARA SOLUÇÃO PARA INFUSÃO, SEJA ADMINISTRADO A UMA VELOCIDADE DE INFUSÃO MÁXIMA EQUIVALENTE A 3 MG/KG POR HORA, DURANTE 1 A 2 HORAS.
Reconstituição: Preparar a solução inicial de **Velenaxol** (voriconazol), pó para solução para infusão, adicionando 19 mL de água para injetáveis ao frasco com o pó com 200 mg e agitar até completa dissolução. Cada mL da solução reconstituída contém 10 mg de voriconazol. Os medicamentos para administração parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de microparticulas antes da administração. Se houver evidência de microparticulas nos líquidos reconstituídos, a solução deve ser descartada. Diluir essa solução imediatamente antes da administração.
Diluição: A solução reconstituída é compatível e pode ser diluída com as seguintes soluções:
- 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;
- glicose 5% em 20 mEq de cloreto de potássio para Infusão Intravenosa;
- cloreto de sódio 0,45% para Infusão Intravenosa;
- glicose 5% e cloreto de sódio a 0,9% para Infusão Intravenosa.

A compatibilidade de voriconazol com outros diluentes que não os descritos acima, é desconhecida. **Incompatibilidades: Derivados sanguíneos e Suplementação eletrolítica: Velenaxol** (voriconazol) não deve ser infundido simultaneamente com qualquer derivado sanguíneo ou qualquer infusão rápida de suplementação eletrolítica, ainda que as duas infusões estejam correndo em linhas separadas (ou cânulas). Distúrbios eletrolíticos tais como hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento com **Velenaxol** (voriconazol) (vide items 8. Posologia e Modo de Usar e 5. Advertências e Precauções). **Solução eletrolítica intravenosa (não concentrada): Velenaxol** (voriconazol) pode ser infundido simultaneamente com outras soluções eletrolíticas intravenosas (não concentradas), porém deve ser infundido através de linha separada. **Nutrição Parenteral Total (NPT): Velenaxol** (voriconazol) pode ser infundido simultaneamente com nutrição parenteral total, porém deve ser infundido através de cateter de múltiplo lúmen, é necessário que a NTP seja administrada utilizando-se um canal diferente daquele utilizado para o voriconazol. **Velenaxol** (voriconazol) não deve ser diluído com infusão intravenosa de bicarbonato de sódio a 4,2%. A compatibilidade com outras concentrações é desconhecida. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles mencionados no item "Diluição". NÃO ADICIONAR MEDICAÇÃO SUPLEMENTAR (EXCETO AQUELAS CITADAS NO ITEM "DILUIÇÃO") OU UTILIZAR A MESMA LINHA INTRAVENOSA PARA ADMINISTRAÇÃO DE OUTRA MEDICAÇÃO SIMULTANEAMENTE.

