

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VERRIA 50 mg comprimate filmate  
VERRIA 200 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține voriconazol 50 mg.  
Fiecare comprimat filmat conține voriconazol 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 67,8 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 271,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat de culoare albă până la aproape albă, rotund, cu diametrul de 7.2mm.  
Comprimat filmat de culoare albă până la aproape albă, în formă de capsulă, cu dimensiunile de 15,9 mm x 8 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Voriconazol este un medicament antifungic triazolic cu spectru larg, indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, în:

Tratamentul aspergilozei invazive.

Tratamentul candidemiei la pacienți fără neutropenie.

Tratamentul candidozelor grave, invazive, rezistente la fluconazol (inclusiv al celor produse de *C. krusei*).

Tratamentul infecțiilor fungice grave produse de *Scedosporium* spp. și *Fusarium* spp.

VERRIA trebuie administrat ca tratament de primă intenție la pacienții cu infecții progresive, care pot pune viața în pericol.

Profilaxia infecțiilor fungice invazive la pacienții cu risc crescut, cu transplant alogen de celule stem

hematopoietice (TCSH).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Înainte de inițierea și în timpul tratamentului cu voriconazol, trebuie monitorizate dezechilibrele electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipomagneziemia și hipocalcemia și, dacă este necesar, corectate (vezi pct. 4.4).

VERRIA este disponibil și sub formă de comprimate filmate cu concentrația de 200 mg/ [50 mg].

### Tratament

#### *Adulți*

Tratamentul trebuie inițiat cu doza de încărcare specifică administrării intravenoase sau orale de voriconazol necesară atingerii în prima zi a unor concentrații plasmatiche foarte apropiate de concentrația plasmatică de la starea de echilibru. Deoarece biodisponibilitatea după administrarea orală este mare (96%; vezi pct. 5.2), se poate trece de la administrarea intravenoasă la cea orală, atunci când este indicat clinic.

În tabelul de mai jos sunt prezentate detalii cu privire la schemele terapeutice recomandate:

	Administrare intravenoasă	Administrare orală	
		Greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg	Greutate corporală sub 40 kg*
<b>Doza de încărcare (primele 24 de ore)</b>	6 mg/kg la interval de 12 ore	400 mg la interval de 12 ore	200 mg la interval de 12 ore
<b>Doza de întreținere (după primele 24 de ore)</b>	4 mg/kg de două ori pe zi	200 mg de două ori pe zi	100 mg de două ori pe zi

\* De asemenea, aceasta se aplică pacienților cu vârsta de 15 ani și peste.

### Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil, în funcție de răspunsul clinic și micologic al pacienților. Expunerea pe termen lung la VERRIA, de peste 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### *Ajustarea dozei (Adulți)*

Dacă răspunsul la tratament este inadecvat, doza de întreținere în cazul administrării orale poate fi crescută la 300 mg de două ori pe zi. La pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg, doza administrată oral poate fi crescută la 150 mg, de două ori pe zi.

Dacă pacientul nu tolerează tratamentul la o doză mai mare, doza de întreținere administrată oral se reduce treptat cu câte 50 mg, până la doza de 200 mg de două ori pe zi (sau la 100 mg de două ori pe zi, la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg).

Pentru administrarea profilactică, vezi secțiunile de mai jos.

### *Copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani) și adolescenți cu greutate corporală mică (cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani și greutate <50 kg)*

Voriconazol trebuie administrat în aceleași doze ca la copii, deoarece este posibil ca la acești adolescenți modul de metabolizare a voriconazolului să se asemene mai mult cu cel al copiilor, decât cel al adulților.

Dozele recomandate sunt următoarele:

	<b>Administrare intravenoasă</b>	<b>Administrare orală</b>
<b>Doza de încărcare (primele 24 ore)</b>	9 mg/kg la interval de 12 ore	Nu este recomandat
<b>Doza de întreținere (după primele 24 ore)</b>	8 mg/kg de două ori pe zi	9 mg/kg de două ori pe zi (o doză maximă de 350 mg de două ori pe zi)

Notă: Pe baza analizei farmacocineticii la o populație de 112 copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani și 26 adolescenți imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 12 și <17 ani.

Se recomandă inițierea tratamentului pe cale intravenoasă, iar administrarea orală trebuie luată în considerare numai după o îmbunătățite clinică semnificativă. Trebuie să se ia în considerare faptul că administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg va determina o expunere la voriconazol de aproximativ 2 ori mai mare decât în cazul administrării orale a unei doze de 9 mg/kg.

Aceste recomandări de administrare pe cale orală la copii se bazează pe studii în care voriconazol a fost administrat sub formă de pulbere pentru suspensie orală. Bioechivalența între pulberea pentru suspensie orală și comprimate nu a fost investigată la copii. Ținând cont de faptul că tranzitul gastro-intestinal la pacienții copii și adolescenți are o durată mică, absorbția comprimatelor poate fi diferită la copii și adolescenți, față de pacienții adulți. De aceea, la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani este recomandată utilizarea suspensiei orale.

*Toți ceilalți adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani și greutate  $\geq 50$  kg; cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani, indiferent de greutatea corporală)*

Voriconazolul trebuie administrat în doze asemănătoare celor pentru adulți.

*Ajustarea dozei (Copii [cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani] și adolescenți cu vârstă mică și greutate corporală redusă [cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani și greutate <50 kg])*

Dacă răspunsul la tratament este inadecvat, doza poate fi crescută cu câte 1 mg/kg (sau cu câte 50 mg dacă a fost utilizată inițial doza orală maximă de 350 mg). Dacă tratamentul nu este tolerat de pacient, doza trebuie redusă cu câte 1 mg/kg (sau cu câte 50 mg, dacă a fost utilizată inițial doza orală maximă de 350 mg).

Utilizarea la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică sau renală, cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, nu a fost studiată (vezi pct. 4.8 și 5.2).

#### Profilaxia la adulți, adolescenți și copii

Administrarea profilactică trebuie inițiată în ziua transplantului și poate continua până la 100 de zile. Administrarea profilactică trebuie să fie cât mai scurtă posibil, în funcție de riscul dezvoltării infecțiilor fungice invazive (IFI), definit prin neutropenie sau starea de imunosupresie. Numai în cazul persistenței stării de imunosupresie sau apariției bolii grefă contra gazdă (vezi pct. 5.1), administrarea profilactică poate fi continuată timp de cel mult 180 de zile după transplant.

#### *Doze*

Dozele recomandate pentru administrarea profilactică sunt aceleași cu cele utilizate în tratament, pentru grupele de vârstă respective. Vezi tabelele cu doze de mai sus.

#### *Durata profilaxiei*

Siguranța și eficacitatea utilizării voriconazolului pe o perioadă mai mare de 180 de zile nu au fost studiate

adecvat în studiile clinice.

Administrarea profilactică de voriconazol pe o perioadă mai mare de 180 de zile (6 luni) necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### Următoarele instrucțiuni se aplică atât pentru tratament cât și pentru profilaxie

##### *Ajustarea dozei*

În administrarea profilactică, nu este recomandată ajustarea dozei în cazul ineficienței tratamentului sau al apariției reacțiilor adverse aferente tratamentului. În cazul apariției reacțiilor adverse aferente tratamentului trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu voriconazol și administrarea altor medicamente antifungice (vezi pct. 4.4 și 4.8).

##### *Ajustarea dozei în cazul administrării concomitente*

Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazol, dacă doza de întreținere de voriconazol administrată oral de două ori pe zi este crescută de la 200 mg la 400 mg (de la doza de 100 mg la 200 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi, la pacienții cu o greutate mai mică de 40 kg), vezi pct. 4.4 și 4.5.

Trebuie evitată, dacă este posibil, administrarea concomitentă a voriconazolului cu rifabutină. Totuși, dacă acest tratament asociat este absolut necesar, doza de întreținere de voriconazol poate fi crescută de la 200 mg la 350 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi (de la 100 mg la 200 mg administrată pe cale orală, de două ori pe zi, la pacienții cu o greutate mai mică de 40 kg), vezi pct. 4.4 și 4.5.

Efavirenz poate fi administrat concomitent cu voriconazol, dacă doza de întreținere de voriconazol este crescută la 400 mg la interval de 12 ore și doza de efavirenz este redusă cu 50%, adică la 300 mg o dată pe zi. La întreruperea tratamentului cu voriconazol, trebuie restabilită doza inițială de efavirenz (vezi pct. 4.4 și 4.5).

##### *Vârstnici*

Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

Farmacocinetica voriconazolului administrat pe cale orală nu este modificată în cazul insuficienței renale. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei administrate oral la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă (vezi pct. 5.2).

Voriconazolul este hemodializabil, cu un clearance de 121 ml/minut. O ședință de hemodializă de 4 ore nu duce la eliminarea voriconazolului într-o cantitate suficientă pentru a fi necesară ajustarea dozelor.

##### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și B), în cazul tratamentului cu voriconazol, se recomandă utilizarea dozei standard de încărcare, dar doza de întreținere trebuie să fie de două ori mai mică decât doza de întreținere standard (vezi pct. 5.2).

Administrarea de voriconazol nu a fost studiată la pacienții cu ciroză hepatică cronică severă (Child-Pugh C).

Există date limitate referitoare la siguranța administrării de voriconazol la pacienții cu valori modificate ale testelor funcției hepatice (valori ale aspartat transaminazei [AST], alanin transaminazei [ALT], fosfatazei alcaline [FA] sau bilirubinemiei totale > 5 ori limita superioară a valorilor normale).

Administrarea de voriconazol a fost asociată cu creșteri ale valorilor testelor funcției hepatice și semne clinice de afectare hepatică, cum ar fi icterul și voriconazolul nu trebuie administrat la pacienții cu

insuficiență hepatică severă, decât dacă beneficiile depășesc riscul potențial. Pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie monitorizați atent pentru toxicitatea medicamentoasă (vezi pct. 4.8).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării de VERRIA la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se pot face recomandări privind doza.

#### Mod de administrare

VERRIA comprimate filmate se administrează cu cel puțin o oră înainte de masă sau la o oră după masă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4, terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, chinidină sau ivabradină, deoarece creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente poate duce la prelungirea intervalului QTc și, rareori, la torsada vârfulilor (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu rifampicină, carbamazepină, fenobarbital și sunătoare, deoarece este posibil ca aceste medicamente să scadă semnificativ concentrația plasmatică de voriconazol (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a dozelor standard de voriconazol cu doze de efavirenz de 400 mg sau mai mari o dată pe zi este contraindicată, deoarece la aceste doze efavirenzul scade semnificativ concentrația plasmatică de voriconazol la subiecții sănătoși. De asemenea, voriconazolul crește semnificativ concentrațiile plasmatice de efavirenz (vezi pct. 4.5, pentru doze mai mici vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu doze mari de ritonavir (minimum 400 mg, de două ori pe zi), deoarece la aceste doze ritonavirul duce la scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de voriconazol la subiecții sănătoși (vezi pct. 4.5, pentru doze mai mici pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu alcaloizi de ergot (ergotamină, dihidroergotamină), substraturi ale CYP3A4, deoarece creșterea concentrației plasmatice a acestor medicamente poate duce la ergotism (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu sirolimus, deoarece este posibil ca voriconazolul să crească semnificativ concentrația plasmatică de sirolimus (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de voriconazol cu naloxegol, un substrat al CYP3A4, deoarece concentrațiile plasmatice crescute ale naloxegol pot duce la precipitarea simptomelor sindromului de întrerupere a tratamentului cu opioide (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de voriconazol cu tolvaptan, deoarece inhibitorii puternici ai CYP3A4, cum este voriconazol, cresc în mod semnificativ concentrațiile plasmatice ale tolvaptanului (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de voriconazol cu lurasidonă, deoarece creșterile semnificative ale expunerii la lurasidonă au potențial pentru apariția reacțiilor adverse grave (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu venetoclax la inițiere și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax, deoarece voriconazolul poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice de venetoclax și crește riscul de sindrom de liză tumorală (vezi pct. 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Hipersensibilitatea

Voriconazolul trebuie prescris cu prudență pacienților cu hipersensibilitate la alți derivați azolici (vezi pct. 4.8).

