

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voriconazol Fresenius Kabi 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține voriconazol 200 mg.

După reconstituire, fiecare ml conține voriconazol 10 mg. După reconstituire, este necesară diluare suplimentară, înainte de administrare.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu până la 69 mg, sub formă de hidroxid de sodiu, pentru ajustarea pH-ului. Fiecare flacon conține ciclodextrină 2660 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

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

- Tratamentul aspergilozei invazive.
- Tratamentul candidemiei la pacienți fără neutropenie.
- Tratamentul candidozelor grave, invazive, rezistente la fluconazol (inclusiv al celor cauzate de *C. krusei*).
- Tratamentul infecțiilor fungice grave cauzate de *Scedosporium* spp. și *Fusarium* spp.

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

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 dezechilibrele electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipomagneziemia și hipocalcemia, trebuie monitorizate și dacă este necesar, corectate (vezi pct. 4.4).

Se recomandă ca Voriconazol Fresenius Kabi să se administreze cu o viteză maximă de 3 mg/kg și oră, în decurs de 1 până la 3 ore.

Voriconazol este disponibil și sub formă de comprimate filmate de 50 mg și 200 mg și pulbere pentru suspensie orală 40 mg/ml.

### Tratament

#### *Adulți*

Tratamentul trebuie inițiat cu doza de încărcare specifică administrării intravenoase de Voriconazol Fresenius Kabi sau orale de voriconazol, necesară atingerii în prima zi a unor concentrații plasmatice foarte apropiate de concentrația plasmatică 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 din punct de vedere clinic.

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

	Intravenos	Oral	
		Pacienți cu greutatea corporală mai mare sau egală cu 40 kg*	Pacienți cu greutatea corporală mai mică de 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 pacientului. Expunerea pe termen lung la voriconazol, peste 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 5.1). Datele clinice privind siguranța tratamentului de lungă durată cu medicamente administrate intravenos care conțin hidroxipropilbetadex sunt limitate (vezi pct. 5.2).

#### *Ajustarea dozei (adulți)*

Dacă pacientul nu tolerează tratamentul intravenos cu doza de 4 mg/kg de două ori pe zi, doza se reduce la 3 mg/kg de două ori pe zi.

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, consultați secțiunile de mai jos.

#### *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 <50 kg)*

Voriconazolul trebuie administrat în doze similare celor pentru copii, deoarece acești adolescenți cu vârstă mică pot metaboliza voriconazolul într-un mod mai degrabă similar copiilor, decât adulților.

Dozele recomandate sunt următoarele:

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

<b>primele 24 de ore)</b>	<b>maximă de 350 mg de două ori pe zi)</b>
---------------------------	--

Notă: Pe baza unei analize farmacocinetice 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.

*Toți ceilalți adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani și  $\geq 50$  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 <50 kg])*

Dacă răspunsul la tratament este inadecvat, doza intravenoasă poate fi crescută cu câte 1 mg/kg. Dacă tratamentul nu este tolerat de pacient, doza intravenoasă trebuie redusă cu câte 1 mg/kg.

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 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. Consultați tabelele cu doze de mai sus.

#### Durata profilaxiei

Siguranța și eficacitatea utilizării voriconazol mai mult de 180 de zile nu a fost studiată adecvat în studiile clinice.

Administrarea profilactică de voriconazol mai mult de 180 de zile (6 luni) necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 5.1). Datele clinice privind siguranța tratamentului de lungă durată cu medicamente administrate intravenos care conțin hidroxipropilbetadex sunt limitate (vezi pct. 5.2).

#### 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

Rifabutinul sau fenitoina pot fi administrate concomitent cu voriconazol, dacă doza de voriconazol în cadrul tratamentului de întreținere este crescută la 5 mg/kg, administrată intravenos de două ori pe zi, vezi pct. 4.4 și 4.5.

Efavirenz poate fi administrat concomitent cu voriconazol, dacă doza de voriconazol în cadrul tratamentului de întreținere este crescută la 400 mg la interval de 12 ore iar 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).

#### Insuficiență renală

La pacienții cu disfuncție renală moderată sau severă (clearance al creatininei <50 ml/min), vehiculul utilizat pentru administrarea intravenoasă, hidroxipropilbetadex, se acumulează în organism. La acești pacienți trebuie administrat voriconazol pe cale orală, cu excepția situației în care raportul dintre risc și beneficiul terapeutic justifică administrarea intravenoasă a voriconazolului. În acest caz, concentrațiile plasmatiche de creatinină trebuie atent monitorizate și, dacă acestea cresc, trebuie avută în vedere schimbarea la tratamentul cu voriconazol cu administrare pe cale orală (vezi pct. 5.2). Utilizarea la pacienții care nu efectuează ședințe de hemodializă nu este recomandată.

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

Vehiculul utilizat pentru administrarea intravenoasă, hidroxipropilbetadex, este hemodializabil, cu un clearance de  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### 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 standard de întreținere (vezi pct. 5.2).

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

Există date limitate referitoare la siguranța administrării voriconazolului la pacienții cu valori modificate ale testelor funcționale hepatice (aspartat aminotransferază [AST], alanin aminotransferază [ALT], fosfatază alcalină [FA] sau bilirubină totală >5 ori limita superioară a valorilor normale).

Administrarea voriconazolului a fost asociată cu creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice și semne clinice de afectare hepatică, cum ar fi icterul, și trebuie efectuată la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai 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 voriconazolului 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.

Datele clinice privind siguranța administrării intravenoase a medicamentelor care conțin hidroxipropilbetadex la copii și adolescenți sunt limitate.

#### Mod de administrare

Voriconazol Fresenius Kabi trebuie reconstituit și diluat (vezi pct. 6.6) înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă. Nu se administrează *in bolus*.

### **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 sau chinidină, deoarece creșterea concentrațiilor plasmatiche ale acestor medicamente poate duce la prelungirea intervalului QTc și, rareori, la torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5).