9. REAÇÕES ADVERSAS
O perfil de segurança do voriconazol em adultos está baseado em um banco de dados de segurança integrado composto de mais de 2000 indivíduos (1.603 pacientes adultos em estudos terapêuticos). Isto representa uma população heterogênea, abrangendo pacientes com doença hematológica maligna, pacientes infectados por HIV com candidíase esofágica e infecções fúngicas refratárias, pacientes não neutropênicos com candidemia ou aspergilose e voluntários sadios. Os eventos adversos mais comumente relatados foram os distúrbios visuais, teste de função hepática anormal, febre, *rash*, vômitos, náusea, diarreia, cefaleia, edema periférico e dor abdominal. A gravidade dos eventos adversos foi geralmente de leve a moderada. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na análise dos dados de segurança por idade, raça ou sexo. As reações adversas pela classe de sistema de órgãos e a frequência de categoria CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) estão listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada frequência de categoria e classe de sistema de órgãos:

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações		sinusite	colite pseudomenbranosa		carcinoma de células escamosas*,g
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)					
Distúrbios do sistema linfático e sangue		agranulocitose[a], pancitopenia, trombocitopenia[b], leucopenia, anemia	insuficiência de medula óssea, linfadenopatia, eosinofilia	coagulação intravascular disseminada	
Distúrbios do sistema imune			hipersensibilidade	reação anafilactoide	
Distúrbios endócrinos			insuficiência adrenal, hipopituitarismo	hipertireoidismo	
Distúrbios do metabolismo e nutrição	edema periférico	hipoglicemia, hipocalemia, hiponatremia[c],			
Distúrbios psiquiátricos		depressão, alucinação, ansiedade, insônia, agitação, estado de confusão			
Distúrbios do sistema nervoso	dor de cabeça	síncope, tremor, hipertonia[e], parestesia, sonolência, tontura	edema cerebral, encefalopatia[e], distúrbios extrapiramidais[d], neuropatia periférica, ataxia, hipoestesia, disgeusia	encefalopatia hepática, síndrome de Guillain-Barré, nistagmo	
Distúrbios visuais	distúrbio visual[h]	hemorragia da retina	papiledema[g], crise oculogírica, diplopia, esclerite, blefarite	atrofia óptica, distúrbio do nervo óptico[f], opacidade da córnea	
Distúrbios do ouvido e labirinto			hipoacusia, vertigem, zumbido		
Distúrbios cardíacos		arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia	fibrilação ventricular, extrassístole ventricular, taquicardia ventricular, prolongamento QT no eletrocardiograma, taquicardia supraventricular	torsades de pointes, bloqueio atrioventricular completo, bloqueio de ramo, ritmo nodal	
Distúrbios vasculares		hipotensão, flebite	tromboflebite, linfangite		
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal		síndrome do desconforto respiratório agudo, edema pulmonar			
Distúrbios gastrointestinais	diarreia, vômito, náusea	queilite, dispepsia, dor abdominal, constipação, gengivite	peritonite, pancreatite, língua inchada, duodenite, gastroenterite, glossite		
Distúrbios hepatobiliares	teste de função hepática anormal	icterícia, icterícia colestática	insuficiência hepática, hepatite[i], hepatomegalia, colecistite, colelitíase		
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	*rash*	dermatite esfoliativa, alopecia, púrpura, *rash* máculo-papular, prurido	síndrome de Stevens-Johnson, reação de fotossensibilidade, urticária	necrólise epidérmica tóxica, angioedema, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoríase, erupção medicamentosa, eczema	lúpus eritematoso cutâneo*
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo		dor nas costas	artrite		
Distúrbios renal e urinário		insuficiência renal aguda, hematúria	necrose tubular renal, proteinúria, nefrite		
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	pirexia	dor no peito, edema[j] da face, astenia, calafrios	Reação no local da infusão, sintomas de gripe		
Testes laboratoriais		creatinina sanguínea elevada	ureia no sangue aumentada, colesterol sanguíneo elevado		

* Reações adversas identificadas pós comercialização. [a] Inclui neutropenia febril e neutropenia. [b] Inclui púrpura trombocitopênica imune. [c] Inclui encefalopatia hipóxico-isquêmica e encefalopatia metabólica. [d] Inclui acatisia e parkinsonismo. [e] Inclui rigidez de nuca e tétano. [f] Neurite óptica prolongada foi notificado na pós-comercialização. Vide item 5. Advertências e Precauções. [g] Vide item 5. Advertências e Precauções. [h] Vide "distúrbios visuais" no item 9. Reações adversas. [i] Inclui lesão hepática induzida por medicamentos, hepatite tóxica, lesão hepatocelular e hepatotoxicidade. [j] Inclui edema periorbital, edema de lábios e edema de boca.