##### Funcția cardiovasculară

Voriconazolul a fost asociat cu prelungirea intervalului QTc. Rareori, au fost raportate cazuri de torsadă a vârfurilor la pacienți tratați cu voriconazol și care prezentau factori de risc, cum sunt: antecedente de cardiotoxicitate indusă de chimioterapie, cardiomiopatie, hipokaliemie și administrare concomitentă de medicamente cu risc potențial. Voriconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu factori de risc în apariția aritmiilor, cum sunt:

- Prolungire a intervalului QTc de natură congenitală sau dobândită.
  - Cardiomiopatie, în special în prezența insuficienței cardiace.
  - Bradicardie sinusală.
  - Aritmii simptomatice preexistente.
  - Administrare concomitentă de medicamente care sunt cunoscute a prelungi intervalul QTc.
- Înainte de inițierea și în timpul tratamentului cu voriconazol, dezechilibrele electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipomagneziemia și hipocalcemia trebuie monitorizate și corectate, dacă este necesar (vezi pct. 4.2). S-a efectuat un studiu la voluntari sănătoși, care a examinat efectul de prelungire a intervalului QTc indus de administrarea de doze unice de voriconazol de până la 4 ori doza uzuală zilnică. La niciunul dintre subiecți nu a fost constatată prelungirea intervalului QTc peste valoarea clinic relevantă de 500 msec (vezi pct. 5.1).

##### Toxicitatea hepatică

În studiile clinice au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de reacții hepatice grave în cursul tratamentului cu voriconazol (inclusiv hepatită manifestă clinic, coleastă și insuficiență hepatică fulminantă, chiar letală). Reacțiile hepatice au fost semnalate mai frecvent la pacienții cu afecțiuni preexistente grave (mai ales afecțiuni hematologice maligne). La unii pacienți, aparent fără factori de risc, s-au înregistrat reacții hepatice tranzitorii, cum ar fi hepatita și icterul. Disfuncțiile hepatice au fost, de obicei, reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

##### Monitorizarea funcției hepatice

Pacienții tratați cu VERRIA trebuie monitorizați cu atenție privind toxicitatea hepatică. Monitorizarea clinică trebuie să includă evaluarea analizelor de laborator pentru funcția hepatică (în special AST și ALT) la începutul tratamentului cu voriconazol și cel puțin săptămânal în prima lună de tratament. Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil; cu toate acestea, dacă pe baza evaluării raportului beneficiu-risc tratamentul este continuat (vezi pct. 4.2), frecvența de monitorizare poate fi redusă la o dată pe lună, dacă nu există modificări ale testelor funcției hepatice.

Dacă valorile testelor funcției hepatice cresc marcat, tratamentul cu voriconazol trebuie întrerupt, cu excepția cazului în care evaluarea medicală a raportului beneficiu-risc al tratamentului pacientului justifică continuarea utilizării. Monitorizarea funcției hepatice trebuie efectuată atât la copii, adolescenți cât și la adulți.

##### Reacții adverse dermatologice grave

###### • Fototoxicitate

În plus, voriconazolul a fost asociat cu fototoxicitate, inclusiv cu reacții cum sunt efelidele, lentigo, keratoza actinică și pseudoporfirie. Este recomandat ca toți pacienții, inclusiv copiii, să evite expunerea directă la lumina soarelui, în timpul tratamentului cu voriconazol și să utilizeze măsuri de protecție, cum sunt hainele și produsele cu factor de protecție solară mare (FPS).

- Carcinom cutanat cu celule scuamoase (CCS)

Carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CCS) (inclusiv CSS cutanat *in situ* sau boala Bowen) a fost raportat la anumiți pacienți, dintre care unii au prezentat reacții fototoxice în antecedente. Dacă apar reacții de fototoxicitate, trebuie avut în vedere un consult multidisciplinar, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu voriconazol și administrarea altor medicamente antifungice și pacientul trebuie îndrumat către un medic dermatolog. În situația în care tratamentul cu voriconazol este continuat, în pofida apariției leziunilor legate de fototoxicitate, trebuie efectuată o evaluare dermatologică sistematică și regulată, pentru a permite detectarea și tratamentul precoce al leziunilor premaligne. Tratamentul cu voriconazol trebuie întrerupt dacă sunt identificate leziuni cutanate premaligne sau carcinom cu celule scuamoase (vezi mai jos secțiunea Tratamentul de lungă durată).

- Reacții adverse cutanate severe

În cursul tratamentului cu voriconazol, pacienții au prezentat reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroza epidermică toxică (NET) și reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Dacă un pacient dezvoltă erupții cutanate tranzitorii, trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă leziunile se agravează, tratamentul cu voriconazol trebuie întrerupt.

#### Evenimente suprarenaliene

Au fost raportate cazuri reversibile de insuficiență suprarenaliană la pacienți cărora li se administrau azoli, inclusiv voriconazol. La pacienții cărora li se administrau azoli cu sau fără corticosteroizi în asociere a fost raportată insuficiență suprarenaliană. La pacienții cărora li se administrau azoli fără corticosteroizi, insuficiența suprarenaliană este legată de inhibarea directă a steroidogenezei de către azoli. La pacienții cărora li se administrau corticosteroizi, inhibarea CYP3A4 a metabolismului acestora asociată cu voriconazol poate duce la un exces de corticosteroizi și supresia suprarenalelor (vezi pct. 4.5). A fost de asemenea raportat sindromul Cushing cu sau fără insuficiență suprarenaliană ulterioară la pacienții cărora li se administra voriconazol concomitent cu corticosteroizi.

Pacienții care se află în tratament de lungă durată cu voriconazol și corticosteroizi (inclusiv corticosteroizi inhalatori, de exemplu budesonid și corticosteroizi intranazali) trebuie să fie monitorizați atent pentru disfuncție corticosuprarenaliană, atât în timpul tratamentului, cât și atunci când voriconazolul este întrerupt (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie să fie instruiți să solicite imediat îngrijiri medicale dacă dezvoltă semne și simptome de sindrom Cushing sau de insuficiență suprarenaliană.

#### Tratamentul de lungă durată

Expunerea de lungă durată (tratament sau profilaxie), mai mult de 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și, de aceea, medicii trebuie să ia în considerare necesitatea de a limita expunerea la voriconazol (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CCS) (inclusiv CSS cutanat *in situ* sau boala Bowen) a fost raportat în relație cu tratamentul pe termen lung cu VERRIA.

Periostita neinfecțioasă cu concentrații crescute de fluor și fosfatază alcalină a fost raportată la pacienții la care s-a efectuat un transplant. Dacă un pacient dezvoltă durere osoasă și semne radiologice sugestive de periostită, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu voriconazol, după consultul multidisciplinar.

#### Reacții adverse oculare

Au fost raportate cazuri de reacții adverse oculare prelungite, care au inclus vedere încețoșată, nevrită optică și edem papilar (vezi pct. 4.8).

### Reacții adverse renale

Insuficiența renală acută a fost observată la pacienții cu afecțiuni severe tratați cu voriconazol. Este posibil ca pacienții tratați cu voriconazol să fie tratați concomitent și cu alte medicamente cu potențial nefrototoxic și să prezinte afecțiuni concomitente care să ducă la diminuarea funcției renale (vezi pct. 4.8).

### Monitorizarea funcției renale

Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește afectarea funcției renale. Aceasta include evaluări de laborator, îndeosebi ale creatininemiei.

### Monitorizarea funcției pancreatice

Pacienții, în special copii, cu factori de risc pentru pancreatita acută (de exemplu, chimioterapie recentă, transplant de celule stem hematopoietice [THSC]) trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu VERRIA. În această situație clinică, poate fi luată în considerare monitorizarea amilazei sau lipazei serice.

### Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta sub 2 ani, siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Voriconazolul este indicat la copii cu vârsta de 2 ani și peste. Funcția hepatică trebuie monitorizată atât la copii și adolescenți, cât și la adulți. Biodisponibilitatea orală poate fi limitată în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani cu malabsorbție și greutate corporală mult mai mică decât cea corespunzătoare vârstei. În această situație, se recomandă administrarea intravenoasă a voriconazolului.

- Reacții adverse dermatologice grave (inclusiv CCS)

Frecvența reacțiilor de fototoxicitate este mai mare la copii și adolescenți. Deoarece a fost raportată evoluția către CCS, la aceste grupe de pacienți se justifică adoptarea unor măsuri stricte de fotoprotecție. La copiii la care apar leziuni de îmbătrânire fotoindusă, precum lentigo sau efelide, este recomandată evitarea expunerii la soare și monitorizarea dermatologică, chiar și după întreruperea tratamentului.

### Profilaxie

În cazul apariției reacțiilor adverse aferente tratamentului (hepatotoxicitate, reacții cutanate severe inclusiv fototoxicitate și CCS, tulburări oculare severe sau prelungite și periostită), trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu voriconazol și administrarea altor medicamente antifungice.

### Fenitoină (substrat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP450)

Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de fenitoină în cursul tratamentului concomitent cu voriconazol. Trebuie evitată administrarea concomitentă de voriconazol și fenitoină, cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.5).

### Efavirenz (inductor al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4)

Atunci când voriconazolul se administrează concomitent cu efavirenz, doza de voriconazol trebuie crescută la 400 mg la interval de 12 ore, iar doza de efavirenz trebuie redusă la 300 mg la interval de 24 ore (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

### Glasdegib (substrat al CYP3A4)

Este de așteptat ca administrarea concomitentă de voriconazol să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale glasdegib și creșterea riscului de prelungire a intervalului QTc (vezi pct. 4.5). Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG.

### Inhibitori de tirozin kinază (substrat al CYP3A4)

Este de așteptat ca administrarea concomitentă de voriconazol cu inhibitori de tirozin kinază metabolizați de CYP3A4 să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale inhibitorului de tirozin kinază și a riscului de reacții adverse. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă, se recomandă reducerea dozei de inhibitor de tirozin kinază și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.5).



#### Rifabutină (inductor puternic al CYP450)

Se recomandă monitorizarea atentă a hemoleucogramei, precum și a reacțiilor adverse la rifabutină (de exemplu, uveită), atunci când rifabutina se administrează concomitent cu voriconazolul. Trebuie evitată administrarea concomitentă de voriconazol și rifabutină, cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.5).

#### Ritonavir (inductor puternic al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4)

Administrarea concomitentă de voriconazol și doză mică de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) trebuie evitată, cu excepția situației în care analizarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică administrarea de voriconazol (vezi pct. 4.3 și 4.5).

