

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține voriconazol 200 mg.

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

#### Excipienți cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă sau aproape albă

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

Tratamentul aspergilozei invazive.

Tratamentul candidemiei la pacienții fără neutropenie.

Tratamentul infecțiilor cu *Candida* grave, invazive, rezistente la fluconazol (inclusiv *C. krusei*).

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

Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă 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, la care s-a efectuat transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

Se recomandă ca Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă să fie administrat cu o viteză maximă de 3 mg/kg pe oră, în decurs de 1-3 ore.

Alte concentrații și forme farmaceutice ale voriconazolului pot fi disponibile.

## Tratament

### *Adulți*

Tratamentul trebuie inițiat cu doza de încărcare specifică schemei terapeutice cu administrare intravenoasă sau orală de Voriconazol Accordpharma necesară atingerii în Ziua 1 a unor concentrații plasmatiche foarte apropiate de concentrația plasmatică de la starea de echilibru. Pe baza biodisponibilității crescute după administrarea orală (96%; vezi pct. 5.2), se poate trece de la administrarea intravenoasă la cea orală, atunci când este indicat clinic.

În tabelul următor sunt prezentate informații detaliate cu privire la dozele recomandate:

	Administrare intravenoasă	Administrare orală	
		Pacienți cu greutatea de 40 kg și peste*	Pacienți cu greutatea sub 40 kg*
<b>Doza de încărcare (primele 24 de ore)</b>	6 mg/kg la interval de 12 ore	400 mg la interval de 12 ore	200 mg la interval de 12 ore
<b>Doza de întreținere (după primele 24 de ore)</b>	4 mg/kg de două ori pe zi	200 mg de două ori pe zi	100 mg de două ori pe zi

\*Este, de asemenea, valabil și pentru pacienții 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 de lungă durată la voriconazol, de peste 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 5.1). Datele clinice care stabilesc siguranța administrării intravenoase de hidroxipropilbetadex pe termen lung sunt limitate (vezi pct 5.2).

### Ajustarea dozelor (Adulți)

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

În cazul în care răspunsul pacientului 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.

În cazul în care pacientul nu tolerează tratamentul cu doze mai mari, doza administrată oral se reduce treptat cu câte 50 mg, până la doza de întreținere 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).

În cazul utilizării în scop profilactic, vezi informațiile de mai jos.

*Copii (cu vârsta între 2 și <12 ani) și adolescenții cu vârstă mică și greutate corporală mică (cu vârsta între 12 și 14 ani și greutatea corporală <50 kg)*

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

Dozele recomandate sunt după cum urmează:

	<b>Administrare intravenoasă</b>	<b>Administrare orală</b>
<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 primele 24 de ore)</b>	8 mg/kg de două ori pe zi	9 mg/kg de două ori pe zi (o doză maximă de 350 mg de două ori pe zi)

Notă: Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul unei populații 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 îmbunătățire clinică semnificativă. Trebuie luat 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.

*Toate celelalte grupe de adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani și  $\geq 50$  kg ; cu vârsta între 15 și 17 ani indiferent de greutatea corporală)*

Voriconazolul trebuie administrat în aceleași doze ca la adulți.

Ajustarea dozelor (la copii [cu vârsta între 2 și <12 ani] și la adolescenți cu vârstă mică și cu greutate corporală mică [cu vârsta între 12 și 14 ani și greutatea corporală <50 kg])

În cazul în care răspunsul pacientului la tratament este inadecvat, doza administrată intravenos poate fi crescută în trepte a câte 1 mg/kg. În cazul în care pacientul nu tolerează tratamentul, doza administrată intravenos trebuie redusă în trepte a câte 1 mg/kg.

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

#### Profilaxia la adulți, adolescenți și copii

Profilaxia trebuie inițiată în ziua transplantului și poate fi administrată până la 100 de zile. Durata profilaxiei trebuie să fie cât mai scurtă posibil, în funcție de riscul de apariție a unei infecții fungice invazive (IFI), așa cum este definit de neutropenie sau imunosupresie. Numai în cazul în care se continuă imunosupresia sau în caz de boală greșită contra gazdă (BGCG), administrarea poate fi continuată până la 180 de zile de la transplant (vezi pct. 5.1).

#### *Doze*

Schema terapeutică recomandată pentru profilaxie este aceeași ca cea indicată pentru tratament la grupele de vârstă respective.

Vă rugăm să consultați tabelele cu schemele terapeutice indicate în caz de tratament de mai sus.

#### *Durata profilaxiei*

Siguranța și eficacitatea utilizării voriconazolului pe o perioadă mai mare de 180 de zile nu au fost studiate în mod adecvat în studiile clinice.

Utilizarea voriconazolului în profilaxie pe o perioadă mai mare de 180 de zile (6 luni) necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 5.1). Datele clinice care stabilesc siguranța administrării intravenoase de hidroxipropilbetadex pe termen lung sunt limitate (vezi pct 5.2).

## Următoarele instrucțiuni se aplică atât tratamentului, cât și profilaxiei

### *Ajustarea dozelor*

Pentru utilizarea în scop profilactic, ajustarea dozelor nu este recomandată în caz de lipsă de eficacitate sau a unor evenimente adverse legate de tratament. În cazul apariției unor evenimente adverse legate de tratament, trebuie luată în considerare întreruperea administrării voriconazolului și utilizarea de medicamente antifungice alternative (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### *Ajustarea dozelor în cazul administrării concomitente*

Rifabutina sau fenitoina pot fi administrate concomitent cu voriconazolul, dacă se crește doza de întreținere pentru voriconazol la 5 mg/kg, administrată intravenos de două ori pe zi, vezi pct. 4.4 și 4.5.