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

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

Administrarea concomitentă cu alcaloizi din ergot (ergotamină, dihidroergotamină), care sunt substraturi ale CYP3A4, deoarece creșterea concentrației plasmaticice 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 cu sunătoare (vezi pct. 4.5).

#### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Hipersensibilitate

Voriconazol Fresenius Kabi trebuie prescris cu prudență la pacienții cu hipersensibilitate la alți derivați azolici (vezi pct. 4.8).

##### Durata tratamentului

Durata tratamentului cu forma farmaceutică cu administrare intravenoasă nu trebuie să depășească 6 luni (vezi pct. 5.3).

##### 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 administrarea concomitentă de medicamente cu risc potențial. Voriconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu factori de risc pentru apariția aritmiilor, cum sunt:

- Prolungire a intervalului QTc de natură congenitală sau dobândită;
- Cardiomiopatie, în special în prezența insuficienței cardiace;
- Bradicardie sinusală;
- Prezență a aritmiilor simptomatice;
- Administrare concomitentă de medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc. Înaintea inițierii 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 în cazul administrării 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).

##### Reacții legate de perfuzie

În cursul tratamentului cu forma farmaceutică cu administrare intravenoasă de voriconazol, au fost observate reacții legate de perfuzie, îndeosebi eritem facial și greață. În funcție de severitatea acestor simptome, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

##### Toxicitate hepatică

În studiile clinice au fost raportate cazuri de reacții hepatice grave în cursul tratamentului cu

voriconazol (inclusiv hepatită manifestă clinic, coleastă și insuficiență hepatică fulminantă, inclusiv letală). Reacțiile hepatice au fost semnalate în primul rând la pacienții cu afecțiuni grave preexistente (mai ales afecțiuni hematologice maligne). La unii pacienți, care aparent nu prezentau 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 Voriconazol Fresenius Kabi trebuie monitorizați cu atenție pentru toxicitate hepatică. Monitorizarea clinică trebuie să includă evaluarea analizelor de laborator pentru funcția hepatică (în special AST și ALT) la începutul tratamentului cu Voriconazol Fresenius Kabi 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 funcționale hepatice.

Dacă valorile testelor funcționale hepatice cresc marcat, tratamentul cu Voriconazol Fresenius Kabi 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, cât și la adulți.

#### Reacții adverse dermatologice grave

- Fototoxicitate  
În plus, Voriconazol Fresenius Kabi a fost asociat cu fototoxicitate, inclusiv reacții precum 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 Fresenius Kabi și să utilizeze măsuri de protecție, precum haine și produse cu factor de protecție solară ridicat (FPS).
- Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS)  
Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS) a fost raportat la pacienți, unii dintre aceștia prezentând reacții de fototoxicitate în antecedente. Dacă apar reacții de fototoxicitate, trebuie avut în vedere un consult multidisciplinar, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Voriconazol Fresenius Kabi și administrarea altor medicamente antifungice, iar pacientul trebuie îndrumat către un medic dermatolog. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu Voriconazol Fresenius Kabi este continuat, trebuie efectuată o evaluare dermatologică sistematică și regulată pentru a permite detectarea și tratamentul precoce al leziunilor premaligne. Tratamentul cu Voriconazol Fresenius Kabi trebuie întrerupt dacă sunt identificate leziuni cutanate premaligne sau carcinom cu celule scuamoase (vezi în secțiunea „Tratamentul de lungă durată”, de mai jos).
- Reacții cutanate exfoliative  
La utilizarea voriconazolului au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza 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 o erupție cutanată tranzitorie, trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă leziunile se agravează, tratamentul cu Voriconazol Fresenius Kabi trebuie întrerupt.

#### 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 Fresenius Kabi (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS) a fost raportat în cazul tratamentului pe termen lung cu Voriconazol Fresenius Kabi.

Periostita neinfecțioasă cu concentrații crescute de fluor și fosfatază alcalină a fost raportată la

pacienții cu transplant. Dacă un pacient dezvoltă durere osoasă și semne radiologice sugestive de periostită, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Voriconazol Fresenius Kabi 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 copiii, cu factori de risc pentru pancreatita acută (de exemplu, chimioterapie recentă, transplant de celule stem hematopoietice [TCSH]) trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Voriconazol Fresenius Kabi. 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. La copii și adolescenți s-a observat o incidență mai mare a creșterilor concentrației enzimelor hepatice (vezi pct. 4.8). Funcția hepatică trebuie monitorizată atât la copii, 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 de vedere 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 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).

#### Rifabutină (inductor puternic al CYP450)

Se recomandă monitorizarea atentă a hemoleucogramei, precum și a reacțiilor adverse la rifabutină (de

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

#### Everolimus (substrat al 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 a 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 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 oxycodonă 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  $ASC_T$  a 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).

#### Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu până la 69 mg pe flacon, echivalent cu 3,45% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

#### Ciclodextrine

Acest medicament conține ciclodextrină 2660 mg per fiecare flacon.

La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă poate apărea acumularea de ciclodextrine (vezi pct. 4.2 și 5.2).

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

Voriconazol 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.

Dacă nu a fost specificat altfel, interacțiunile medicamentoase au fost studiate după atingerea stării de echilibru la subiecți adulți sănătoși, de sex masculin, cărora li s-au administrat oral doze repetate de voriconazol 200 mg de două ori pe zi (BID). 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 despre care se știe că 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, pimozidă) (vezi mai jos și pct. 4.3).