#### Everolimus (substrat CYP3A4, substrat al glicoproteinei P)

Administrarea concomitentă de voriconazol și everolimus nu este recomandată, deoarece este de așteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatice ale everolimusului. În prezent nu sunt disponibile date suficiente pentru a face recomandări privind dozele în această situație (vezi pct. 4.5).

#### Metadonă (substrat al CYP3A4)

Se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse și toxicității asociate metadonei, inclusiv a prelungirii intervalului QTc, atunci când aceasta se administrează concomitent cu voriconazolul, deoarece în cazul administrării concomitente s-a demonstrat o creștere a concentrațiilor plasmatice de metadonă. Poate fi necesară reducerea dozei de metadonă (vezi pct. 4.5).

#### Opioizi cu durată scurtă de acțiune (substrat CYP3A4)

În cazul administrării concomitente cu voriconazol trebuie luată în considerare reducerea dozei de alfentanil, fentanil și a altor opioizi cu durată scurtă de acțiune, cu structură similară cu alfentanilul și metabolizați de către citocromul CYP3A4 (de exemplu, sufentanil) (vezi pct. 4.5). Deoarece timpul de înjumătățire plasmatică al alfentanilului este prelungit de 4 ori în cazul administrării concomitente cu voriconazol și, într-un studiu publicat independent, utilizarea concomitentă de voriconazol și fentanil a determinat o creștere a valorii medii a  $ASC_{0-\infty}$  pentru fentanil, poate fi necesară monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse asociate opioizilor (incluzând o perioadă mai lungă de monitorizare a funcției respiratorii).

#### Opioizi cu durată lungă de acțiune (substrat CYP3A4)

Trebuie luată în considerare reducerea dozei de oxicodonă și a altor opioizi cu durată lungă de acțiune metabolizați pe calea izoenzimei CYP3A4 (de exemplu hidrocodonă) în cazul administrării concomitente cu voriconazol. Poate fi necesară monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse asociate opioizilor (vezi pct. 4.5).

#### Fluconazol (inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4)

Administrarea concomitentă a voriconazolului pe cale orală și a fluconazolului pe cale orală a determinat o creștere semnificativă a  $C_{max}$  și  $ASC_t$  ale voriconazolului la subiecți sănătoși. Nu s-a stabilit dacă prin reducerea dozei și/sau a frecvenței administrării voriconazolului și fluconazolului se poate elimina acest efect. Monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului este recomandată, dacă voriconazolul este administrat după fluconazol (vezi pct. 4.5).

#### *Lactoză*

Comprimatele filmate de VERRIA conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Voriconazolul este metabolizat de către izoenzimele citocromului P450 CYP2C19, CYP2C9 și CYP3A4, inhibând activitatea acestora. Inhibitorii sau inductorii acestor enzime pot crește, respectiv scădea concentrațiile plasmatice ale voriconazolului, existând și posibilitatea ca voriconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de către aceste izoenzime ale CYP450, în special pentru substanțele metabolizate de către CYP3A4, deoarece voriconazolul este un inhibitor puternic al CYP3A4, deși creșterea ASC este dependent de substrat (vezi tabelul de mai jos).

Cu unele excepții ce vor fi specificate, interacțiunile medicamentoase au fost studiate la subiecți adulți sănătoși, de sex masculin, cărora li s-au administrat oral doze repetate de voriconazol 200 mg de două ori pe zi, atingându-se starea de echilibru. Aceste rezultate sunt relevante și pentru alte grupe de pacienți, precum și pentru alte căi de administrare.

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de voriconazol și medicamente care prelungesc intervalul QTc. Administrarea concomitentă este contraindicată atunci când există și posibilitatea ca voriconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de către izoenzimele CYP3A4 (anumite medicamente antihistaminice, chinidină, cisapridă, pimizidă și ivabradină) (vezi mai jos și pct. 4.3).

##### Tabel privind interacțiunile

În tabelul de mai jos sunt prezentate interacțiunile dintre voriconazol și alte medicamente (administrarea o dată pe zi notată “QD”, administrarea de două ori pe zi notată “BID”, administrarea de trei ori pe zi notată “TID” și nedeterminată, notată “ND”). Direcția săgeții pentru fiecare parametru farmacocinetic are la bază valoarea 90% a intervalului de încredere a mediei geometrice, situându-se între ( $\leftrightarrow$ ), sub ( $\downarrow$ ) sau peste ( $\uparrow$ ) intervalul 80-125%. Asteriscul (\*) indică interacțiune reciprocă.  $ASC_t$ ,  $ASC_t$  și  $ASC_{0 \rightarrow \infty}$  reprezintă aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul zero la momentul cu măsurători detectabile și, respectiv, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul zero la infinit.

Interacțiunile din tabel sunt prezentate în următoarea ordine: contraindicații, interacțiuni care necesită ajustarea dozelor și monitorizare atentă clinică și/sau biologică și, în final, interacțiuni ne semnificative din punct de vedere farmacocinetic, dar cu posibile implicații clinice în această arie terapeutică.

<b>Medicament</b> <i>[Mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
Astemizol, cisapridă, pimizidă, chinidină, terfenadină și ivabradină <i>[substraturi CYP3A4]</i>	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente poate duce la prelungirea intervalului QTc și, rareori, la apariția torsadei vârfurilor	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Carbamazepină și medicamente barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu fenobarbital, mefobarbital) <i>[inductori potenți ai CYP450]</i>	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, carbamazepina și medicamentele barbiturice cu durată lungă de acțiune pot scădea semnificativ concentrațiile plasmatice ale voriconazolului.	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)

<p>Efavirenz (inhibitor non-nucleozidic al reverstranscriptazei) [<i>inductor al CYP450, inhibitor și substrat al CYP3A4</i>]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD, administrare concomitentă cu voriconazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38%  Efavirenz <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 44%  Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 61%  Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 77%</p> <p>Comparativ cu efavirenz 600 mg QD,  Efavirenz <math>C_{max}</math> ↔  Efavirenz <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 17%</p> <p>Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,  Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 23%  Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 7%</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol în doze standard cu efavirenz în doze de 400 mg QD sau mai mari este <b>contraindicată</b> (vezi pct. 4.3).</p> <p>Voriconazol poate fi administrat concomitent cu efavirenz dacă doza de întreținere a voriconazolului este crescută la 400 mg BID și doza de efavirenz este scăzută la 300 mg QD. Când tratamentul cu voriconazol este întrerupt, va fi reinststituit dozașul inițial al efavirenzului (vezi pct. 4.2 și 4.4).</p>
<p>Alcaloizii din ergot (de exemplu ergotamină și dihidroergotamină) [<i>substraturi ale CYP3A4</i>]</p>	<p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatice a alcaloizilor din ergot, putând duce la ergotism.</p>	<p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>
<p>Lurasidonă [<i>substrat al CYP3A4</i>]</p>	<p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazol să determine creșterea semnificativă a concentrației plasmatice a lurasidonei.</p>	<p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>
<p>Naloxegol [<i>substrat al CYP3A4</i>]</p>	<p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazol să determine creșterea semnificativă a concentrației plasmatice a naloxegol.</p>	<p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>

<p>Rifabutină [inductor potent al CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 69% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 78%</p> <p>Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 4% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 32%</p> <p>Rifabutină <math>C_{max}</math> ↑ 195% Rifabutină <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 331%</p> <p>Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 104% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 87%</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și rifabutină trebuie evitată, cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Doza de întreținere a voriconazolului poate fi crescută la 5mg/kg BID, administrată intravenos BID sau de la 200 mg la 350 mg BID administrată oral (de la 100 mg la 200 mg BID administrată oral, la pacienții cu greutatea sub 40 kg) (vezi pct. 4.2).</p> <p>În cazul administrării concomitente de rifabutină și voriconazol, se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei complete și a reacțiilor adverse la rifabutină (de exemplu uveită).</p>
<p>Rifampicină (600 mg QD) [inductor potent al CYP450]</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 93% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 96%</p>	<p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>
<p>Ritonavir (inhibitor de protează) [inductor potent al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4]</p> <p>Doză mare (400 mg BID)</p> <p>Doză mică (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir <math>C_{max}</math> și <math>ASC_{\tau}</math> ↔ Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 66% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 82%</p> <p>Ritonavir <math>C_{max}</math> ↓ 25% Ritonavir <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 13% Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 24% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 39%</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și doze mari de ritonavir (minimum 400 mg BID) este <b>contraindicată</b> (vezi pct. 4.3).</p> <p>Administrarea concomitentă de voriconazol și doze mici de ritonavir (100 mg BID) trebuie evitată, cu excepția situației în care evaluarea la pacient a raportului beneficiu/risc justifică administrarea de voriconazol.</p>
<p>Sunătoare [inductor al CYP450; inductor al glicoproteinei P]</p> <p>300 mg TID (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg doză unică)</p>	<p>Într-un studiu publicat independent, Voriconazol <math>ASC_{0 \rightarrow \infty}</math> ↓ 59%</p>	<p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>

Tolvaptan [substrat al CYP3A4]	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazol să determine creșterea semnificativă a concentrației plasmatică a tolvaptanului.	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Venetoclax [substrat CYP3A]	Deși nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este posibil ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatică ale venetoclax.	Administrarea concomitentă de voriconazol este <i>contraindicată</i> la inițiere și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax (vezi pct. 4.3). Este necesară reducerea dozei de venetoclax, conform instrucțiunilor din informațiile despre prescrierea venetoclax, în timpul dozării zilnice stabile; se recomandă monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate.
Fluconazol (200 mg QD) [inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4]	Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 57% Voriconazol ASC <sub>τ</sub> ↑ 79% Fluconazol C <sub>max</sub> ND Fluconazol ASC <sub>τ</sub> ND	Nu s-au stabilit doza și/sau frecvența de administrare mai mici pentru voriconazol și fluconazol, care să elimine acest efect. Monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului este recomandată dacă voriconazolul este administrat după fluconazol.
Fenitoină [substrat al CYP2C9 și inductor potent al CYP450] 300 mg QD  300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 49% Voriconazol ASC <sub>τ</sub> ↓ 69%  Fenitoină C <sub>max</sub> ↑ 67% Fenitoină ASC <sub>τ</sub> ↑ 81% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 34% Voriconazol ASC <sub>τ</sub> ↑ 39%	Administrarea concomitentă de voriconazol și fenitoină trebuie evitată, cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatică de fenitoină.  Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazolul atunci când doza de întreținere de voriconazol este crescută la 5 mg/kg, administrată intravenos BID, sau de la 200 mg la 400 mg, administrată oral BID (de la 100 mg la 200 mg, administrată oral BID, la pacienții cu greutatea sub 40 kg) (vezi pct. 4.2).