Distúrbios Visuais: Em estudos clínicos, distúrbios visuais (incluindo visão turva, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, distúrbio ocular, visão de halo, cegueira noturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma cintilante, acuidade visual reduzida, brilho visual, defeito no campo visual, flocos vítreos, e xantopsia) com voriconazol foram muito comuns. Estes distúrbios visuais foram temporários e totalmente reversíveis, sendo que a maioria foi resolvida espontaneamente dentro de 60 minutos. Houve evidência de atenuação com doses repetidas de voriconazol. Os distúrbios visuais foram geralmente leves, resultando raramente em descontinuação do tratamento e não foram associados a sequelas em longo prazo. Os distúrbios visuais podem estar associados aos níveis plasmáticos e/ou doses mais elevadas. Há relatos de eventos visuais prolongados no período pós-comercialização (vide item 5. Advertências e Precauções). O mecanismo de ação é desconhecido, embora o local de ação mais provável seja dentro da retina. Num estudo realizado em voluntários sadios em que foi analisado o impacto do voriconazol sobre a função da retina, verificou-se que o voriconazol causou diminuição da amplitude das ondas do eletroretinograma (ERG). O ERG permite medir as correntes elétricas na retina. As alterações do ERG não progrediram ao longo dos 29 dias de tratamento e foram totalmente revertidas com a descontinuação do tratamento com voriconazol. O efeito em longo prazo de voriconazol (média de 169 dias; variando de 5-353 dias) na função visual foi avaliado em indivíduos com paracoccidioidomicose. O voriconazol não apresentou efeitos clinicamente relevantes na função visual conforme avaliado por testes de acuidade visual, campos visuais, cores visuais e sensibilidade de contraste. Não houve sinais de toxicidade na retina. Dezessete dos 35 pacientes tratados com voriconazol apresentaram eventos adversos visuais. Estes eventos não levaram à descontinuação do medicamento; foram avaliados durante a primeira semana de tratamento e desapareceram durante o tratamento contínuo com voriconazol. **Reações Dermatológicas:** Reações dermatológicas foram muito comuns nos pacientes tratados com voriconazol nos estudos clínicos, porém, estes pacientes apresentavam doenças de base graves e estavam recebendo medicações múltiplas concomitantes. A gravidade da maioria dos *rashes* (erupções cutâneas) foi de leve à moderada. Pacientes desenvolveram reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (incomum), necrólise epidérmica tóxica (raro) e eritema multiforme (raro), durante o tratamento com **Velenaxol** (voriconazol).
Caso os pacientes desenvolvam *rash* cutâneo, eles devem ser monitorados cuidadosamente e **Velenaxol** (voriconazol) deve ser descontinuado se as lesões progrediirem. Foram relatadas reações cutâneas de fotossensibilidade, especialmente em tratamentos de longo prazo (vide item 5. Advertências e Precauções). Reações adversas dermatológicas potencialmente relacionadas com a fototoxicidade (pseudoporfiria, queilite, e lúpus eritematoso cutâneo) também foram relatadas com voriconazol. Evitar exposição ao sol e fotoproteção são recomendados para todos os pacientes. Se ocorrer fototoxicidade, a descontinuação do voriconazol e avaliação dermatológica devem ser considerados (vide item 5. Advertências e Precauções). **Testes de Função Hepática:** A incidência geral de aumento das transaminases > 3 x LSN (não necessariamente compreendendo um evento adverso) no programa clínico do voriconazol foi de 18,0% (319/1.768) em indivíduos adultos e 25,8% (73/283) em pacientes pediátricos que receberam voriconazol para uso terapêutico e profilático combinados. As anormalidades nos testes de função hepática podem estar associadas ao aumento das concentrações plasmáticas ou doses. A maioria dos testes de função hepática anormal foi resolvida ou durante o tratamento, sem ajuste da dose, ou após um ajuste da dose, incluindo a descontinuação da terapia. O voriconazol tem sido associado com casos de toxicidade hepática grave em pacientes com outras condições graves de base. Isto inclui casos de icterícia, hepatite e insuficiência hepática que ocasionaram óbito. **Uso Pediátrico:** A segurança de voriconazol foi analisada em 285 p