#### Tabel privind interacțiunile

În tabelul de mai jos sunt prezentate interacțiunile dintre voriconazol și alte medicamente (administrare o dată pe zi – notată “QD”, administrare de două ori pe zi - notată “BID”, administrare de trei ori pe zi - notată “TID” și administrare 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%. Asterixul (\*) indică interacțiune reciprocă.  $ASC_{\tau}$ ,  $ASC_t$  și  $ASC_{0-\infty}$  reprezintă aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp corespunzătoare intervalului de doze, de la momentul 0 până la momentul la care determinarea este detectabilă, respectiv de la momentul 0 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>[Mecanism de interacțiune]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
Astemizol, cisapridă, pimozidă, chinidină și terfenadină <i>[substraturi ale 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)

<b>Medicament</b> <i>[Mecanism de interacțiune]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
<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, trebuie reinstiuit dozajul 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, voriconazolul poate determina creșterea concentrației plasmatice a alcaloizilor din ergot, putând duce la ergotism.</p>	<p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>
<p>Rifabutină <i>[inductor potent al CYP450]</i></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% 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. Doza de întreținere a voriconazolului poate fi crescută la 5 mg/kg BID, administrată intravenos 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). În cazul administrării concomitente de rifabutină și voriconazol, se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei complete și a reacțiilor adverse la rifabutină (de exemplu, uveita).</p>
<p>Rifampicină (600 mg QD) <i>[inductor potent al CYP450]</i></p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 93% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 96%</p>	<p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>

<b>Medicament</b> <i>[Mecanism de interacțiune]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
<p>Ritonavir (inhibitor de protează) <i>[inductor potent al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4]</i></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 (400 mg și mai mare 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 <i>[inductor al CYP450; inductor al glicoproteinei P]</i> 300 mg TID (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg doză unică)</p>	<p>Într-un studiu publicat independent, pentru voriconazol <math>ASC_{0-\infty}</math> ↓ 59%</p>	<p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>
<p>Everolimus <i>[substrat al CYP3A4, substrat al glicoproteinei P]</i></p>	<p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatice ale everolimusului.</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și everolimus nu este recomandată deoarece este de așteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatice ale everolimusului (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Fluconazol (200 mg QD) <i>[inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4]</i></p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 57% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 79% Fluconazol <math>C_{max}</math> ND Fluconazol <math>ASC_{\tau}</math> ND</p>	<p>Nu s-a stabilit dacă prin reducerea dozei și/sau a frecvenței administrării voriconazolului și fluconazolului se elimină acest efect. Monitorizarea evenimentelor adverse asociate voriconazolului este recomandată dacă voriconazolul este administrat consecutiv fluconazolului.</p>

<b>Medicament</b> <i>[Mecanism de interacțiune]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
<p>Fenitoină <i>[substrat al CYP2C9 și inductor potent al CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazol C<sub>max</sub> ↓ 49% Voriconazol ASC<sub>τ</sub> ↓ 69%</p> <p>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%</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și fenitoină trebuie evitată, cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de fenitoină.</p> <p>Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazolul atunci când doza de întreținere de voriconazol este crescută la 5 mg/kg BID, administrată intravenos sau de la 200 mg la 400 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>Anticoagulante</p> <p>Warfarină (30 mg doză unică, administrată concomitent cu 300 mg BID voriconazol) <i>[substrat al CYP2C9]</i></p> <p>Alte anticoagulante cumarinice orale (de exemplu fenprocumonă, acenocoumarol) <i>[substraturi ale CYP2C9 și CYP3A4]</i></p>	<p>Creșterea maximă a timpului de protrombină a fost de aproximativ 2 ori.</p> <p>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.</p>	<p>Se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a altor teste de coagulare corespunzătoare, iar dozele de anticoagulante trebuie ajustate în consecință.</p>
<p>Benzodiazepine (e.g., midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[substraturi ale CYP3A4]</i></p>	<p>Deși nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale benzodiazepinelor metabolizate de CYP3A4 și prelungirea efectului sedativ.</p>	<p>Trebuie luată în considerare scăderea dozelor de benzodiazepine.</p>

<b>Medicament</b> <i>[Mecanism de interacțiune]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
<p>Imunosupresoare <i>[substraturi ale CYP3A4]</i></p> <p>Sirolimus (2 mg doză unică)</p> <p>Ciclosporină (la pacienții cu transplant renal, în fază stabilă, care urmează tratament de lungă durată cu ciclosporină)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg 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>Ciclosporină <math>C_{max}</math> ↑ 13% Ciclosporină <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 70%</p> <p>Tacrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117% Tacrolimus <math>AUC_t</math> ↑ 221%</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și sirolimus este <b>contraindicată</b> (vezi pct. 4.3).</p> <p>La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienți care urmează deja 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.</p> <p>Când se întrerupe tratamentul cu voriconazol, concentrațiile plasmatice de ciclosporină trebuie atent monitorizate și, dacă este necesar, dozele trebuie crescute.</p> <p>La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienții care urmează deja 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, dacă este necesar, dozele trebuie crescute.</u></p>

<b>Medicament</b> <i>[Mecanism de interacțiune]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
Opioizi cu durată lungă de acțiune <i>[substraturi ale CYP3A4]</i>  Oxicodonă (10 mg doză unică)	Într-un studiu publicat independent, Oxicodonă $C_{max}$ ↑ 1,7 ori Oxicodonă $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 ori	Trebuie avută în vedere 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.
Metadonă (32-100 mg QD) <i>[substrat al CYP3A4]</i>	R-metadonă (activ) $C_{max}$ ↑ 31% R-metadonă (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>  Ibuprofen (400 mg doză unică)  Diclofenac (50 mg doză unică)	S-Ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-Ibuprofen $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100%  Diclofenac $C_{max}$ ↑ 114% Diclofenac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Este recomandată monitorizarea frecventă a evenimentelor adverse și a toxicității legate de AINS. Ajustarea dozelor de AINS poate fi necesară.
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%  Metabolizarea altor inhibitori ai pompei de protoni, care sunt și substraturi ale CYP2C19, poate fi, de asemenea, inhibată de voriconazol și poate duce la creșterea concentrației plasmatice a acestor medicamente.	Nu se recomandă ajustarea dozelor de voriconazol.  La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienții care urmează deja 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.