Letermovir [inductor al CYP2C9 și CYP2C19]	Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 39% Voriconazol ASC <sub>0-12</sub> ↓ 44% Voriconazol C <sub>12</sub> ↓ 51%	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă de voriconazol cu letermovir, monitorizați pierderea eficacității voriconazolului.
Glasdegib [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazol să mărească concentrațiile plasmatice ale glasdegib și să crească riscul de prelungire a intervalului QTc.	Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG (vezi pct. 4.4).
Inhibitori de tirozin kinază (de exemplu axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazol să mărească concentrațiile plasmatice ale inhibitorilor de tirozin kinază metabolizați de CYP3A4.	Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă, se recomandă reducerea dozei de inhibitori de tirozin kinază (vezi pct. 4.4).
Anticoagulante Warfarina (30 mg doză unică, administrată concomitent cu 300 mg BID voriconazol) [substrat al CYP2C9]  Alte anticoagulante cumarinice orale (de exemplu fenprocumonă, acenocoumarol) [substraturi ale CYP2C9 și CYP3A4]	Creșterea maximă a timpului de protrombină a fost de aproximativ 2 ori.  Deși nu au fost realizate studii în acest sens, voriconazolul poate duce la creșterea concentrației plasmatice a cumarinicelor și, de aceea, poate determina creșterea timpului de protrombină.	La pacienții tratați cu cumarinice concomitent cu voriconazol, timpul de protrombină trebuie monitorizat atent, iar dozele de anticoagulante trebuie ajustate corespunzător.
Ivacaftor [substrat CYP3A4]	Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatice ale ivacaftor, cu risc de reacții adverse crescute.	Se recomandă reducerea dozei de ivacaftor.

<p>Benzodiazepine [substraturi ale CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. doză unică)</p> <p>Midazolam (7,5 mg oral, doză unică)</p> <p>Alte benzodiazepine (de exemplu triazolam, alprazolam)</p>	<p>Într-un studiu independent, publicat, <math>ASC_{0-\infty}</math> a midazolam <math>\uparrow</math> de 3,7 ori</p> <p>Într-un studiu independent, publicat, <math>C_{max}</math> a midazolam <math>\uparrow</math> de 3,8 ori, <math>ASC_{0-\infty}</math> a midazolam <math>\uparrow</math> de 10,3 ori.</p> <p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale altor benzodiazepine metabolizate prin intermediul CYP3A4 și să determine prelungirea efectului sedativ.</p>	<p>Trebuie luată în considerare scăderea dozelor de benzodiazepine.</p>
--	--	---

<p>Imunosupresoare [substraturi ale CYP3A4] Sirolimus (2 mg doză unică)</p>	<p>Într-un studiu publicat independent, Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6 ori Sirolimus <math>ASC_{0-\infty}</math> ↑ 11 ori</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și sirolimus este <b>contraindicată</b> (vezi pct. 4.3).</p>
<p>Everolimus [de asemenea substrat al glicoproteinei P]</p>	<p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazol să mărească semnificativ concentrațiile plasmatice ale everolimus.</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și everolimus nu este recomandată deoarece este de așteptat ca voriconazol să mărească semnificativ concentrațiile plasmatice ale everolimus (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Ciclosporină (la pacienții cu transplant renal, în fază stabilă, aflați în tratament de lungă durată cu ciclosporină)</p>	<p>Ciclosporină <math>C_{max}</math> ↑ 13% Ciclosporină <math>ASC \tau</math> ↑ 70%</p>	<p>La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienții aflați deja în tratament cu ciclosporină, se recomandă ca dozele de ciclosporină să fie reduse la jumătate, iar concentrațiile plasmatice de ciclosporină să fie atent monitorizate. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ciclosporină a fost asociată cu nefrotoxicitate. <u>Când se întrerupe tratamentul cu voriconazol, concentrațiile plasmatice de ciclosporină trebuie atent monitorizate și dozele trebuie crescute după cum este necesar.</u></p>
<p>Tacrolimus (0,1 mg/kg doză unică)</p>	<p>Tacrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117% Tacrolimus <math>ASC \tau</math> ↑ 221%</p>	<p>La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienții deja aflați în tratament cu tacrolimus, se recomandă reducerea dozei de tacrolimus la o treime din doza inițială, precum și monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de tacrolimus. Creșterea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus a fost asociată cu nefrotoxicitate. <u>Când se întrerupe tratamentul cu voriconazol, concentrațiile plasmatice de tacrolimus trebuie atent monitorizate și dozele trebuie crescute după cum este necesar.</u></p>



<p>Opioizi cu durată lungă de acțiune  <i>[substraturi ale CYP3A4]</i></p> <p>Oxicodonă (10 mg doză unică)</p>	<p>Într-un studiu publicat independent,  Oxicodonă <math>C_{max}</math> ↑ 1,7 ori  Oxicodonă <math>ASC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6 ori</p>	<p>Trebuie luată în considerare reducerea dozei de oxicodonă și a altor opioizi cu durată lungă de acțiune metabolizați pe calea CYP3A4 (de exemplu hidrocodonă). Se recomandă monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse asociate opioizilor.</p>
--	--	--

Metadonă (32-100 mg QD) <i>[substrat al CYP3A4]</i>	R-metadonă (metabolitul farmacologic activ) $C_{max}$ ↑ 31% R-metadonă (metabolitul farmacologic activ) ASC $\tau$ ↑ 47% S-metadonă $C_{max}$ ↑ 65% S-metadonă ASC $\tau$ ↑ 103%	Se recomandă monitorizarea frecventă pentru reacții adverse și toxicitate, inclusiv pentru prelungirea intervalului QTc, asociate metadonei. Reducerea dozei de metadonă poate fi necesară.
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) <i>[substraturi ale CYP2C9]</i>		Este recomandată monitorizarea frecventă a evenimentelor adverse și a toxicității legate de AINS. Ajustarea dozelor de AINS poate fi necesară.
Ibuprofen (400 mg doză unică) Diclofenac (50 mg doză unică)	S-Ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-Ibuprofen ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 100% Diclofenac $C_{max}$ ↑ 114% Diclofenac ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 78%	
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor al CYP2C19; substrat al CYP2C19 și CYP3A4]</i>	Omeprazol $C_{max}$ ↑ 116% Omeprazol ASC $\tau$ ↑ 280% Voriconazol $C_{max}$ ↑ 15% Voriconazol ASC $\tau$ ↑ 41% Alți inhibitori de pompă de protoni care sunt substraturi ale CYP2C19 pot fi, de asemenea, inhibați de voriconazol, ceea ce poate duce la creșterea concentrației plasmatică a acestor medicamente.	Nu se recomandă ajustarea dozelor de voriconazol.  La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienții aflați deja în tratament cu omeprazol în doze de 40 mg sau mai mari, se recomandă reducerea la jumătate a dozelor de omeprazol.
Contraceptive orale* <i>[substrat al CYP3A4; inhibitor al CYP2C19]</i> Noretisteronă/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol $C_{max}$ ↑ 36% Etinilestradiol ASC $\tau$ ↑ 61% Noretisteronă $C_{max}$ ↑ 15% Noretisteronă ASC $\tau$ ↑ 53% Voriconazol $C_{max}$ ↑ 14% Voriconazol ASC $\tau$ ↑ 46%	Suplimentar monitorizării reacțiilor adverse legate de voriconazol, este recomandată și monitorizarea reacțiilor adverse legate de contraceptivele orale.
Opioizi cu durată scurtă de acțiune <i>[substraturi ale CYP3A4]</i>		Trebuie luată în considerare reducerea dozei de alfentanil, fentanil și a altor opioizi cu durată scurtă de acțiune cu structură similară cu alfentanilul și metabolizați de către citocromul CYP3A4 (de exemplu sufentanil).
Alfentanil (20 μg/kg doză unică, administrat concomitent cu naloxona) Fentanil (5 μg/kg doză unică)	Într-un studiu publicat independent, Alfentanil ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 6 ori  Într-un studiu publicat independent, Fentanil ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 1,34 ori	Se recomandă monitorizarea suplimentară și frecventă a pacienților pentru apariția deprimării respiratorii și alte reacții adverse asociate opioizilor.

<p>Statine (de exemplu lovastatină) [substraturi ale CYP3A4]</p>	<p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatice a statinelor metabolizate de CYP3A4 și poate duce la rabdomioliză.</p>	<p>Dacă administrarea concomitentă de voriconazol cu statine metabolizate de CYP3A4 nu poate fi evitată, trebuie luată în considerare scăderea dozei de statine.</p>
--	---	--

Sulfonilureice (de exemplu tolbutamidă, glipizidă, gliburidă) [substraturi ale CYP2C9]	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatice a sulfonilureicelor și poate duce la hipoglicemie.	Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Trebuie luată în considerare scăderea dozei de sulfonilureice.
Alcaloizi din vinca (de exemplu vincristină și vinblastină) [substraturi ale CYP3A4]	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale alcaloizilor din vinca și apariția de neurotoxicitate.	Trebuie luată în considerare scăderea dozei de alcaloizi din vinca.
Alți inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu saquinavir, amprenavir și nelfinavir)* [Substaturi și inhibitori ai CYP3A4]	Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> demonstrează că voriconazolul poate inhiba metabolizarea inhibitorilor proteazei HIV și că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată de inhibitorii proteazei HIV.	Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru a preveni orice fenomene de toxicitate medicamentoasă și/sau pierderea eficacității și ajustarea dozelor.
Alți inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT) (de exemplu delavirdină, nevirapină)* [substraturi ale CYP3A4, inhibitori sau inductori ai CYP450]	Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> demonstrează că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată de INNRT și că voriconazolul poate inhiba metabolizarea INNRT. Rezultatele privind efectul efavirenz asupra voriconazol indică faptul că metabolizarea voriconazolului poate fi stimulată de INNRT.	Se recomandă monitorizarea atentă a apariției oricărui fenomen de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă a eficacității și poate fi necesară ajustarea dozelor.
Tretinoină [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, voriconazol poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale tretinoinei și la creșterea riscului de reacții adverse (pseudotumor cerebri, hipercalcemie).	Se recomandă ajustarea dozei de tretinoină în timpul tratamentului cu voriconazol și după întreruperea acestuia.
Cimetidină (400 mg BID) [inhibitor nespecific al CYP450, care crește pH-ul gastric]	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 18% Voriconazol ASC $\tau$ ↑ 23%	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Digoxină (0,25 mg QD) [substrat pentru glicoproteina P]	Digoxină $C_{max}$ ↔ Digoxină ASC $\tau$ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor și substrat al CYP3A4]	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir ASC $\tau$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ ↔ Voriconazol ASC $\tau$ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.

Antibiotice macrolide Eritromicină (1 g BID) <i>[inhibitor al CYP3A4]</i> Azitromicină (500 mg QD)	Voriconazol $C_{max}$ și $ASC\tau$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ și $ASC\tau$ ↔ Nu se cunoaște efectul voriconazolului asupra eritromicinei sau azitromicinei.	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Acid micofenolic (1 g doză unică) <i>[substrat al UDP-glucuronil transferazei]</i>	Acid micofenolic $C_{max}$ ↔ Acid micofenolic $ASC\tau$ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Corticosteroizi Prednisolon (60 mg doză unică) <i>[substrat al CYP3A4]</i>	Prednisolon $C_{max}$ ↑ 11% Prednisolon $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nu este necesară ajustarea dozelor. Pacienții care se află în tratament de lungă durată cu voriconazol și corticosteroizi (inclusiv corticosteroizi inhalatori, de exemplu budesonid și corticosteroizi intranasali) trebuie să fie monitorizați atent pentru disfuncție corticosuprarenaliană, atât în timpul tratamentului, cât și atunci când voriconazolul este întrerupt (vezi pct. 4.4).
Ranitidină (150 mg BID) <i>[crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol $C_{max}$ și $ASC\tau$ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcină

Nu există date adecvate disponibile privind administrarea de voriconazol la gravide.