Efavirenzul poate fi administrat concomitent cu voriconazolul dacă doza de întreținere pentru voriconazol este crescută la 400 mg, administrată la interval de 12 ore, iar doza de efavirenz este redusă cu 50%, adică la 300 mg o dată pe zi. Atunci când tratamentul cu voriconazol este oprit, trebuie reluată doza de efavirenz administrată inițial (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei < 50 ml/min), apare acumularea în organism a vehiculului pentru administrare intravenoasă – hidroxipropilbetadex. La acești pacienți, voriconazolul trebuie administrat oral, cu excepția situației în care raportul dintre risc și beneficiu terapeutic justifică administrarea intravenoasă de voriconazol. În acest caz, concentrațiile plasmatice de creatinină trebuie atent monitorizate și, dacă acestea cresc, trebuie luată în considerare trecerea la tratamentul cu voriconazol administrat oral (vezi pct. 5.2). Utilizarea la pacienții cărora nu li se efectuează 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 pentru administrare intravenoasă, hidroxipropilbetadex, este hemodializat 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) tratați cu voriconazol, se recomandă administrarea dozei standard de încărcare, însă doza de întreținere trebuie să fie de două ori mai mică decât doza standard de întreținere (vezi pct. 5.2).

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

Sunt disponibile date limitate cu privire la siguranța administrării voriconazolului la pacienții cu rezultate anormale la testele funcționale hepatice (valori de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale ale aspartat transaminazei [AST], alanin transaminazei [ALT], fosfatazei alcaline [ALP] sau bilirubinei totale).

Administrarea voriconazolului a fost asociată cu creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice și semne clinice de afectare hepatică, cum este icterul și nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, cu excepția cazului în care 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 voriconazolului la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 4.8 și 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Datele clinice care stabilesc siguranța administrării intravenoase de hidroxipropilbetadex la copii și adolescenți sunt limitate.

#### Mod de administrare

Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă necesită reconstituire și diluare (vezi pct 6.6) înainte de administrarea sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu trebuie administrat ca injecție în 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 plasmatice 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 aceste medicamente pot să scadă semnificativ concentrațiile plasmatice ale voriconazolului (vezi pct. 4.5).

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

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

Administrarea concomitentă cu alcaloizi de ergot (ergotamină, dihidroergotamină), care sunt substraturi ale CYP3A4, deoarece creșterea concentrațiilor plasmatice ale 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 Accordpharma 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 torsada a vârfurilor la pacienți tratați cu voriconazol și care prezentau factori de risc, cum sunt

antecedente de chimioterapie cardiotoxică, cardiomiopatie, hipokaliemie și administrare concomitentă de medicamente cu risc potențial.

Voriconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu afecțiuni cu potențial proaritmice, cum sunt:

- Intervalul QTc prelungit congenital sau dobândit.
- Cardiomiopatia, în special atunci când este prezentă insuficiența cardiacă.
- Bradicardia sinusală.
- Prezența aritmiilor simptomatice.
- Administrarea concomitentă de medicamente care sunt cunoscute a prelungi 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 asupra intervalului QTc al administrării de doze unice de voriconazol de până la 4 ori mai mari decât doza uzuală zilnică. La niciunul dintre subiecți nu a fost constatată prelungirea intervalului 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 decide 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, colestază și insuficiență hepatică fulminantă, inclusiv letală). Aparițiile reacțiilor hepatice au fost semnalate în principal la pacienții cu afecțiuni preexistente grave (mai ales afecțiuni hematologice maligne). La unii pacienți fără alți factori de risc identificați, au apărut reacții hepatice tranzitorii, inclusiv hepatită și icter. Afectarea funcției hepatice a fost, de obicei, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

#### Monitorizarea funcției hepatice

Pacienții tratați cu Voriconazol Accordpharma trebuie monitorizați cu atenție pentru toxicitate hepatică. Monitorizarea clinică trebuie să includă evaluarea paraclinică a funcției hepatice (în special valorile serice ale AST și ALT), la inițierea tratamentului cu Voriconazol Accordpharma și cel puțin săptămânal pentru prima lună de tratament. Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil; totuși, dacă pe baza evaluării raportului beneficiu-risc, tratamentul este continuat (vezi pct. 4.2), frecvența monitorizării poate fi redusă la o dată pe lună, dacă nu sunt modificări ale testelor funcționale hepatice.

Dacă valorile testelor funcționale hepatice devin semnificativ crescute, tratamentul cu Voriconazol Accordpharma trebuie întrerupt, cu excepția cazului în care evaluarea medicală a raportului risc-beneficiu pentru pacient justifică utilizarea acestuia în continuare.

Monitorizarea funcției hepatice trebuie efectuată atât la copii și adolescenți, cât și la adulți.

#### Reacții adverse oculare

Au fost raportate cazuri de reacții adverse oculare prelungite, incluzând 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 nefrotic și să prezinte afecțiuni concomitente care să ducă la diminuarea funcției renale (vezi pct. 4.8).

#### Monitorizarea funcției renale

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția funcției renale anormale. Monitorizarea trebuie să includă evaluări de laborator, în special valorile creatininemiei.