<b>Medicament</b> <i>[Mecanism de interacțiune]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
<p>Opioizi cu durată scurtă de acțiune <i>[substraturi ale CYP3A4]</i></p> <p>Alfentanil (20 µg/kg doză unică, administrat concomitent cu naloxonă)</p> <p>Fentanil (5 µg/kg doză unică)</p>	<p>Într-un studiu publicat independent, Alfentanil ASC<sub>0-∞</sub> ↑ 6 ori</p> <p>Într-un studiu publicat independent, Fentanil ASC<sub>0-∞</sub> ↑ 1,34 ori</p>	<p>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). Se recomandă monitorizarea suplimentară și frecvența a pacienților pentru deprimarea respiratorie și alte reacții adverse asociate opioizilor.</p>
<p>Statine (de exemplu, lovastatină) <i>[substraturi ale CYP3A4]</i></p>	<p>Deși nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatică a statinelor metabolizate de CYP3A4 și să provoace rhabdmioliză.</p>	<p>Trebuie avută în vedere scăderea dozelor de statine.</p>
<p>Sulfonilureice (de exemplu, tolbutamidă, glipizidă, gliburidă) <i>[substraturi ale CYP2C9]</i></p>	<p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatică a sulfonilureicelor și să provoace hipoglicemie.</p>	<p>Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Trebuie avută în vedere scăderea dozelor de sulfonilureice.</p>
<p>Alcaloizi din vinca (de exemplu, vincristină și vinblastină) <i>[substraturi CYP3A4]</i></p>	<p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatică ale alcaloizilor din vinca și apariția de neurotoxicitate.</p>	<p>Trebuie avută în vedere scăderea dozelor de alcaloizi din vinca.</p>
<p>Alți inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, saquinavir, amprenavir și nelfinavir)* <i>[substraturi și inhibitori ai CYP3A4]</i></p>	<p>Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> arată faptul că voriconazolul poate inhiba metabolizarea inhibitorilor proteazei HIV și că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată, de asemenea, de inhibitorii proteazei HIV.</p>	<p>Poate fi necesară monitorizarea atentă pentru a detecta apariția oricărui fenomen de toxicitate medicamentoasă și/sau pierderea eficacității, și ajustarea dozelor.</p>
<p>Alți inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT) (de exemplu, delavirdină, nevirapină)* <i>[substraturi ale CYP3A4, inhibitori sau inductori ai CYP450]</i></p>	<p>Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> arată faptul 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.</p>	<p>Poate fi necesară monitorizarea atentă pentru a detecta apariția oricărui fenomen de toxicitate medicamentoasă și/sau pierderea eficacității, și ajustarea dozelor.</p>

<b>Medicament</b> <i>[Mecanism de interacțiune]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
Cimetidină (400 mg BID) <i>[inhibitor nespecific al CYP450, care crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 18% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↑ 23%	Nu este necesară ajustarea dozelor
Digoxină (0,25 mg QD) <i>[substrat pentru glicoproteina P]</i>	Digoxină $C_{max}$ ↔ Digoxină $ASC_{\tau}$ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibitor și substrat al CYP3A4]</i>	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>	Voriconazol $C_{max}$ și $ASC_{\tau}$ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor
Azitromicină (500 mg QD)	Voriconazol $C_{max}$ și $ASC_{\tau}$ ↔  Nu se cunoaște efectul voriconazolului asupra eritromicinei sau azitromicinei.	
Acid micofenolic (1 g doză unică) <i>[substrat al UDP-glucuronil transferazei]</i>	Acid micofenolic $C_{max}$ ↔ Acid micofenolic $ASC_t$ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor
Prednisolon (60 mg doză unică) <i>[substrat al CYP3A4]</i>	Prednisolon $C_{max}$ ↑ 11% Prednisolon $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nu este necesară ajustarea dozelor
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

##### Sarcina

Nu există date adecvate disponibile privind administrarea de voriconazol la gravide. Studiile la animale au demonstrat fenomene de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru om.

Voriconazol Fresenius Kabi nu trebuie administrat în timpul 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 întotdeauna să utilizeze mijloace eficiente de contracepție în timpul tratamentului.

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

În cadrul unui studiu efectuat la animale, nu s-a demonstrat afectarea 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 ar fi 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 1603 pacienți adulți înrolați în studii terapeutice) și încă 270 de adulți înrolați în studii de profilaxie. Aceștia reprezintă o populație heterogenă de pacienți cu afecțiuni hematologice maligne, infecții cu HIV asociate cu candidoze esofagiene și infecții fungice refractare, pacienți non-neutropenici 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, modificarea valorilor analizelor de laborator pentru funcția hepatică, insuficiență respiratorie și dureri abdominale.

Intensitatea reacțiilor adverse a fost, în general, ușoară până la moderată. Nu au fost înregistrate diferențe semnificative clinic în funcție de vârstă, rasă sau sex.

##### Lista sub formă de tabel 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 de 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:

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Frecvente <math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Mai puțin frecvente <math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Rare <math>\geq 1/10000</math> și <math>&lt; 1/1000</math></b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Infecții și infestări		sinuzită	colită pseudomembranoasă		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)					carcinom cu celule scuamoase*
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	reație anafilactoidă	
Tulburări endocrine			insuficiență corticosuprarenaliană, hipotiroidie	hipertiroidie	
Tulburări metabolice și de nutriție	edem periferic	hipoglicemie, hipokaliemia, 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 vizuale <sup>6</sup>	hemoragie retiniană	afectarea 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, prelungirea 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 gastro-intestinale	diaree, vărsături, durere abdominală, greață	cheilită, dispepsie, constipație, gingivită	peritonită, pancreatită, edem lingual, duodenită, gastroenterită, glosită		
Tulburări hepatobiliare	anormalități ale valorilor testelor funcționale hepatice	icter, icter colestatic, hepatită <sup>10</sup>	insuficiență hepatică, hepatomegalie, colecistită, colelitiază		
Afecțiuni cutanate și ale	erupție cutanată	dermatită exfoliativă,	sindrom Stevens-Johnson <sup>8</sup> ,	necroliză epidermică	lupus eritematos

țesutului subcutanat	tranzitorie	alopecie, erupții maculo-papulare, prurit, eritem	fototoxicitate, purpură, urticarie, dermatită alergică, erupții papulare, erupții maculare, eczemă	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	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 selecționate

#### *Tulburări de vedere*

În cadrul studiilor clinice, tulburările de vedere (incluzând vedere încețoșată, fotofobie, cloropsie, cromatopsie, daltonism, cianopsie, tulburare oculară, vedere cu halouri, nictalopie, oscilopsie, fotopsie, scotom scintilant, reducerea acuității vizuale, strălucire vizuală, defect de câmp vizual, flocoane în corpul vitros și xantopsie) asociate cu voriconazol au fost foarte frecvente. Aceste tulburări de vedere au fost tranzitorii și complet reversibile, majoritatea cu remisiune spontană în 60 de minute, pe termen lung nefiind observate modificări de vedere 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 persistente. Tulburările de vedere pot fi asociate cu concentrații plasmatiche și/sau doze mai mari.