Studiile la animale de laborator au demonstrat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru om.

Voriconazolul nu trebuie administrat în cursul sarcinii, decât dacă beneficiul pentru mamă depășește în mod cert riscul potențial pentru făt.

##### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului.

##### Alăptare

Excreția voriconazolului în laptele matern nu a fost studiată. La inițierea tratamentului cu voriconazol, alăptarea trebuie întreruptă.

##### Fertilitatea

Într-un studiu efectuat la animale, nu s-a demonstrat modificarea fertilității la șobolani masculi și femele (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Voriconazolul are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Poate determina tulburări tranzitorii și reversibile ale vederii, incluzând vedere încețoșată, creșterea sau diminuarea percepției vizuale și/sau fotofobie.

În cazul apariției acestor manifestări, pacienții trebuie să evite activitățile care implică un risc potențial, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al voriconazolului la adulți rezultă dintr-o bază de date de siguranță ce cuprinde peste 2000 de subiecți (inclusiv 1655 de pacienți înrolați în studii terapeutice) și încă 270 de adulți în studii de profilaxie. Aceștia reprezintă o populație heterogenă, care include pacienți cu afecțiuni hematologice maligne, infecții cu HIV asociate cu candidoze esofagiene și infecții fungice refractare, pacienți fără neutropenie cu candidemie sau aspergiloză și voluntari sănătoși.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburări de vedere, febră, erupții cutanate tranzitorii, vărsături, greață, diaree, cefalee, edeme periferice, valori anormale ale testelor funcționale hepatice, insuficiență respiratorie și dureri abdominale.

Severitatea reacțiilor adverse a fost, în general, ușoară până la moderată. Atunci când datele de siguranță au fost analizate în funcție de vârstă, rasă sau sex, nu au fost observate diferențe semnificative clinic.

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, deoarece majoritatea studiilor au fost deschise, sunt prezentate toate reacțiile adverse de cauzalitate și categoriile de frecvență ale acestora la 1873 adulți din cadrul studiilor terapeutice (1603) și de profilaxie (270) cumulate, clasificate pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt exprimate astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu voriconazol:

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Foarte frecvente <math>\geq 1/10</math></i>	<i>Frecvente <math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math></i>	<i>Mai puțin frecvente <math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math></i>	<i>Rare <math>\geq 1/10000</math> și <math>&lt; 1/1000</math></i>	<i>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</i>
Infecții și infestări		sinuzită	colită pseudomembranoasă		

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)					carcinom cu celule scuamoase* (inclusiv CSS cu CSS cutanat In <i>in situ</i> sau boala Bowen)
Tulburări hematologice și limfatice		agranulocitoză <sup>1</sup> , pancitopenie, trombocitopenie <sup>2</sup> , leucopenie, anemie	supresie medulară, limfadenopatie, eozinofilie	coagulare intravasculară diseminată	
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate	reații anafilactoide	
Tulburări endocrine			insuficiență corticosuprarenaliană, hipotiroidie	hipertiroidie	
Tulburări metabolice și de nutriție	edem periferic	hipoglicemie, hipokaliemie, hiponatremie			
Tulburări psihice		depresie, halucinații, anxietate, insomnie, agitație, confuzie			
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	convulsii, sincopă, tremor, hipertonie <sup>3</sup> , parestezie, somnolență, amețeli	edem cerebral, encefalopatie <sup>4</sup> , tulburări extrapiramidale <sup>5</sup> , neuropatie periferică, ataxie, hipoestezie, disgeuzie	encefalopatie hepatică, sindrom Guillain- Barre, nistagmus	
Tulburări oculare	tulburări de vedere <sup>6</sup>	hemoragie retiniană	afectare a nervului optic <sup>7</sup> , edem papilar <sup>8</sup> , crize oculogire, diplopie, sclerită, blefarită	atrofie optică, opacifiere corneană	
Tulburări acustice și vestibulare			hipoacuzie, vertij, tinitus		

Tulburări cardiace		aritmie supraventriculară, tahicardie, bradicardie	fibrilație ventriculară, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, tahicardie supraventriculară	torsada vârfurilor, bloc atrioventricular complet, bloc de ramură, ritm nodal	
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială, flebită	tromboflebită, limfangită		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	insuficiență respiratorie <sup>9</sup>	sindrom de detresă respiratorie acută, edem pulmonar			
Tulburări gastrointestinale	diaree, vărsături, durere abdominală, greață	cheilită, dispepsie, constipație, gingivită	peritonită, pancreatită, edem lingual, duodenită, gastroenterită, glosită		
Tulburări hepatobiliare	Valori anormale ale testelor funcției hepatice	icter, icter colestatic, hepatită <sup>10</sup>	insuficiență hepatică, hepatomegalie, colecistită, colelitiază		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie	dermatită exfoliativă, alopecie, erupții maculo-papulare, prurit, eritem	sindrom Stevens-Johnson <sup>8</sup> , fototoxicitate, purpură, urticarie, dermatită alergică, erupții papulare, erupții maculare, eczemă	necroliză epidermică toxică <sup>8</sup> , reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) <sup>8</sup> , angioedem, keratoză actinică*, pseudoporfirie, eritem polimorf, psoriazis, erupție medicamentoasă	lupus eritematos cutanat*, efelide*, lentigo*
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate	artrită		periostită*
Tulburări renale și ale căilor urinare		insuficiență renală acută, hematurie	necroză tubulară renală, proteinurie, nefrită		



Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră	dureri toracice, edem facial <sup>11</sup> , astenie, frisoane	reacție la nivelul locului de administrare, sindrom pseudogripal		
Investigații diagnostice		hipercreatinemie	hiperuremie, hipercolesterolemie		

\*RA identificate după punerea pe piață

<sup>1</sup> Include neutropenie febrilă și neutropenie.

<sup>2</sup> Include purpură trombocitopenică imună.

<sup>3</sup> Include rigiditate nucală și tetanie.

<sup>4</sup> Include encefalopatie hipoxic-ischemică și encefalopatie metabolică.

<sup>5</sup> Include acatizie și parkinsonism.

<sup>6</sup> Vezi paragraful „Tulburări de vedere” de la pct. 4.8.

<sup>7</sup> Nevrita optică prelungită a fost raportată după punerea pe piață. Vezi pct. 4.4.

<sup>8</sup> Vezi pct. 4.4.

<sup>9</sup> Include dispnee și dispnee la efort.

<sup>10</sup> Include toxicitate hepatică indusă medicamentos, hepatită toxică, toxicitate hepatocelulară și hepatotoxicitate.

<sup>11</sup> Include edem periorbital, edem labial și edem bucal.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Tulburări de vedere*

În cadrul studiilor clinice, tulburările de vedere (incluzând vedere încețoșată, fotofobie, cloropsie, cromatopsie, daltonism, cianopsie, tulburare oculară, vedere cu halouri, hemeralopie nocturnă, oscilopsie, fotopsie, scotom scintilant, reducerea acuității vizuale, strălucire vizuală, defect de câmp vizual, corpuri flotante în vitros și xantopsie) legate de tratamentul cu voriconazol au fost foarte frecvente. Aceste tulburări de vedere au fost tranzitorii și complet reversibile, majoritatea cu remisie spontană în 60 de minute, pe termen lung nefiind observate efecte oculare clinic semnificative. Au existat dovezi privind atenuarea acestora pe măsura administrării repetate de voriconazol. Tulburările de vedere au fost în general ușoare, rareori au impus întreruperea tratamentului și nu au fost asociate cu sechele pe termen lung. Tulburările de vedere pot fi asociate cu concentrații plasmatice crescute și/sau doze mari.

Mecanismul de acțiune nu este cunoscut, desi se presupune că acțiunea este, cel mai probabil, localizată la nivelul retinei. Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, care a investigat impactul voriconazolului asupra funcțiilor retiniene, voriconazolul a determinat diminuarea amplitudinii undelor electroretinogramei (ERG). ERG măsoară curenții electrici de la nivelul retinei. Modificările ERG nu au evoluat după 29 de zile de tratament și au fost total reversibile după întreruperea tratamentului cu voriconazol.

După punerea pe piață au fost raportate reacții adverse oculare prelungite (vezi pct. 4.4).

##### *Reacții dermatologice*

Reacțiile dermatologice la pacienții tratați cu voriconazol în cadrul studiilor clinice au fost frecvente, dar pacienții respectivi aveau afecțiuni preexistente grave și li s-au administrat concomitent multe medicamente. Majoritatea erupțiilor cutanate au fost de intensitate ușoară sau moderată. În cursul tratamentului cu voriconazol, pacienții au dezvoltat reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) (mai puțin frecvent), necroliză epidermică toxică (NET) (rară), reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (rare) și eritem polimorf (rar) (vezi pct. 4.4).

Dacă la un pacient apare erupție cutanată tranzitorie, acesta trebuie atent monitorizați, iar dacă leziunile evoluează, tratamentul cu voriconazol trebuie întrerupt. În special în cursul tratamentului de lungă durată, au fost raportate reacții de fotosensibilitate, cum sunt efelidele, lentigo și keratoza actinică (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de carcinom cu celule scuamoase (inclusiv CSS cutanat *in situ* sau boala Bowen) la pacienții tratați cu voriconazol timp îndelungat; mecanismul nu a fost stabilit (vezi pct. 4.4).

#### *Teste ale funcției hepatice*

Incidența generală a creșterilor valorilor serice ale transaminazelor >3 x LSN (fără a cuprinde în mod necesar un eveniment advers) în cadrul programului terapeutic cu voriconazol a fost de 18% (319/1768) dintre

adulți și de 25,8% (73/283) dintre subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat voriconazol, pentru utilizarea combinată, în scop terapeutic și de profilaxie. Modificarea valorilor testelor funcționale hepatice poate fi asociată concentrațiilor plasmatiche crescute și/sau dozelor mari. Majoritatea valorilor anormale ale testelor funcției hepatice au revenit la valori normale fie în cursul tratamentului cu voriconazol fără modificarea dozelor, fie după ajustarea dozelor, inclusiv întreruperea tratamentului.

Rar, voriconazolul a fost asociat cu cazuri de hepatotoxicitate gravă la pacienți cu alte afecțiuni preexistente grave. Acestea includ cazuri de icter și cazuri rare de hepatită și insuficiență hepatică care au dus la deces (vezi pct. 4.4).