### Monitorizarea funcției pancreatice

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

### Reacții adverse dermatologice

La utilizarea voriconazolului au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), cum este 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 fatale. Dacă un pacient dezvoltă erupții cutanate tranzitorii, trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă leziunile se agravează, tratamentul cu Voriconazol Accordpharma trebuie întrerupt.

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

### Tratament de lungă durată

Expunerea de lungă durată (tratament sau profilaxie), mai mare de 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și, prin urmare, medicul trebuie să ia în considerare necesitatea limitării expunerii la Voriconazol Accordpharma (vezi pct. 4.2 și 5.1). Următoarele evenimente adverse severe au fost raportate în asociere cu tratamentul cu voriconazol de lungă durată:

Carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CCS) a fost raportat la pacienți, dintre care unii au avut anterior reacții fototoxice. Dacă apar reacții de fototoxicitate, trebuie solicitat un consult multidisciplinar, iar pacientul trebuie îndrumat către un medic dermatolog. Trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Voriconazol Accordpharma și utilizarea altor medicamente antifungice. În situația în care tratamentul cu Voriconazol Accordpharma este continuat, în pofida apariției leziunilor legate de fototoxicitate, trebuie efectuată o evaluare dermatologică sistematică și regulată, pentru a permite depistarea și tratamentul precoce al leziunilor premaligne. Tratamentul cu Voriconazol Accordpharma trebuie întrerupt dacă sunt identificate leziuni cutanate premaligne sau carcinom cu celule scuamoase.

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

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta sub doi ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.8 și 5.1). Voriconazolul este indicat la copii cu vârsta de doi ani și peste. La copii și adolescenți s-a observat o incidență mai mare a creșterilor valorilor serice ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.8). Funcția hepatică trebuie monitorizată atât la copii și adolescenți, cât și la adulți. Biodisponibilitatea orală poate fi limitată în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani cu malabsorbție și cu greutatea corporală mult mai mică decât cea corespunzătoare vârstei. În această situație, se recomandă administrarea intravenoasă a voriconazolului.

Frecvența reacțiilor de fototoxicitate este mai mare la copii și adolescenți. Deoarece a fost raportată evoluția către CCS, sunt necesare măsuri stricte de fotoprotecție la acest grup de pacienți. La copiii care prezintă leziuni de îmbătrânire fotoinduse, cum sunt lentigo sau efelide, se recomandă evitarea expunerii la soare și supraveghere dermatologică, chiar și după întreruperea tratamentului.

### Profilaxie

În cazul unor evenimente adverse legate de tratament (hepatotoxicitate, reacții cutanate severe inclusiv fototoxicitate și CCS, tulburări oculare severe sau prelungite și periostită), trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu voriconazol și utilizarea de medicamente antifungice alternative.

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

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

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

Atunci când voriconazolul se administrează concomitent cu efavirenz, doza de voriconazol trebuie crescută la 400 mg, administrată la interval de 12 ore, iar doza de efavirenz trebuie scăzută la 300 mg, administrată 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 potent al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4)

Trebuie evitată administrarea concomitentă de voriconazol și ritonavir în doze mici (100 mg de două ori pe zi), cu excepția situației în care evaluarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică administrarea de voriconazol (vezi pct. 4.3 și 4.5).

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

Nu este recomandată administrarea concomitentă de voriconazol și everolimus, deoarece este de așteptat ca voriconazolul să crească 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 frecventă a reacțiilor adverse și toxicității asociate metadonei, inclusiv a prelungirii intervalului QTc, atunci când aceasta se administrează concomitent cu voriconazolul, deoarece concentrațiile plasmatice de metadonă au crescut ca urmare a administrării acesteia concomitent cu voriconazol. Poate fi necesară reducerea dozei de metadonă (vezi pct. 4.5).

#### Opioizi cu durată scurtă de acțiune (substrat al 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 izoenzima CYP3A4 (de exemplu sufentanil) (vezi pct. 4.5). Deoarece timpul de înjumătățire plasmatică al alfentanilului este prelungit de patru 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 al 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 a  $ASC_T$  pentru voriconazol la subiecți sănătoși. Nu s-au stabilit doze mai mici și/sau frecvențe de administrare mai rare pentru voriconazol și fluconazol, care



să elimine 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 mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

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

Voriconazolul este metabolizat de către izoenzimele citocromului P450, CYP2C19, CYP2C9 și CYP3A4 și inhibă activitatea acestora. Inhibitorii sau inductorii acestor enzime pot crește, respectiv scădea concentrațiile plasmatice ale voriconazolului, existând posibilitatea ca voriconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de către aceste izoenzime ale CYP450.

Cu unele excepții ce vor fi specificate, 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 pentru alte grupe de pacienți și alte căi de administrare.

Voriconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții tratați concomitent cu medicamente care sunt cunoscute 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

Interacțiunile între voriconazol și alte medicamente sunt enumerate în tabelul de mai jos (o dată pe zi - „QD”, de două ori pe zi - „BID”, de trei ori pe zi - „TID” și nedeterminat - „ND”). Direcția săgeții pentru fiecare parametru farmacocinetic se bazează pe intervalul de încredere 90% al mediei geometrice și este reprezentată ca fiind în interiorul ( $\leftrightarrow$ ), sub ( $\downarrow$ ) sau peste ( $\uparrow$ ) intervalul 80-125%. Asteriscul (\*) indică o interacțiune reciprocă.  $ASC_{\tau}$ ,  $ASC_t$  și  $ASC_{0-\infty}$  reprezintă aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp pe parcursul unui interval de administrare, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul zero la momentul cu măsurători detectabile și, respectiv, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul zero la infinit.