Cu toate că mecanismul de acțiune nu este cunoscut, se presupune că acțiunea este 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 evenimente adverse oculare prelungite (vezi pct. 4.4).

#### *Reacții dermatologice*

În cadrul studiilor clinice, reacțiile dermatologice la pacienții tratați cu voriconazol au fost foarte frecvente, dar pacienții respectivi aveau afecțiuni preexistente grave și utilizau concomitent multe medicamente. Majoritatea erupțiilor cutanate tranzitorii 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) (rar), reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (rar) și eritem polimorf (rar) (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției erupției cutanate tranzitorii, pacienții 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 cutanat cu celule scuamoase la pacienții tratați cu voriconazol timp îndelungat; mecanismul nu a fost stabilit (vezi pct. 4.4).

#### *Teste funcționale hepatice*

Incidența generală a creșterilor transaminazelor  $>3 \times \text{LSVN}$  (fără a cuprinde în mod necesar un eveniment advers) în cadrul programului terapeutic cu voriconazol a fost de 18% (319/1768) din adulții și de 25,8% (73/283) din 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 plasmatice crescute și/sau dozelor mari. Majoritatea valorilor testelor funcționale hepatice au revenit la valori normale fie în cursul tratamentului cu voriconazol fără modificarea dozelor, fie după ajustarea dozelor, inclusiv întreruperea tratamentului.

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

#### *Reacții legate de perfuzie*

În timpul utilizării formei farmaceutice cu administrare intravenoasă de voriconazol la subiecți sănătoși, au apărut reacții de tip anafilactoid, inclusiv eritem facial, febră, transpirații, tahicardie, constricție toracică, dispnee, stare de slăbiciune, greață, prurit și erupții cutanate. Simptomele apar imediat după începerea perfuziei (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 hematopoietice fără IFI anterior dovedite sau probabile, la 39,3% dintre subiecți a fost raportată întreruperea definitivă a administrării voriconazolului din cauza evenimentelor adverse, comparativ cu 39,6% dintre subiecții din grupul de tratament cu itraconazol. Evenimentele 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 de 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 de pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani, în cadrul programelor de utilizare compasională. 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 concentrațiilor enzimelor hepatice raportate ca evenimente adverse la copii și adolescenți comparativ cu adulții (14,2% cazuri de creștere a transaminazelor la copii și adolescenți comparativ cu 5,3% la adulți). Datele obținute după punerea pe piață sugerează că reacțiile adverse cutanate (în special eritemul) pot apărea mai frecvent la copii și adolescenți, comparativ cu adulții. La 22 de pacienți cu vârsta sub 2 ani cărora li s-a administrat voriconazol în cadrul programelor de utilizare compasională au fost raportate următoarele reacții adverse (pentru care asocierea cu voriconazol 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 și adolescenți.

#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.  
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478-RO  
Tel: +4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9. Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice au fost înregistrate 3 cazuri de supradozaj accidental. Toate au fost înregistrate la copii și adolescenți, la care s-a raportat utilizarea unei doze de voriconazol de până la 5 ori mai mare decât doza recomandată pentru administrare intravenoasă. A fost raportată 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. Vehiculul utilizat pentru administrarea intravenoasă, hidroxipropilbetadex, este hemodializabil cu un clearance de  $37,5 \pm 24$  ml/min. În caz de supradozaj, hemodializa poate fi eficientă pentru eliminarea din organism atât a voriconazolului, cât și a hidroxipropilbetadexului.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic, derivați de triazol, cod ATC: J02AC03

#### Mecanism de acțiune

Voriconazol este un medicament antifungic cu structură triazolică. Modul său principal de acțiune este reprezentat de inhibarea 14-demetilării 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 enzimatiche ale citocromului P450 de la mamifere.

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

În cadrul a 10 studii terapeutice, media concentrațiilor plasmatice medii și maxime la subiecți a fost de 2425 ng/ml (interval intercuartilic 1193-4380 ng/ml), respectiv 3742 ng/ml (interval intercuartilic 2027-6302 ng/ml). Aceste studii nu au 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-farmacodinamică din cadrul studiilor clinice au relevat asocieri de cauzalitate între concentrațiile plasmatice de voriconazol, pe de o parte, și tulburările hepatice funcționale 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, cum sunt *Scedosporium* sau *Fusarium* care au sensibilitate scăzută la substanțele antifungice cunoscute.

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*, *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. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* și *Trichosporon* spp., incluzând infecții cu *T. beigeli*.

Activitatea *in vitro* față de izolate din specimene clinice a fost observată în cazul *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. și *Histoplasma capsulatum*, majoritatea tulpinilor fiind inhibate de concentrații de voriconazol cuprinse în intervalul 0,05-2 μg/ml.