#### *Profilaxie*

Într-un studiu deschis, comparativ, multicentric, care a comparat tratamentele cu voriconazol și itraconazol ca profilaxie primară la pacienții adulți și adolescenți cu transplant alogen de celule stem hematopoitice (TCSH), fără IFI anterior dovedite sau probabile, la 39,3% dintre subiecți, a fost raportată întreruperea definitivă a administrării voriconazolului din cauza reacțiilor adverse, comparativ cu 39,6% dintre subiecții din grupul de tratament cu itraconazol. Reacțiile adverse hepatice cauzate de tratament au determinat întreruperea definitivă a administrării medicamentelor de studiu în cazul a 50 (21,4%) dintre subiecții tratați cu voriconazol și în cazul a 18 (7,1%) dintre subiecții tratați cu itraconazol.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța voriconazolului a fost investigată la 288 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani (169) și între 12 și < 18 ani (119), cărora li s-a administrat voriconazol în scop profilactic (183) și terapeutic (105) în cadrul studiilor clinice. Siguranța voriconazolului a fost, de asemenea, investigată suplimentar, la 158 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani, în cadrul unor programe de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*tratament de ultimă intenție*). În ansamblu, profilul de siguranță a voriconazolului la copii și adolescenți a fost similar celui observat la adulți. Cu toate acestea, în cadrul studiilor clinice s-a observat o tendință spre o incidență mai mare a creșterilor valorilor serice ale enzimelor hepatice raportate ca evenimente adverse la copii și adolescenți, comparativ cu adulții (14,2% cazuri de creștere a valorilor serice ale transaminazelor la copii și adolescenți, comparativ cu 5,3% la adulți). Datele obținute după punerea pe piață sugerează că poate fi incidență mai mare a reacțiilor cutanate (în special eritem) la copii, comparativ cu adulții. La 22 de pacienți cu vârsta sub 2 ani, cărora li s-a administrat voriconazol în cadrul unor programe de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*tratament de ultimă intenție*) au fost raportate următoarele reacții adverse (pentru care asocierea cu voriconazolul nu poate fi exclusă): reacții de fotosensibilitate (1), aritmie (1), pancreatită (1), hiperbilirubinemie (1), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (1), erupții cutanate tranzitorii (1) și edem papilar (1). În perioada de supraveghere după punerea pe piață au fost raportate cazuri de pancreatită la copii.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru

permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: adr@anm.ro  
Website: www.anm.ro

## 4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost înregistrate 3 cazuri de supradozaj accidental. Toate au fost înregistrate la copii, cărora li s-a administrat o doză de voriconazol de până la 5 ori mai mare decât doza cu administrare intravenoasă recomandată. A fost raportat o singură reacție adversă de fotofobie cu durata de 10 minute.

Nu se cunoaște niciun antidot pentru voriconazol.

Voriconazolul este hemodializabil, cu un clearance de 121 ml/min. În cazul supradozajului, hemodializa poate fi eficientă pentru eliminarea voriconazolului din organism.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimicotice de uz sistemic – derivați de triazol, codul ATC: J02AC03.

#### Mecanism de acțiune

Voriconazol este un medicament antifungic cu structură triazolică. Modul său principal de acțiune este reprezentat de inhibarea demetilării 14 alfa-lanosterolului, mediată de citocromul P450 din fungi, o etapă esențială în biosinteza ergosterolului fungic. Acumularea de 14 alfa-metil-steroli se corelează cu pierderea ulterioară de ergosterol în membrana celulei fungice și poate fi responsabilă pentru activitatea antifungică a voriconazolului. S-a dovedit că voriconazolul prezintă selectivitate mai mare pentru enzimele citocromului P450 din fungi, decât pentru diversele sisteme enzimatică ale citocromului P450 de la mamifere.

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamie

În cadrul a 10 studii terapeutice, media concentrațiilor plasmatice medii și maxime determinate la fiecare subiect în parte a fost de 2425 ng/ml (interval intercuartil 1193-4380 ng/ml), respectiv 3742 ng/ml (interval intercuartil 2027-6302 ng/ml). În studiile terapeutice nu s-a relevat posibilitatea unei asocieri pozitive între concentrația plasmatică medie, maximă sau minimă și eficacitatea voriconazolului și această relație nu a fost cercetată în studiile de profilaxie.

Analizele de farmacocinetică-farmacodinamie în cadrul studiilor clinice au identificat asocieri pozitive între concentrațiile plasmatice de voriconazol, pe de o parte, și tulburările funcției hepatice și cele de vedere, pe de altă parte. În studiile de profilaxie nu a fost cercetată ajustarea dozei.

#### Eficacitate și siguranță clinică

*In vitro*, voriconazolul exercită activitate antifungică cu spectru larg, cu potență antifungică asupra speciilor *Candida* (inclusiv asupra *C. krusei* rezistentă la fluconazol și asupra tulpinilor rezistente de *C. glabrata* și *C. albicans*) și activitate fungicidă asupra tuturor speciilor testate de *Aspergillus*. Suplimentar, voriconazolul prezintă activitate fungicidă *in vitro* asupra microorganismelor patogene fungice emergente, precum *Scedosporium* sau *Fusarium*, care au sensibilitate limitată la medicamentele antifungice existente.

Eficacitatea clinică, definită ca răspuns parțial sau complet, a fost demonstrată pentru *Aspergillus* spp., incluzând *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., incluzând *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* și *C. tropicalis* și un număr limitat de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* și *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., incluzând *S. apiospermum*, *S. prolificans* și *Fusarium* spp.

Alte infecții fungice tratate (frecvent cu răspuns parțial sau complet) au inclus cazuri izolate de *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., incluzând *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* și *Trichosporon* spp., incluzând infecții cu *T. beigelii*.

Activitatea *in vitro* față de cazuri clinice izolate a fost observată în cazul *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. și *Histoplasma capsulatum*, majoritatea tulpinilor fiind inhibitate de voriconazol în concentrații care au variat între 0,05 și 2 µg/ml.

Față de următoarele microorganisme patogene a fost demonstrată o activitate *in vitro*, dar cu semnificație clinică necunoscută: *Curvularia* spp. și *Sporothrix* spp.

#### Valori prag

Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuate culturi fungice și alte analize de laborator relevante (serologice, histopatologice) pentru izolarea și identificarea microorganismelor implicate. Tratamentul trebuie inițiat înainte de obținerea rezultatelor culturilor sau ale altor analize de laborator; totuși, imediat ce aceste rezultate devin disponibile, tratamentul antiinfecțios trebuie adaptat corespunzător.

Speciile care determină cel mai frecvent infecții la om includ *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* și *C. krusei*, toate manifestând concentrații minime inhibitorii (CMI) mai mici de 1 mg/l pentru voriconazol.

Totuși, activitatea *in vitro* a voriconazolului împotriva speciilor *Candida* nu este uniformă. În mod specific, pentru *C. glabrata*, CMI ale voriconazolului pentru tulpinile izolate rezistente la fluconazol sunt proporțional mai mari decât pentru izolatele sensibile la fluconazol. Din această cauză, trebuie făcute toate eforturile pentru identificarea *Candida* la nivel de specie. Dacă testarea susceptibilității antifungice este disponibilă, rezultatele CMI pot fi interpretate utilizând criteriul valorii prag a CMI, stabilit de către Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST).

#### Valorile prag EUCAST

Speciile de <i>Candida</i> și <i>Aspergillus</i>	Valoarea prag a Concentrației Minime Inhibitoare (CMI) (mg/l)	
	≤ S (Sensibilă)	> R (Rezistentă)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0.06	0.25
<i>Candida glabrata</i>	Date insuficiente (DI)	DI
<i>Candida krusei</i>	DI	DI
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0.125	0.25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125

<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	DI	DI
Valori prag pentru alte specii de <i>Candida</i> <sup>3</sup>	DI	DI
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	DI <sup>5</sup>	DI <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	DI <sup>5</sup>	DI <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	DI <sup>5</sup>	DI <sup>5</sup>
Valori prag pentru alte specii <sup>6</sup>	DI	DI

<sup>1</sup> Tulpinile care prezintă CMI mai mari decât valoarea prag de Sensibilitate /Intermediar (S/I) sunt rare sau nu au fost încă raportate. Testele de identificare și sensibilitate antifungică, în oricare dintre aceste cazuri, trebuie repetate, iar dacă rezultatul este confirmat, tulpina izolată se trimite la un laborator de referință. Până când nu există dovezi cu privire la răspunsul clinic pentru tulpinile izolate

confirmate cu CMI peste valoarea prag curentă de rezistență, acestea trebuie raportate ca rezistente. A fost obținut un răspuns clinic de 76% în infecții provocate de speciile enumerate mai jos, atunci

când valorile CMI au fost mai joase sau egale cu limita epidemiologică. Prin urmare, populațiile de

tip sălbatic de *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* și *C. tropicalis* sunt considerate sensibile.

<sup>2</sup> Valorile limită epidemiologice (ECOFF) pentru aceste specii sunt în general mai mari decât pentru *C. albicans*.

<sup>3</sup> Valorile prag pentru alte specii au fost stabilite în principal pe baza datelor de FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI ale speciilor specifice de *Candida*. Acestea sunt utilizate numai pentru microorganisme care nu au valori prag specifice.

<sup>4</sup> Zona de incertitudine tehnică (ATU) este 2. Raportați ca R cu următorul comentariu: „În unele situații clinice (unele forme de infecții neinvazive), voriconazolul poate fi utilizat cu condiția asigurării unei expuneri suficiente”.

<sup>5</sup> Valorile ECOFF pentru aceste specii sunt în general cu o diluție de două ori mai mare decât pentru *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Nu au fost stabilite valorile prag pentru alte specii.

### Experiența clinică

Succesul terapeutic este considerat în continuare ca răspuns complet sau parțial.

### Infecțiile cu *Aspergillus* – eficacitatea față de aspergiloză la pacienții cu prognostic nefavorabil

*In vitro*, voriconazolul are acțiune fungicidă față de *Aspergillus* spp. Eficacitatea și beneficiul privind supraviețuirea în cazul tratamentului cu voriconazol, comparativ cu terapia convențională cu amfotericină B, utilizate în tratamentul primar al aspergilozei acute invazive, au fost demonstrate într-un studiu deschis, randomizat, multicentric, care a inclus 277 pacienți imunocompromiși, tratați timp de 12 săptămâni. Voriconazolul a fost administrat pe cale intravenoasă, în doză de încărcare de 6 mg/kg, la interval de 12 ore în primele 24 de ore, urmat de o doză de întreținere de 4 mg/kg, administrată la interval de 12 ore,

timp de cel puțin 7 zile. Tratamentul a putut fi apoi schimbat cu forme farmaceutice cu administrare orală, în doză de 200 mg, la interval de 12 ore. Durata medie a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă a fost de 10 zile (limite cuprinse între 2 și 85 zile). După tratamentul cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă, durata medie a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale orală a fost de 76 de zile (limite cuprinse între 2 și 232 de zile).

Un răspuns global satisfăcător (rezoluție completă sau parțială a tuturor semnelor și simptomelor, anomaliiilor radiografice/bronhoscopice prezente inițial) a fost observat la 53% din pacienții tratați cu voriconazol, față de 31% dintre pacienții tratați cu o medicație de comparație. Rata de supraviețuire de 84 zile în cazul voriconazolului a fost semnificativ statistic mai mare față de comparator, iar în cazul timpului până la deces și timpului până la întreruperea tratamentului ca urmare a toxicității medicamentoase s-a înregistrat un beneficiu clinic și statistic semnificativ în cazul voriconazolului.

Acest studiu a confirmat rezultatele unui studiu prospectiv anterior, cu rezultate pozitive la subiecții cu risc crescut pentru un prognostic nefavorabil, inclusiv boala grefă contra gazdă și, în particular, infecțiile cerebrale (de regulă, asociate cu o mortalitate de aproape 100%).

Studiile au inclus aspergiloza cerebrală, sinusală, pulmonară și diseminată la pacienți cu transplant medular și de organe solide, afecțiuni hematologice maligne, cancer și SIDA.