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

<b>Medicament [Mecanismul interacțiunii]</b>	<b>Interacțiune Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
Astemizol, cisapridă, pimozidă, chinidină și terfenadină [substraturi ale CYP3A4]	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>Contraindicată</b> (vezi pct. 4.3)
Carbamazepină și medicamente barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu fenobarbital, mefobarbital) [inductori puternici ai CYP450]	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>Contraindicată</b> (vezi pct. 4.3)

<b>Medicament</b> <i>[Mecanismul interacțiunii]</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, administrat concomitent cu voriconazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, administrat concomitent 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 pentru voriconazol este crescută la 400 mg BID și doza de efavirenz este scăzută la 300 mg QD. Când tratamentul cu voriconazol este întrerupt, trebuie reinstituată doza inițială de efavirenz (vezi pct. 4.2 și 4.4).</p>
<p>Alcaloizii de ergot (de exemplu ergotamină și dihidroergotamină) <i>[substraturi ale CYP3A4]</i></p>	<p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatice a alcaloizilor de ergot, putând duce la ergotism.</p>	<p><b>Contraindicată</b> (vezi pct. 4.3)</p>
<p>Rifabutină <i>[inductor puternic al CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 69% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 78%</p> <p>Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 4% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 32%</p> <p>Rifabutină <math>C_{max}</math> ↑ 195% Rifabutină <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 331%</p> <p>Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 104% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 87%</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și rifabutină trebuie evitată, cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile. Doza de întreținere a voriconazolului poate fi crescută la 5 mg/kg, administrată intravenos BID sau de la 200 mg la 350 mg, administrată oral BID (de la 100 mg la 200 mg, administrată oral BID, la pacienții cu greutatea sub 40 kg) (vezi pct. 4.2). În cazul administrării concomitente de rifabutină și voriconazol, se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei complete și a reacțiilor adverse la rifabutină (de exemplu uveită).</p>
<p>Rifampicină (600 mg QD) <i>[inductor puternic al CYP450]</i></p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 93% Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 96%</p>	<p><b>Contraindicată</b> (vezi pct. 4.3)</p>

<b>Medicament</b> <i>[Mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei</b> <b>geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind</b> <b>administrarea concomitentă</b>
<p>Ritonavir (inhibitor de protează) <i>[inductor puternic al CYP450;</i> <i>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 peste 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 raportului beneficiu/risc pentru pacient 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 în doză unică)</p>	<p>Într-un studiu publicat independent, voriconazol <math>ASC_{0-\infty}</math> ↓ 59%</p>	<p><b>Contraindicată</b> (vezi pct. 4.3)</p>
<p>Everolimus <i>[substrat CYP3A4, substrat al glicoproteinei P]</i></p>	<p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să crească semnificativ concentrațiile plasmatice ale everolimusului.</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și everolimus nu este recomandată, deoarece este de așteptat ca voriconazolul să crească 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-au stabilit doze mai mici și/sau frecvențe de administrare mai reduse pentru voriconazol și fluconazol, care să elimine acest efect. Monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului este recomandată dacă voriconazolul este administrat după fluconazol.</p>

<b>Medicament</b> <i>[Mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei</b> <b>geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind</b> <b>administrarea concomitentă</b>
<p>Fenitoină <i>[substrat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 49%</p> <p>Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 69%</p> <p>Fenitoină <math>C_{max}</math> ↑ 67%</p> <p>Fenitoină <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 81%</p> <p>Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 34%</p> <p>Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 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 plasmatiche de fenitoină.</p> <p>Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazolul atunci când doza de întreținere de voriconazol este crescută la 5 mg/kg, administrată intravenos BID, sau de la 200 mg la 400 mg, administrată oral BID (de la 100 mg la 200 mg, administrate oral BID, la pacienții cu greutatea sub 40 kg) (vezi pct. 4.2).</p>
<p>Anticoagulante</p> <p>Warfarina (30 mg în doză unică, administrată concomitent cu voriconazol 300 mg BID) <i>[substrat al CYP2C9]</i></p> <p>Alte anticoagulante cumarinice cu administrare orală (de exemplu fenprocumonă, acenocumarol) <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 crește concentrațiile plasmatiche ale cumarinicelor, ceea ce poate determina creșterea timpului de protrombină.</p>	<p>La pacienții tratați concomitent cu cumarinice și voriconazol, timpul de protrombină trebuie monitorizat atent, iar doza de anticoagulante trebuie ajustată corespunzător.</p>
<p>Benzodiazepine (exemplu 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 crească concentrațiile plasmatiche ale benzodiazepinelor metabolizate prin intermediul CYP3A4 și să determine un efect sedativ prelungit.</p>	<p>Trebuie luată în considerare scăderea dozelor de benzodiazepine.</p>