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

#### Valori critice

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 prezentând 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 critice EUCAST

Agentul antifungic	Valori critice CMI (mg/l)			Observații privind categoria I
	≤S (Sensibil)	>R (Rezistent)	ATU	
<b>Specii de <i>Candida</i><sup>1</sup></b>				
<i>Candida albicans</i> <sup>2</sup>	0,06	0,25	-	4 mg/kg i.v., de două ori pe zi
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>2</sup>	0,06	0,25	-	
<i>Candida tropicalis</i> <sup>2</sup>	0,125	0,125	-	
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>2</sup>	0,125	0,125	-	
<i>Candida glabrata</i>	Date insuficiente		-	
<i>Candida krusei</i>	Date insuficiente		-	
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>3</sup>	Date insuficiente		-	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Date insuficiente		-	
Valori critice fără legătură cu specia pentru <i>Candida</i> <sup>4</sup>	Date insuficiente		-	
<b>Specii de <i>Aspergillus</i><sup>5</sup></b>				
<i>A. flavus</i> <sup>6</sup>	Date insuficiente		-	-
<i>A. fumigatus</i>	1	1	2 <sup>7</sup>	
<i>A. nidulans</i>	1	1	2 <sup>7</sup>	
<i>A. niger</i> <sup>6</sup>	Date insuficiente		-	
<i>A. terreus</i> <sup>6</sup>	Date insuficiente		-	
Valori critice fără legătură cu specia <sup>8</sup>	Date insuficiente		-	
<p><sup>1</sup> Pentru <i>Candida</i>, categoria I este introdusă ca să confirme că expunerea prelungită, obținută prin administrare i.v., este suficientă (confirmată potențial de TDM). Nu sunt disponibile suficiente date pentru răspunsul la voriconazol al infecțiilor cauzate de tulpini izolate de <i>Candida</i> cu valori CMI mai crescute</p> <p><sup>2</sup> Tulpinile care prezintă valori CMI mai mari decât valorile critice S/I sunt rare sau nu au fost încă raportate. Testele de identificare și sensibilitate antimicrobiană, 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 în ceea ce privește răspunsul clinic pentru tulpinile izolate confirmate cu valori ale CMI peste valoarea critică curentă pentru rezistență, ele trebuie raportate ca rezistente. Un răspuns clinic de 76% a fost obținut în infecții cauzate de speciile listate mai jos, când valorile CMI au fost mai mici sau egale cu pragurile epidemiologice. Prin urmare, tulpinile sălbatice ale speciilor <i>C. albicans</i>, <i>C. dubliniensis</i>, <i>C. parapsilosis</i> și <i>C. tropicalis</i> sunt considerate sensibile.</p> <p><sup>3</sup> Valorile ECOFF pentru aceste specii sunt, în general, mai crescute decât pentru <i>C. albicans</i>.</p> <p><sup>4</sup> Valorile critice fără legătură cu specia au fost determinate, în principal, pe baza datelor de farmacocinetică/farmacodinamie și nu depind de distribuțiile CMI ale speciilor specifice de <i>Candida</i>. Acestea se folosesc doar pentru microorganismele cărora nu li s-a atribuit o valoare critică specifică. <sup>4</sup> Valori CMI.</p> <p><sup>5</sup> Se recomandă monitorizarea concentrațiilor minime de azoli la pacienții tratați pentru infecții fungice.</p> <p><sup>6</sup> Valorile ECOFF pentru aceste specii sunt, în general, cu o diluție de două ori mai mare decât pentru <i>A. fumigatus</i>.</p> <p><sup>7</sup> Raportat ca R cu următorul comentariu: „Voriconazolul poate fi utilizat în anumite situații clinice (forme de infecții non-invasive) dacă expunerea este asigurată suficient”.</p> <p><sup>8</sup> Valorile critice fără legătură cu specia nu au fost determinate.</p>				

### Experiența clinică

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

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

*In vitro*, voriconazolul are acțiune fungicidă față de *Aspergillus* spp. Eficacitatea și rata de supraviețuire în cazul utilizării de voriconazol comparativ cu terapia convențională cu amfotericină B, administrate ca tratament de primă intenție în aspergiloza acută invazivă, au fost demonstrate într-un studiu deschis, randomizat, multicentric, care a inclus 277 de 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 de zile în cazul voriconazolului a fost semnificativ statistic mai mare pentru voriconazol, 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 de rejet de greafă 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 voriconazolului comparativ cu o schemă terapeutică cuprinzând amfotericină B urmată de fluconazol în tratamentul de primă intenție al candidemiei. În studiu au fost incluși 370 de pacienți non-neutropenici (cu vârsta peste 12 ani) și candidemie confirmată, dintre care 248 tratați cu voriconazol. Nouă subiecți din grupul tratat cu voriconazol și 5 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 acest studiu. Durata medie a tratamentului a fost de 15 zile la ambele grupuri. În analiza primară, succesul terapeutic, conform unui comitet de evaluare a datelor (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 terapeutic a fost observat la 41% din pacienții ambelor grupuri.

În cadrul unei analize secundare, care a folosit evaluarea comitetului amintit mai sus, la diferite momente față de terminarea tratamentului (la terminarea tratamentului sau la 2, 6 sau 12 săptămâni de la terminarea acestuia) cu voriconazol și al terapiei cu schema cuprinzând amfotericină B urmată de fluconazol, ratele succesului terapeutic au fost de 65% și, respectiv, 71%.

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



<i>Momentul</i>	<i>Voriconazol (N=248)</i>	<i>Amfotericină B → fluconazol (N=122)</i>
<i>La terminarea tratamentului</i>	<i>178 (72%)</i>	<i>88 (72%)</i>
<i>La două săptămâni după terminarea tratamentului</i>	<i>125 (50%)</i>	<i>62 (51%)</i>
<i>La 6 săptămâni după terminarea tratamentului</i>	<i>104 (42%)</i>	<i>55 (45%)</i>
<i>La 12 săptămâni după terminarea tratamentului</i>	<i>104 (42%)</i>	<i>51 (42%)</i>

#### Infecții grave refractare cu *Candida*

Studiul a cuprins 55 de pacienți cu infecții grave refractare cu *Candida* (inclusiv candidemie, candidoză diseminată și alte forme invazive), la care tratamentele antifungice inițiale, în mod particular cu fluconazol, nu au dat rezultate. Succesul terapeutic a fost constatat la 24 de pacienți (15 cu răspuns complet, 9 cu răspuns parțial). În cazul speciilor 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.

#### Infecții cu *Scedosporium* și *Fusarium*

Voriconazolul s-a dovedit a fi eficace față de următoarele microorganisme fungice patogene rare:

*Scedosporium* spp.: s-au înregistrat răspunsuri pozitive 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 infecții fungice invazive (IFI) anterior dovedite sau probabile

Voriconazolul 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 alogenic, 45% dintre pacienți având LMA.