#### Candidemia la pacienți fără neutropenie

Într-un studiu deschis, comparativ, a fost evaluată eficacitatea tratamentului cu voriconazol, comparativ cu o schemă terapeutică cu amfotericină B, urmată de administrarea de fluconazol în tratamentul primar al candidemiei. În studiu au fost incluși 370 pacienți fără neutropenie (cu vârsta peste 12 ani), cu candidemie confirmată, dintre care 248 tratați cu voriconazol. Nouă subiecți din grupul tratat cu voriconazol și cinci din grupul tratat cu amfotericină B, urmată de fluconazol au avut și infecții fungice confirmate la nivelul țesuturilor profunde. Pacienții cu insuficiență renală au fost excluși din studiu. Durata medie a tratamentului a fost de 15 zile, la ambele grupuri. În analiza primară, succesul răspunsului terapeutic, conform unui comitet de evaluare a datelor (CED), care nu a fost informat cu privire la medicamentele investigate, a fost definit ca rezoluția/ameliorarea tuturor semnelor și simptomelor clinice de infecție, cu eradicarea candidemiei și a infecției cu *Candida* din țesuturile profunde, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului. Cazurile neevaluate la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului au fost considerate eșecuri terapeutice. În această analiză, succesul răspunsului terapeutic a fost observat la 41% din pacienții ambelor grupuri.

În analiza secundară, care a folosit evaluarea comitetului amintit mai sus (CED), la diferite momente față de terminarea tratamentului cu voriconazol (la terminarea tratamentului (TT) sau la 2, 6 sau 12 săptămâni de la terminarea acestuia) și schema de tratament cuprinzând amfotericină B urmată de fluconazol au avut rate de succes al răspunsului terapeutic de 65% și, respectiv, 71%.

Evaluarea investigatorului privind succesul terapeutic la fiecare din aceste intervale de timp este prezentată în următorul tabel:

<b>Momentul</b>	<b>Voriconazol (N = 248)</b>	<b>Amfotericină B → fluconazol (N = 122)</b>
La terminarea tratamentului	178 (72%)	88 (72%)
La 2 săptămâni de la terminarea tratamentului	125 (50%)	62 (51%)
La 6 săptămâni de la terminarea tratamentului	104 (42%)	55 (45%)

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului	104 (42%)	51 (42%)
--	-----------	----------

### Infectii grave refractare cu *Candida*

Studiul a inclus 55 pacienți cu infecții grave refractare cu *Candida* (inclusiv candidemie, candidoză sistemică și alte forme invazive), la care tratamentele antifungice inițiale, în mod particular cu fluconazol, nu au dat rezultate. Succesul răspunsului terapeutic a fost constatat la 24 de pacienți (15 cu răspuns complet, 9 cu răspuns parțial). În cazul speciilor *Candida non-albicans* rezistente la fluconazol, rezultate pozitive au fost obținute pentru infecțiile cu *C. krusei* – 3/3 (răspuns complet) și *C. glabrata* – 6/8 (5 răspunsuri complete și 1 răspuns parțial). Datele de eficacitate clinică sunt susținute de un număr limitat de date privind sensibilitatea.

### Infectii cu *Scedosporium* și *Fusarium*

Voriconazolul este eficace față de următorii fungi patogeni rari:

*Scedosporium* spp.: s-au înregistrat răspunsuri pozitive la terapia cu voriconazol la 16 din 28 de pacienți infectați cu *S. apiospermum* (6 răspunsuri complete și 10 răspunsuri parțiale) și la 2 din 7 pacienți infectați cu *S. prolificans* (ambele răspunsuri parțiale). În plus, a fost înregistrat un răspuns pozitiv la 1 din 3 pacienți infectați cu mai multe microorganisme, inclusiv *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp.: 7 din 17 pacienți (3 răspunsuri complete, 4 răspunsuri parțiale) au fost tratați cu succes cu voriconazol. Din acești 7 pacienți, 3 au prezentat infecții oftalmice, 1 infecție sinusală și 3 infecții diseminate. Alți 4 pacienți cu fusarioză au avut infecții produse de mai multe microorganisme; 2 dintre aceștia au fost tratați cu succes.

Majoritatea pacienților tratați cu voriconazol pentru infecțiile rare menționate mai sus au prezentat intoleranță sau au avut infecții refractare la terapia antifungică anterioară.

### Profilaxia primară a infecțiilor fungice invazive – Eficacitate la pacienții cu TCSH fără IFI anterior dovedite sau probabile

Voriconazol a fost comparat cu itraconazol ca profilaxie primară într-un studiu deschis, comparativ, multicentric, efectuat la pacienții adulți și adolescenți cu transplant alogen de celule stem hematopoietice, fără IFI anterior dovedite sau probabile. Succesul tratamentului a fost definit prin capacitatea de a continua tratamentul profilactic cu medicamentul de studiu timp de 100 de zile după TCSH (fără întreruperi > 14 zile) și supraviețuirea fără IFI dovedite sau probabile timp de 180 de zile după TCSH. Grupul modificat cu intenție de tratament (MIDT) a inclus 465 pacienți cu TCSH alogen, 45% dintre pacienți având LMA. Dintre toți pacienții, la 58% s-au aplicat scheme terapeutice de condiționare mieloablative. Profilaxia cu medicamentul de studiu a fost inițiată imediat după TCSH: 224 pacienți au utilizat voriconazol și 241 pacienți au utilizat itraconazol. Durata medie a profilaxiei cu medicamentul de studiu a fost de 96 de zile pentru voriconazol și de 68 de zile pentru itraconazol în grupul MIDT.

Ratele de succes și alte criterii secundare de evaluare sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Criteriile finale ale studiului	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferențe în procente și intervalul de încredere (Î) 95%	Valoare p
Succes în ziua 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Succes în ziua 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**

Finalizarea a cel puțin 100 de zile de tratament profilactic cu medicamentul de studiu	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Supraviețuire până în ziua 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile până în ziua 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile până în ziua 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile în timpul administrării medicamentului de studiu	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

\*Criteriul final principal al studiului

\*\* Diferența în procente, ÎI 95% și valoarea p obținute după ajustare pentru randomizare

În tabelul de mai jos sunt prezentate frecvența IFI recurente până în ziua 180 și criteriul final principal al acestui studiu, reprezentat de succesul tratamentului în ziua 180, în cazul pacienților cu LMA, respectiv scheme terapeutice de condiționare mieloablative:

#### LMA

Criteriile finale ale studiului	Voriconazol (N=98)	Itraconazol (N=109)	Diferențe în procente și intervalul de încredere (ÎI) 95%
IFI recurente – ziua 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Succes în ziua 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

\* Criteriul final principal al studiului

\*\* Prin utilizarea unei marje de 5% se demonstrează non-inferioritatea

\*\*\*Diferența în procente, ÎI 95% obținut după ajustarea pentru randomizare

#### Scheme terapeutice de condiționare mieloablative

Criteriile finale ale studiului	Voriconazol (N=125)	Itraconazol (N=143)	Diferențe în procente și intervalul de încredere (ÎI) 95%
IFI recurente – ziua 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Succes în ziua 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

\* Criteriul final principal al studiului

\*\* Prin utilizarea unei marje de 5% se demonstrează non-inferioritatea

\*\*\* Diferența în procente, ÎI 95% obținut după ajustarea pentru randomizare

#### Profilaxia secundară a IFI – Eficacitate la pacienții cu TCSH cu IFI anterior dovedite sau probabile

Voriconazol a fost investigat ca profilaxie secundară într-un studiu deschis, necomparativ, multicentric, efectuat la pacienții adulți la care s-a efectuat transplant alogen de celule stem hematopoietice, cu IFI anterior dovedite sau probabile. Criteriul final principal al studiului a fost stabilirea frecvenței de apariție a IFI dovedite sau probabile în decursul primului an după TCSH. Grupul MIDT a inclus 40 de pacienți cu IFI anterioare, inclusiv 31 cu aspergiloză, 5 cu candidoză și 4 cu alte IFI. Durata medie a administrării



profilactice a medicamentului de studiu a fost de 95,5 zile în grupul MIDT.

IFI dovedite sau probabile au apărut la 7,5% (3/40) dintre pacienți în decursul primului an după TCSH, dintre care o candidemie, o scedosporioză (ambele recurențe ale unor IFI anterioare) și o zigomicoză. Rata de supraviețuire în ziua 180 a fost de 80,0% (32/40) și la 1 an de 70,0% (28/40).

#### Durata tratamentului

În cadrul studiilor clinice, 705 pacienți au fost tratați cu voriconazol pentru mai mult de 12 săptămâni, 164 pacienți utilizând voriconazol timp de peste 6 luni.

#### Copii și adolescenți

53 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani au fost tratați cu voriconazol în două studii clinice prospective, în regim deschis, necomparative, multicentrice. Un studiu a înrolat 31 pacienți cu aspergiloză invazivă (AI) posibilă, dovedită sau probabilă, dintre care 14 pacienți prezentau AI dovedită sau probabilă și au fost incluși în analizele de eficacitate ale IDTM. Al doilea studiu a înrolat 22 pacienți cu candidoză invazivă, incluzând candidemie (CIC) și candidoză esofagiană (CE), care au necesitat terapie primară sau de salvare, dintre care 17 au fost incluși în analizele de eficacitate IDTM. La pacienții cu AI, ratele generale de răspuns global la 6 săptămâni au fost de 64,3% (9/14), rata de răspuns global a fost de 40% (2/5) pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani și de 77,8% (7/9) pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani. La pacienții cu CIC, rata de răspuns global la finalul tratamentului a fost de 85,7% (6/7), iar la pacienții cu CE, rata de răspuns global la finalul tratamentului a fost de 70% (7/10). Rata generală de răspuns (pentru CIC și CE coroborate) a fost de 88,9% (8/9) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani, respectiv de 62,5% (5/8) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani.

#### Studii clinice privind influența asupra intervalului QTc

Un studiu clinic placebo-controlat, randomizat, cu administrare în doză unică, încrucișat, a fost efectuat prin administrarea orală a trei doze de voriconazol și ketoconazol la voluntari sănătoși pentru evaluarea efectului asupra intervalului QTc. Creșterile medii ale valorilor maxime ale QTc față de valoarea de bază, ajustate în funcție de placebo, după utilizarea dozelor de voriconazol de 800 mg, 1200 mg și 1600 mg, au fost de 5,1, 4,8 și 8,2 msec, respectiv 7 msec - corespunzător administrării dozei de ketoconazol de 800 mg. Niciun subiect din niciun grup nu a prezentat o creștere a QTc  $\geq 60$  msec față de valoarea de la momentul inițial. La niciunul dintre subiecți nu a fost înregistrat un interval peste valoarea prag potențial semnificativă clinic de 500 msec.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Caracteristici farmacocinetice generale

Farmacocinetica voriconazolului a fost studiată la subiecți sănătoși, categorii speciale de populație și la pacienți. În cursul administrării orale a dozelor de 200 mg sau 300 mg, de două ori pe zi, timp de 14 zile, la pacienți cu risc de aspergiloză (în special pacienți cu afecțiuni limfactice sau hematopoietice maligne), caracteristicile farmacocinetice observate în cazul absorbției rapide și constante, acumulării și farmacocineticii non-liniare au fost concordante în ceea ce privește viteza și amplitudinea cu cele observate la subiecții sănătoși.