Medicament [Mecanismul interacțiunii]	Interacțiune Modificări ale mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
<p>Imunosupresoare [substraturi ale CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (2 mg în doză unică)</p> <p>Ciclosporină (la pacienții cu transplant renal, în fază stabilă, aflați în tratament de lungă durată cu ciclosporină)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg în 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>ASC_{\tau}</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 aflați deja în tratament cu ciclosporină, se recomandă ca dozele de ciclosporină să fie reduse la jumătate, iar concentrațiile plasmatice de ciclosporină să fie atent monitorizate. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ciclosporină a fost asociată cu nefrotoxicitate. <u>Când se întrerupe tratamentul cu voriconazol, concentrațiile plasmatice de ciclosporină trebuie atent monitorizate și dozele trebuie crescute după cum este necesar.</u></p> <p>La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienții deja aflați în tratament cu tacrolimus, se recomandă reducerea dozei de tacrolimus la o treime din doza inițială, precum și monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de tacrolimus. Creșterea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus a fost asociată cu nefrotoxicitate. <u>Când se întrerupe tratamentul cu voriconazol, concentrațiile plasmatice de tacrolimus trebuie atent monitorizate și dozele trebuie crescute după cum este necesar.</u></p>
<p>Opioizi cu durată lungă de acțiune [substraturi ale CYP3A4]</p> <p>Oxicodonă (10 mg în doză unică)</p>	<p>Într-un studiu publicat independent, Oxicodonă <math>C_{max}</math> ↑ 1,7 ori Oxicodonă <math>ASC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6 ori</p>	<p>Trebuie luată în considerare reducerea dozei de oxicodonă și a altor opioizi cu durată lungă de acțiune metabolizați pe calea CYP3A4 (de exemplu hidrocodonă). Poate fi necesară monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse asociate opioizilor.</p>

<b>Medicament</b> <i>[Mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
Metadonă (32-100 mg QD) <i>[substrat al CYP3A4]</i>	D-metadonă (metabolitul farmacologic activ) $C_{max}$ ↑ 31% D-metadonă (metabolitul farmacologic activ) $ASC_{\tau}$ ↑ 47% L-metadonă $C_{max}$ ↑ 65% L-metadonă $ASC_{\tau}$ ↑ 103%	Se recomandă monitorizarea frecvență 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 în doză unică)  Diclofenac (50 mg în doză unică)	L-Ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% L-Ibuprofen $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100%  Diclofenac $C_{max}$ ↑ 114% Diclofenac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Este recomandată monitorizarea frecvență a reacțiilor adverse și a toxicității legate de AINS. Reducerea 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%  Alți inhibitori de pompă de protoni care sunt substraturi ale CYP2C19 pot fi, de asemenea, inhibați de voriconazol, ceea ce poate duce la creșterea concentrației plasmatică a acestor medicamente.	Nu se recomandă ajustarea dozelor de voriconazol.  La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienții aflați deja în tratament cu omeprazol în doze de 40 mg sau mai mari, se recomandă reducerea la jumătate a dozelor de omeprazol.
Contraceptive orale* <i>[substrat al CYP3A4; inhibitor al CYP2C19]</i>  Noretisteronă/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol $C_{max}$ ↑ 36% Etinilestradiol $ASC_{\tau}$ ↑ 61% Noretisteronă $C_{max}$ ↑ 15% Noretisteronă $ASC_{\tau}$ ↑ 53% Voriconazol $C_{max}$ ↑ 14% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↑ 46%	Suplimentar monitorizării reacțiilor adverse legate de voriconazol, este recomandată și monitorizarea reacțiilor adverse legate de contraceptivele orale.
Opioizi cu durată scurtă de acțiune <i>[substraturi ale CYP3A4]</i>  Alfentanil (20 μg/kg în doză unică, administrat concomitent cu naloxonă)  Fentanil (5 μg/kg în doză unică)	Într-un studiu publicat independent, Alfentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 ori  Într-un studiu publicat independent, Fentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 ori	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 prin intermediul CYP3A4 (de exemplu sufentanil). Se recomandă monitorizarea suplimentară și frecvență a pacienților pentru apariția deprimării respiratorii și a altor reacții adverse asociate opioizilor.

<b>Medicament</b> <i>[Mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
Statine (de exemplu lovastatină) <i>[substraturi ale CYP3A4]</i>	Deși nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatică a statinelor metabolizate prin intermediul CYP3A4 și poate duce la rabdomioliză.	Trebuie luată în considerare scăderea dozei de statine.
Sulfonilureice (de exemplu tolbutamidă, glipizidă, gliburidă) <i>[substraturi ale CYP2C9]</i>	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.	Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Trebuie luată în considerare scăderea dozelor de sulfonilureice.
Alcaloizi din vinca (de exemplu vincristină și vinblastină) <i>[substraturi ale CYP3A4]</i>	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.	Trebuie luată în considerare scăderea dozelor de alcaloizi din vinca.
Alți inhibitori de protează HIV (de exemplu saquinavir, amprenavir și nelfinavir)* <i>[Substaturi și inhibitori ai CYP3A4]</i>	Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> sugerează că voriconazolul poate inhiba metabolizarea inhibitorilor de protează HIV și că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată de inhibitorii de protează HIV.	Se recomandă monitorizarea atentă pentru apariția toxicității la medicament și/sau pentru lipsa eficacității și poate fi necesară ajustarea dozei.
Alți inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT) (de exemplu delavirdină, nevirapină)* <i>[substraturi ale CYP3A4, inhibitori sau inductori ai CYP450]</i>	Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> demonstrează că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată de INNRT și că voriconazolul poate inhiba metabolizarea INNRT. Rezultatele privind efectul efavirenz asupra voriconazolului sugerează faptul că metabolizarea voriconazolului poate fi stimulată de INNRT.	Se recomandă monitorizarea atentă a apariției oricăror fenomene de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă a eficacității și poate fi necesară ajustarea dozelor.
Cimetidină (400 mg BID) <i>[inhibitor nespecific al CYP450, care crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 18% Voriconazol $ASC_t$ ↑ 23%	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Digoxină (0,25 mg QD) <i>[substrat al glicoproteinei P]</i>	Digoxină $C_{max}$ ↔ Digoxină $ASC_t$ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibitor și substrat al CYP3A4]</i>	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $ASC_t$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ ↔ Voriconazol $ASC_t$ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.