Dintre toți pacienții, la 58% s-au aplicat scheme terapeutice de condiționare mieloablativă. 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 finale secundare sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Criteriile finale ale studiului	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferențe în procente și intervalul de încredere (ÎÎ) 95%	Valoare p
Success în ziua 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Success 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, ÎÎ 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 regimuri de condiționare mieloablative:

#### LMA

Criteriile finale ale studiului	Voriconazol (N=98)	Itraconazol (N=109)	Diferențe în procente și intervalul de încredere (ÎÎ) 95%
IFI recurente – ziua 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Success 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, ÎÎ 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 (ÎÎ) 95%
IFI recurente – ziua 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Success 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, ÎÎ 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 cu 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) iar 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 de 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 de 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 MIDT. 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 MIDT. La pacienții cu AI, ratele generale de răspuns global la 6 săptămâni au fost de 64,3% (9/14), rata de răspuns global 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

A fost realizat la voluntari sănătoși un studiu clinic cu administrarea orală de trei doze de voriconazol și ketoconazol, randomizat, încrucișat, controlat placebo, folosind doze unice, pentru evaluarea efectului asupra intervalului QTc. Creșterile medii ale valorilor maxime ale QTc față de valoarea de bază, ajustate în funcție de placebo, după administrarea de doze de voriconazol de 800 mg, 1200 mg și 1600 mg, au fost de 5,1 msec, 4,8 msec, 8,2 msec și, respectiv, de 7 msec, în cazul administrării unei doze de ketoconazol de 800 mg. Niciun subiect nu a prezentat o creștere a QTc  $\geq$  60 msec față de valoarea de bază. La niciunul dintre subiecți nu a fost înregistrată o creștere peste valoarea clinic semnificativă 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 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 limfatice 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 datorită 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, concentrații plasmatiche apropiate de valorile de la starea de echilibru sunt atinse în primele 24 de ore de la administrare. În lipsa dozei de încărcare, după administrarea de doze repetate de două ori pe zi, se produce acumulare, concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru ale voriconazolului fiind atinse până în ziua a 6-a la majoritatea subiecților.

Siguranța utilizării pe termen lung a medicamentelor care conțin hidroxipropilbetadex la om este limitată la 21 de zile (250 mg/kg și zi).

### Absorbție

Voriconazolul este absorbit rapid și aproape complet după administrarea orală, concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) fiind atinse la 1-2 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a voriconazolului după administrarea pe cale orală este estimată la 96%. La administrarea 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 în faza de platou este estimat la 4,6 l/kg, sugerând distribuția largă în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatice este estimată la 58%.

Probele de lichid cefalorahidian de la 8 pacienți dintr-un program de utilizare compasională 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 caucaziene și rasei negre această prevalență este de 3-5%. Studiile efectuate la persoane sănătoase caucaziene 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 homoziigoșilor metabolizatori rapizi. Heterozigoșii metabolizatori rapizi au, în medie, o expunere la voriconazol de 2 ori mai mare decât în cazul homoziigoșilor metabolizatori rapizi.

Metabolitul principal al voriconazolului este N-oxidul, care reprezintă 72% din metabolii plasmatice radiomarcați. Acest metabolit are o acțiune antifungică minimă și nu contribuie la eficacitatea generală 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 unei doze de voriconazol marcat radioactiv, aproximativ 80% din radioactivitate se regăsește în urină după administrarea intravenoasă de doze repetate și 83% în urină după administrarea orală de doze repetate. Majoritatea radioactivității totale (>94%) este eliminată în primele 96 de ore de la administrarea orală sau intravenoasă.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a 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 doze repetate administrate oral,  $C_{max}$  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 doze repetate administrate oral  $C_{max}$  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 din analiza farmacocineticii populaționale, la 112 copii imunocompromiși, cu vârsta cuprinsă între 2 și  $<12$  ani și la 26 de adolescenți imunocompromiși, cu vârsta cuprinsă între 12 și  $<17$  ani. Doze repetate de 3, 4, 6, 7 și 8 mg/kg administrate intravenos de două ori pe zi, precum și doze repetate de 4 mg/kg, 6 mg/kg și 200 mg administrate oral de două ori pe zi (utilizând pulberea pentru suspensie orală) au fost evaluate în cadrul a 3 studii farmacocinetice la copii și adolescenți. Doze 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 în urma administrării i.v. a unei doze de încărcare de 9 mg/kg a fost comparabilă cu cea obținută la adulți în urma administrării i.v. a unei doze de încărcare de 6 mg/kg. Expunerile totale anticipate la copii și adolescenți în urma administrării i.v. a dozelor de menținere de 4 și 8 mg/kg de două ori pe zi au fost comparabile cu cele obținute la adulți în urma administrării i.v. a 3, respectiv 4 mg/kg de două ori pe zi. Expunerea totală anticipată la copii și adolescenți în urma 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 în urma administrării orale a 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 administrate intravenos la copii față de cea utilizată la adulți, reflectă capacitatea de eliminare mai mare la copii, datorită raportului mai mare dintre masa ficatului și masa corporală. Totuși, biodisponibilitatea orală poate fi limitată la copii 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 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 doze orale 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. A se vedea dozele și recomandările privind monitorizarea la pct. 4.2 și 4.4.

La pacienții cu funcție renală normală, profilul farmacocinetic al hidroxipropilbetadex, una dintre substanțele din compoziția Voriconazol Fresenius Kabi are un timp scurt de înjumătățire plasmatică de

1-2 ore și nu prezintă tendință de acumulare la administrarea de doze zilnice succesive. La subiecții sănătoși și la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă, cea mai mare parte (>85%) dintr-o doză de 8 g de hidroxipropilbetadex este eliminată prin urină. La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, timpul de înjumătățire plasmatică a crescut peste valorile normale de aproximativ două, patru, și respectiv de șase ori. La acești pacienți, administrarea de perfuzii succesive poate duce la acumularea de hidroxipropilbetadex, până când se atinge starea de echilibru. Hidroxipropilbetadex este eliminat prin hemodializă, cu o viteză de  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Insuficiență hepatică*

După administrarea pe cale orală a unei doze unice (200 mg), ASC a fost cu 223% 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 plasmatică nu a fost influențată de gradul insuficienței hepatice.