Farmacocinetica voriconazolului este non – liniară, din cauza saturării metabolizării sale. Creșteri ale expunerii mai mult decât proporționale au fost observate odată cu creșterea dozei. Se estimează că, în medie, creșterea dozei administrate oral de la 200 mg de două ori pe zi, la 300 mg de două ori pe zi, duce la creșterea

expunerii (ASC $\tau$ ) de 2,5 ori. Doza de întreținere de 200 mg administrată pe cale orală (sau 100 mg la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg) determină o expunere la voriconazol comparabilă cu cea determinată de administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de 3 mg/kg. O doză de întreținere de 300 mg administrată pe cale orală (sau 150 mg la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg)

determină o expunere la voriconazol comparabilă cu cea determinată de administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de 4 mg/kg. La dozele de încărcare recomandate, administrate intravenos sau oral, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru sunt atinse în primele 24 de ore de la administrare. În lipsa administrării dozei de încărcare, după administrarea de doze repetate de două ori pe zi, se produce acumulare, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru ale voriconazolului fiind atinse până în ziua a 6-a la majoritatea subiecților.

#### Absorbție

Voriconazolul este absorbit rapid și aproape complet ca urmare a administrării orale, concentrațiile plasmatică maxime ( $C_{max}$ ) fiind atinse la 1-2 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a voriconazolului după administrarea orală este estimată la 96%. În cazul administrării de doze repetate de voriconazol în timpul meselor bogate în lipide,  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  se reduc cu 34%, respectiv cu 24%. Absorbția voriconazolului nu este influențată de modificarea pH-ului gastric.

#### Distribuție

Volumul de distribuție al voriconazolului după atingerea stării de echilibru este estimat la 4,6 l/kg, sugerând distribuția largă în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatică este estimată la 58%. Probele de lichid cefalorahidian de la 8 pacienți dintr-un program de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*tratament de ultimă intenție*) au arătat concentrații detectabile de voriconazol la toți acești pacienți.

#### Metabolizare

Studiile *in vitro* au demonstrat că voriconazolul este metabolizat de izoenzimele CYP2C19, CYP2C9 și CYP3A4 ale citocromului hepatic P450.

Variabilitatea interindividuală a farmacocineticii voriconazolului este mare.

Studiile *in vivo* au demonstrat că CYP2C19 este implicat în mod semnificativ în metabolizarea voriconazolului. Această enzimă prezintă un polimorfism genetic. De exemplu, se presupune că 15-20% din populația asiatică sunt metabolizatori lenți. În cazul rasei cauziene și negre această prevalență este de 3-5%. Studiile efectuate la persoane sănătoase aparținând rasei cauziene și japoneze au arătat că indivizii metabolizatori lenți prezintă în medie o expunere ( $ASC_{\tau}$ ) la voriconazol de 4 ori mai mare decât în cazul homozigoților metabolizatori rapizi. Heterozigoții metabolizatori rapizi au, în general, o expunere ( $ASC_{\tau}$ ) la voriconazol de 2 ori mai mare, comparativ cu homozigoții metabolizatori rapizi.

Metabolitul principal al voriconazolului este N-oxidul, care reprezintă 72% din metaboliții plasmatici radiomarcați. Acest metabolit are o acțiune antifungică minimă și nu contribuie la eficacitatea totală a voriconazolului.

#### Eliminare

Voriconazolul este eliminat prin metabolizare hepatică, mai puțin de 2% din doza administrată fiind eliminată sub formă nemodificată pe cale urinară.

După administrarea de voriconazol marcat radioactiv, aproximativ 80% din radioactivitate se regăsește în urină după administrarea intravenoasă de doze repetate și, după administrarea orală de doze repetate, aproximativ 83% din radioactivitate se regăsește în urină. Majoritatea radioactivității totale (> 94%) este eliminată în primele 96 de ore de la administrarea orală sau intravenoasă.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al voriconazolului depinde de doză și este de aproximativ 6 ore pentru doza de 200 mg (administrată oral). Din cauza farmacocineticii non-liniare, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este util în aprecierea acumulării sau a eliminării voriconazolului.

#### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

### *Sex*

Într-un studiu cu administrare orală de doze repetate,  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  la femei tinere sănătoase au fost cu 83%, respectiv cu 113% mai mari decât în cazul bărbaților tineri sănătoși (18-45 ani). În același studiu, nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  între bărbații vârstnici sănătoși și femeile vârstnice sănătoase ( $\geq 65$  ani).

Programul clinic nu prevede nicio ajustare a dozei în funcție de sex. Profilul de siguranță și concentrațiile plasmatice la femei și bărbați au fost similare. De aceea, nu se recomandă nicio ajustare a dozei în funcție de sex.

### *Vârstnici*

Într-un studiu cu administrare orală de doze repetate  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  la bărbații vârstnici sănătoși ( $\geq 65$  ani) au fost cu 61%, respectiv cu 86% mai mari decât la bărbații tineri sănătoși (18-45 ani). Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  între femeile vârstnice sănătoase ( $\geq 65$  ani) și femeile tinere sănătoase (18-45 ani).

În studiile terapeutice nu a fost efectuată nicio ajustare a dozelor în funcție de vârstă. A fost observată o corelație între concentrațiile plasmatice și vârstă. Profilul de siguranță al voriconazolului la pacienții tineri și la cei vârstnici fiind similar, nu este necesară nicio ajustare a dozelor la vârstnici (vezi pct. 4.2).

### *Copii și adolescenți*

Dozele recomandate la copii și adolescenți au fost stabilite pe baza datelor obținute din analiza farmacocineticii populaționale, la 112 copii imunocompromiși, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani și la 26 adolescenți imunocompromiși, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 17 ani. Dozele repetate de 3, 4, 6, 7 și 8 mg/kg administrate intravenos de două ori pe zi, precum și dozele repetate de 4 mg/kg, 6 mg/kg și 200 mg administrate oral de două ori pe zi (utilizând pulbere pentru suspensie orală) au fost evaluate în cadrul a 3 studii farmacocinetice la copii și adolescenți. Dozele de încărcare de 6 mg/kg administrate intravenos de două ori pe zi, în prima zi, urmate de doze de 4 mg/kg administrate intravenos de două ori pe zi și de doze de 300 mg administrate oral de două ori pe zi sub formă de comprimate au fost evaluate în cadrul unui studiu farmacocinetic la adolescenți. A fost observată o variabilitate interindividuală mai mare la copii și adolescenți, comparativ cu adulții.

Din compararea datelor de farmacocinetică la copii și adolescenți cu cele de la adulți a rezultat că expunerea totală ( $ASC_{\tau}$ ) anticipată la copii și adolescenți ca urmare a administrării intravenoase a unei doze de încărcare de 9 mg/kg a fost comparabilă cu cea obținută la adulți după administrarea intravenoasă a unei doze de încărcare de 6 mg/kg. Expunerile totale anticipate la copii și adolescenți ca urmare a administrării intravenoase a dozelor de încărcare de 4 și 8 mg/kg de două ori pe zi au fost comparabile cu cele obținute la adulți după administrarea intravenoasă a dozelor de 3mg/kg, respectiv 4 mg/kg de două ori pe zi. Expunerea totală anticipată la copii și adolescenți ca urmare a administrării orale a dozei de întreținere de 9 mg/kg (maximum 350 mg) de două ori pe zi a fost comparabilă cu cea obținută la adulți după administrarea orală a dozei de 200 mg, de două ori pe zi. Administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg va determina o expunere la voriconazol de aproximativ 2 ori mai mare decât în cazul administrării orale a unei doze de 9 mg/kg.

Valoarea mai mare a dozei de întreținere administrată intravenos la copii și adolescenți, față de cea utilizată la adulți, reflectă capacitatea de eliminare mai mare observată la copii și adolescenți, determinată de raportul mai mare dintre masa ficatului și masa corporală. Totuși, biodisponibilitatea orală poate fi limitată la copiii cu malabsorbție și greutate corporală mult mai mică decât cea corespunzătoare vârstei. În acest caz, se recomandă administrarea intravenoasă a voriconazolului.

Expunerile la voriconazol la majoritatea adolescenților au fost comparabile cu cele de la adulți, în cazul administrării aceluiași doze. Totuși au fost observate expuneri mai mici la voriconazol în cazul unor

adolescenți cu vârstă mică, cu greutate corporală mică, în comparație cu adulții. Probabil că în cazul acestor subiecți, metabolizarea voriconazolului este mai apropiată de a copiilor decât de a adulților. Din analiza datelor de farmacocinetică în cadrul populației, reiese că la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani, cu greutate corporală mai mică de 50 kg, trebuie administrate dozele recomandate la copii (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență renală*

Într-un studiu cu administrare orală a unei doze unice (200 mg) la subiecți cu funcție renală normală și cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 41-60 ml/min) până la severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min), farmacocinetica voriconazolului nu a fost influențată semnificativ de insuficiența renală. Legarea voriconazolului de proteinele plasmatice a fost similară la pacienți cu diferite grade de insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

După administrarea orală a unei doze unice (200 mg), ASC a fost cu 233% mai mare la subiecții cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și B), față de subiecții cu funcție hepatică normală. Legarea voriconazolului de proteinele plasmatice nu a fost influențată de gradul insuficienței hepatice.

Într-un studiu cu administrarea orală de doze repetate, ASC<sub>r</sub> a fost similară la subiecții cu ciroză hepatică moderată (Child-Pugh B) tratați cu doze de întreținere de 100 mg de două ori pe zi și la cei cu funcție hepatică normală tratați cu doze de 200 mg de două ori pe zi. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind pacienții cu ciroză hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile de toxicitate cu doze repetate de voriconazol demonstrează că organul țintă este ficatul. Hepatotoxicitatea se produce la expuneri plasmatice similare celor obținute la dozele terapeutice la om, la fel ca la alte medicamente antifungice. La șobolan, șoarece și câine, voriconazolul induce și modificări minime la nivelul glandelor corticosuprenale. Studiile convenționale de siguranță farmacologică, genotoxicitate sau potențial carcinogen nu relevă un risc special pentru om.

În cadrul studiilor privind evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere, voriconazolul a demonstrat teratogenitate la șobolan și embriotoxicitate la iepure, la o expunere sistemică similară celei obținute la om la doze terapeutice. În studiile de dezvoltare pre- și postnatală efectuate la șobolan, la expuneri mai mici decât cele obținute la om după dozele terapeutice, voriconazolul a prelungit durata gestației și travaliul și a indus distocie, cu mortalitate maternă consecutivă și reducere a ratei de supraviețuire perinatală a puilor. Efectele asupra parturii sunt mediate probabil de mecanisme specifice speciilor, implicând diminuarea concentrației plasmatice de estradiol, fiind concordante cu cele observate în cazul altor medicamente antifungice de tip azol. Administrarea voriconazolului nu a indus modificări ale fertilității la șobolanii masculi și femele, la expuneri similare cu cele obținute la om la doze terapeutice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb pregelatinizat

Croscarmeloză sodică

Povidonă K 30

Stearat de magneziu

## Film

Opadry II white-31K58875, constituit din:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Triacetină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din PVC/Aluminiu cu 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament sau material rezidual neutilizat trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Str., Limassol 3011,

Cipru

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10588/2018/01-09

10589/2018/01-09

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2017

Reînnoirea autorizației: Februarie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2023