<b>Medicament</b> <i>[Mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei</b> <b>geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind</b> <b>administrarea concomitentă</b>
Antibiotice macrolide  Eritromicină (1 g BID) <i>[inhibitor al CYP3A4]</i>  Azitromicină (500 mg QD)	Voriconazol $C_{max}$ și $ASC_t \leftrightarrow$  Voriconazol $C_{max}$ și $ASC_t \leftrightarrow$  Nu se cunoaște efectul voriconazolului asupra eritromicinei sau azitromicinei.	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Acid micofenolic (1 g în doză unică) <i>[substrat al UDP-glucuronil transferazei]</i>	Acid micofenolic $C_{max} \leftrightarrow$ Acid micofenolic $ASC_t \leftrightarrow$	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Prednisolon (60 mg în doză unică) <i>[substrat al CYP3A4]</i>	Prednisolon $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednisolon $ASC_{0-\infty} \uparrow 34\%$	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Ranitidină (150 mg BID) <i>[crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol $C_{max}$ și $ASC_t \leftrightarrow$	Nu este necesară ajustarea dozelor.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

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

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

Voriconazol Accordpharma nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește în mod cert riscul potențial pentru făt.

##### Femei aflate la vârsta fertilă

În timpul tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficiente.

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

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

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

Voriconazol Accordpharma 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/diminuarea percepției vizuale și/sau fotofobie. În timpul apariției acestor manifestări, pacienții trebuie să evite activitățile care implică un risc potențial, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță



Profilul de siguranță al voriconazolului la adulți rezultă dintr-o bază de date de siguranță care cuprinde peste 2000 de subiecți (incluzând 1603 pacienți adulți înrolați în studii terapeutice) și încă 270 de adulți incluși în studii pentru indicația de profilaxie. Aceștia reprezintă o populație heterogenă, care include pacienți cu afecțiuni hematologice maligne, infecții cu HIV asociate cu candidoze esofagiene și infecții fungice refractare la tratament, pacienți non-neutropenici cu candidemie sau aspergiloză și voluntari sănătoși.

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

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

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, deoarece majoritatea studiilor au fost deschise, sunt enumerate toate reacțiile adverse de cauzalitate și categoriile de frecvență ale acestora la 1873 adulți din cadrul studiilor efectuate pentru indicațiile terapeutice (1603) și pentru indicația 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>Clasificarea pe 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 (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
<b>Infecții și infestări</b>		Sinuzită	Colită pseudomembra noasă		
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>					Carcinom cu celule scuamoase*
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Agranulocitoză <sup>1</sup> , pancitopenie, trombocitopenie <sup>2</sup> , leucopenie, anemie	Supresie medulară, limfadenopatie, eozinofilie	Coagulare intravasculară diseminată	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Hipersensibilitate	Reacție anafilactoidă	
<b>Tulburări endocrine</b>			Insuficiență corticosuprarenală, hipotiroidie	Hipertiroidie	
<b>Tulburări</b>	Edem periferic	Hipoglicemie,			

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente ≥ 1/10</b>	<b>Frecvente ≥ 1/100 și &lt; 1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și &lt; 1/100</b>	<b>Rare ≥ 1/10000 și &lt; 1/1000</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
<b>metabolice și de nutriție</b>		hipokaliemie, hiponatremie			
<b>Tulburări psihice</b>		Depresie, halucinații, anxietate, insomnie, agitație, confuzie			
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	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	
<b>Tulburări oculare</b>	Tulburări de vedere <sup>6</sup>	Hemoragie retiniană	Afectare a nervului optic <sup>7</sup> , edem papilar <sup>8</sup> , crize oculogire, diplopie, sclerită, blefarită	Atrofie optică, opacifiere corneană	
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			Hipoacuzie, vertij, tinitus		
<b>Tulburări cardiace</b>		Aritmie supraventriculară, tahicardie, bradicardie	Fibrilație ventriculară, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, tahicardie supraventriculară	Torsada vârfurilor, bloc atrioventricular complet, bloc de ramură, ritm nodal	
<b>Tulburări vasculare</b>		Hipotensiune arterială, flebită	Tromboflebită, limfangită		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Insuficiență respiratorie <sup>9</sup>	Sindrom de detresă respiratorie acută, edem pulmonar			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree, vărsături, durere abdominală,	Cheilită, dispepsie, constipație, gingivită	Peritonită, pancreatită, edem lingual, duodenită,		

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente ≥ 1/10</b>	<b>Frecvente ≥ 1/100 și &lt; 1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și &lt; 1/100</b>	<b>Rare ≥ 1/10000 și &lt; 1/1000</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
	greață		gastroenterită, glosită		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Valori anormale ale testelor funcționale hepatice	Icter, icter colestatic, hepatită <sup>10</sup>	Insuficiență hepatică, hepatomegalie, colecistită, colelitiază		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupție cutanată tranzitorie	Dermatită exfoliativă, alopecie, erupții maculo-papulare, prurit, eritem	Sindrom Stevens-Johnson, fototoxicitate, purpură, urticarie, dermatită alergică, erupții papulare, erupții maculare, eczemă	Necroliză epidermică toxică, reacții la medicament cu eozinofile și simptome sistemice (DRESS), angioedem, keratoză actinică*, pseudoporfirie, eritem polimorf, psoriazis, erupție indusă de medicament	Lupus eritematos cutanat*, efelide*, lentigo*
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Dureri de spate	Artrită		Periostită*
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Insuficiență renală acută, hematurie	Necroză tubulară renală, proteinurie, nefrită		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Febră cu valori mari	Dureri toracice, edem facial <sup>11</sup> , astenie, frisoane	Reacție la nivelul locului de administrare, sindrom pseudogripal		
<b>Investigații diagnostice</b>		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 nuchală 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 leziuni hepatice induse de medicament, hepatită toxică, toxicitate hepatocelulară și hepatotoxicitate.