Într-un studiu cu doze repetate administrate oral, 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 plasmatică similare celor obținute la dozele terapeutice la om, la fel ca la alte antifungice. La șobolani, șoareci și câini, voriconazolul induce și modificări suprarenale minime. 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 șobolani și embriotoxicitate la iepuri, la expunere sistemică similară celei obținute la om la doze terapeutice. În studiile de dezvoltare pre- și postnatală la șobolani, 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 reducerea ratei de supraviețuire perinatală a produșilor de concepție. Efectele asupra nașterii sunt probabil mediate de mecanisme specifice speciilor, implicând diminuarea nivelului de estradiol, fiind concordante cu cele observate în cazul altor medicamente antifungice de tip azol. Administrarea voriconazolului nu a indus modificări ale fertilității la șobolani masculi și femele la expuneri similare cu cele obținute la om la doze terapeutice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1. Lista excipienților**

Hidroxipropilbetadex  
L-arginină  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2. Incompatibilități**

Voriconazol Fresenius Kabi 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă nu trebuie perfuzat prin aceeași linie sau canulă cu alte soluții perfuzabile. După terminarea perfuziei cu Voriconazol Fresenius Kabi 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă, linia poate fi utilizată pentru administrarea altor soluții perfuzabile.

Preparate perfuzabile pe bază de sânge și perfuzia de scurtă durată cu soluții concentrate de electroliți:  
Înainte de inițierea tratamentului cu voriconazol, trebuie corectate dezechilibrele electrolitice cum

sunt: hipokaliemia, hipomagneziemia și hipocalcemia (vezi pct. 4.2 și 4.4). Voriconazol Fresenius Kabi 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat simultan cu niciun preparat perfuzabil pe bază de sânge sau orice perfuzie de scurtă durată cu soluții concentrate de electroliți, chiar dacă se utilizează dispozitive de perfuzare separate.

Nutriția parenterală totală: Nu este necesară întreruperea perfuziei cu nutriție parenterală totală, atunci când aceasta este prescrisă concomitent cu Voriconazol Fresenius Kabi 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă, însă trebuie utilizate dispozitive de perfuzare separate. În cazul perfuzării printr-un cateter cu lumen multiplu, perfuzia cu nutriție parenterală totală trebuie administrată printr-o intrare diferită față de cea utilizată pentru Voriconazol Fresenius Kabi 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă. Voriconazol Fresenius Kabi 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă nu trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de bicarbonat de sodiu 4,2%. Nu se cunoaște compatibilitatea cu soluții de bicarbonat de sodiu cu alte concentrații.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3. Perioada de valabilitate**

Flacon nedeschis: 3 ani

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului reconstituit a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore la temperaturi de 2°C-8°C.

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului diluat a fost demonstrată pentru o perioadă de 7 zile la temperaturi de 2°C-8°C.

Din punct de vedere microbiologic, odată reconstituit sau diluat, medicamentul trebuie administrat imediat. Dacă nu este administrat imediat, perioada și condițiile de păstrare, înainte de utilizare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de 2°C-8°C (la frigider), cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea s-au făcut în condiții controlate și validate de aseptie.

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

Flacon nedeschis: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

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

Ambalaj cu un flacon din sticlă transparentă, incoloră, tip I, cu capacitatea de 25 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutitic, cu capsă detașabilă din aluminiu și capac din plastic de culoare albastră.

Ambalaj cu 20 de flacoane din sticlă transparentă, incoloră, tip I, cu capacitatea de 25 ml, prevăzute cu dop din cauciuc bromobutitic, cu capsă detașabilă din aluminiu și capac din plastic de culoare albastră.

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

### **6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

Pulberea se reconstituie cu 19 ml apă pentru preparate injectabile sau cu 19 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), rezultând un volum extractibil de 20 ml de concentrat limpede, care conține voriconazol 10 mg/ml. Flaconul de Voriconazol Fresenius Kabi 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă trebuie aruncat dacă vidul creat nu permite pătrunderea solventului în flacon. Se recomandă utilizarea unei seringi standard, cu capacitatea de 20 ml (neautomată), pentru a asigura

introducerea unei cantități precise (19,0 ml) de apă pentru preparate injectabile sau de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (9 mg/ml [0,9%]).  
Acest medicament este destinat unei singure utilizări și orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată. Trebuie utilizate numai soluțiile cu aspect limpede și fără particule.

Pentru administrare, volumul necesar de concentrat reconstituit se adaugă la soluția perfuzabilă compatibilă recomandată (detalii în tabelul de mai jos), pentru a obține o soluție finală de voriconazol de 0,5-5 mg/ml.

**Volumele necesare de Voriconazol Fresenius Kabi concentrat 10 mg/ml**

Greutate corporală (kg)	Volumul de Voriconazol Fresenius Kabi concentrat (10 mg/ml) necesar pentru:				
	Doza de 3 mg/kg (număr de flacoane)	Doza de 4 mg/kg (număr de flacoane)	Doza de 6 mg/kg (număr de flacoane)	Doza de 8 mg/kg (număr de flacoane)	Doza de 9 mg/kg (număr de flacoane)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Soluția reconstituită poate fi diluată cu:

Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

Soluție perfuzabilă compusă de lactat de sodiu

Soluție perfuzabilă de glucoză 5%

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45%

Nu se cunoaște compatibilitatea voriconazolului cu alți solvenți decât cei prezentați mai sus sau cu cei de la pct. 6.2.

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

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL

Strada Henri Coandă, Nr. 2,

Oraș Ghimbav, Județ Brașov,

România



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

13269/2020/01-02

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

Data primei autorizări: Septembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2020