<sup>11</sup> Include edem periorbital, edem labial și edem la nivelul gurii

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Tulburări de vedere*

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

Mecanismul de acțiune nu este cunoscut, deși se presupune că acțiunea este, cel mai probabil, localizată la nivelul retinei. Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, care a investigat impactul voriconazolului asupra funcțiilor retiniene, voriconazolul a determinat diminuarea amplitudinii undelor electroretinografice (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*

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

Dacă la un pacient apare o erupție cutanată tranzitorie, acesta trebuie atent monitorizat, iar dacă leziunile evoluează, tratamentul cu Voriconazol Accordpharma trebuie întrerupt. În special în cursul tratamentului de lungă durată, au fost raportate reacții de fotosensibilitate cum sunt efelide, lentigo și keratoză 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 valorilor serice ale transaminazelor >3 x LSN (fără a cuprinde în mod necesar un eveniment advers) în cadrul studiului cu voriconazol pentru indicațiile terapeutice a fost de 18% (319/1768) la adulți și de 25,8% (73/283) la subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat voriconazol pentru utilizare combinată, în scop terapeutic și profilactic. Modificarea valorilor testelor funcționale hepatice poate fi asociată concentrațiilor plasmatiche crescute și/sau dozelor mari.

Majoritatea valorilor anormale ale 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 toxicitate hepatică gravă la pacienți cu alte afecțiuni preexistente grave. Acestea includ cazuri de icter și de 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 brusc, febră, transpirații abundente, tahicardie, constricție toracică, dispnee, stare de slăbiciune, greață, prurit și erupții cutanate. Simptomele au apărut imediat după începerea perfuziei (vezi și pct. 4.4).

#### Profilaxie

Într-un studiu deschis, comparativ, multicentric care a comparat utilizarea voriconazolului și itraconazolului pentru profilaxie primară la adulți și adolescenți la care s-a efectuat TCSH alogen, fără IFI anterioară confirmată sau suspectată, întreruperea permanentă a administrării voriconazolului din cauza RA a fost raportată la 39,3% dintre subiecți, față de 39,6% dintre subiecții din brațul tratat cu itraconazol. RA hepatice apărute în urma tratamentului au dus la întreruperea permanentă a medicației din studiu la 50 de subiecți (21,4%) tratați cu voriconazol și la 18 de subiecți (7,1%) tratați cu itraconazol.

#### *Copii și adolescenți*

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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, cărora li s-a administrat o doză de voriconazol de până la 5 ori mai mare decât

doza administrată intravenos recomandată. A fost raportat o singură reacție adversă de fotofobie cu durată de 10 minute.

Nu se cunoaște niciun antidot pentru voriconazol.

Voriconazolul este hemodializabil, cu un clearance de 121 ml/min. În cazul supradozajului, hemodializa poate ajuta la eliminarea voriconazolului din organism. Vehiculul pentru administrare intravenoasă, hidroxipropilbetadex, este hemodializabil cu un clearance de  $37,5 \pm 24$  ml/min. În caz de supradozaj, hemodializa poate ajuta la îndepărtarea din organism a voriconazolului și hidroxipropilbetadexului.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamie

În cadrul a 10 studii efectuate pentru indicații terapeutice, mediana concentrațiilor plasmatice medii și maxime determinate la fiecare subiect în parte a fost de 2425 ng/ml (interval inter-cuartil între 1193 și 4380 ng/ml) și, respectiv, de 3742 ng/ml (interval intercuartil între 2027 și 6302 ng/ml). În studiile efectuate pentru indicații terapeutice nu s-a identificat o asocieră pozitivă între concentrația plasmatică medie, maximă sau minimă și eficacitatea voriconazolului, iar această corelație nu a fost studiată în cadrul studiilor efectuate pentru indicația de profilaxie.

Analizele de farmacocinetică-farmacodinamie ale datelor din cadrul studiilor clinice au identificat asocieri pozitive între concentrațiile plasmatice ale voriconazolului și tulburările funcționale hepatice și tulburările de vedere. Ajustarea dozelor în studiile efectuate pentru indicația de profilaxie nu a fost studiată.

#### Eficacitate și siguranță clinică

*In vitro*, voriconazolul exercită activitate antifungică cu spectru larg, cu potență antifungică asupra speciilor de *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 limitată la substanțele antifungice existente.

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

Alte infecții fungice tratate (frecvent cu răspuns parțial sau complet) au inclus cazuri izolate de *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*,

*Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., incluzând *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* și *Trichosporon* spp., incluzând infecții cu *T. beigelii*.

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

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

#### Valori prag

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

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

Totuși, activitatea *in vitro* a voriconazolului împotriva speciilor de *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 sensibilității antifungice este disponibilă, rezultatele CMI pot fi interpretate utilizând criteriul valorii prag stabilit de către Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST).

#### Valorile prag EUCAST

Speciile de <i>Candida</i>	Valoare prag CMI (mg/l)	
	≤S (Sensibilă)	>R (Rezistentă)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	Date insuficiente	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	Date insuficiente	
Alte <i>Candida</i> spp. <sup>4</sup>	Date insuficiente	

<sup>1</sup> Tulpinile care prezintă CMI mai mari decât valoarea prag de sensibilitate (S) sunt rare sau nu au fost încă raportate. Testele de identificare și de determinare a sensibilității antimicrobiene, în oricare dintre aceste izolate, trebuie repetate și, dacă rezultatul este confirmat, tulpina izolată se trimite la un laborator de referință.

<sup>2</sup> În studiile clinice, răspunsul la voriconazol în cazul pacienților cu infecții cu *C. glabrata* a fost cu 21% mai mic comparativ cu infecțiile cu *C. albicans*, *C. parapsilosis* și *C. tropicalis*. Datele *in vitro* au arătat o ușoară creștere a rezistenței *C. glabrata* la voriconazol.<sup>3</sup> În studiile clinice, răspunsul la voriconazol în infecții cu *C. krusei* a fost similar cu cel obținut în cazul infecțiilor cu *C. albicans*, *C. parapsilosis* și *C. tropicalis*. Totuși, deoarece EUCAST a avut la dispoziție numai 9 cazuri pentru analiză, nu există în prezent suficiente date în vederea stabilirii valorilor prag clinice pentru *C. krusei*.

<sup>4</sup> EUCAST nu a determinat valorile prag ale voriconazolului pentru alte specii.

#### Experiența clinică

Succesul terapeutic este definit în această secțiune ca răspuns complet sau parțial.

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

*In vitro*, voriconazolul are acțiune fungicidă față de *Aspergillus* spp. Eficacitatea și beneficiul privind supraviețuirea în cazul tratamentului cu voriconazol, comparativ cu terapia convențională cu amfotericină B, 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, ulterior utilizându-se o doză de întreținere de 4 mg/kg administrată la interval de 12 ore, timp de minimum 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 mediană a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă a fost de 10 zile (interval cuprins între 2 - 85 zile). După tratamentul cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă, durata mediană a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale orală a fost de 76 de zile (interval cuprinse între 2 - 232 de zile).

Un răspuns global satisfăcător (remitere completă sau parțială a tuturor semnelor și simptomelor, anomaliiilor radiografice/bronhoscopice prezente la momentul inițial) a fost observat la 53% din pacienții tratați cu voriconazol, comparativ cu 31% dintre pacienții tratați cu un comparator. Rata de supraviețuire la 84 zile în cazul voriconazolului a fost semnificativ statistic mai mare decât cea observată în cazul administrării comparatorului, 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, care a avut rezultate pozitive la subiecții cu factori de risc pentru un prognostic nefavorabil, inclusiv boala greaă contra gazdă și, în particular, infecțiile cerebrale (de obicei, asociate cu o mortalitate de aproape 100%).

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

Candidemie 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), cu candidemie confirmată, dintre care 248 au fost 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 mediană a tratamentului a fost de 15 zile, în ambele brațe de tratament. În analiza primară, succesul răspunsului terapeutic, așa cum a fost evaluat de către un Comitet de Revizuire a Datelor (CRD) care nu a fost informat cu privire la medicamentul investigat, a fost definit ca rezoluția/ameliorarea tuturor semnelor și simptomelor clinice de infecție, cu eradicarea *Candida* din sânge și din țesuturile profunde infectate, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului (TT). Cazurile neevaluate la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului au fost considerate eșecuri terapeutice. În această analiză, succesul răspunsului terapeutic a fost observat la 41% din pacienții din ambele grupuri.

Într-o analiză secundară, care a folosit evaluarea CRD la ultimul interval de timp cuantificabil (TT, sau la 2, 6 sau 12 săptămâni după TT) voriconazolul și schema de tratament cuprinzând amfotericină B urmată de fluconazol au avut rate de succes ale răspunsului terapeutic de 65% și, respectiv, 71%. Evaluarea investigatorului asupra succesului terapeutic la fiecare dintre aceste momente din timp este prezentată în următorul tabel:

<i>Moment de timp</i>	<i>Voriconazol</i> (N=248)	<i>Amfotericină B</i> → <i>fluconazol</i> (N=122)
-----------------------	-------------------------------	---



La terminarea tratamentului	178 (72%)	88 (72%)
După 2 săptămâni de la terminarea tratamentului	125 (50%)	62 (51%)
După 6 săptămâni de la terminarea tratamentului	104 (42%)	55 (45%)
După 12 săptămâni de la terminarea tratamentului	104 (42%)	51 (42%)

#### Infecții grave cu *Candida* refractare la tratament

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

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

Voriconazolul este eficient față următoarele microorganisme patogene fungice rare:

*Scedosporium* spp.: s-au înregistrat răspunsuri pozitive la terapia cu voriconazol la 16 (6 răspunsuri complete, 10 răspunsuri parțiale) din 28 de pacienți infectați cu *S. apiospermum* și la 2 (ambele răspunsuri parțiale) din 7 pacienți infectați cu *S. prolificans*. 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. Dintre 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 avut rezultate favorabile.

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 persoanele care au efectuat TCSH fără IFI anterioară confirmată sau suspectată

Într-un studiu deschis, cu comparator, multicentric, efectuat la pacienți adulți și adolescenți la care s-a efectuat TCSH alogen, fără IFI anterioară confirmată sau suspectată, voriconazolul a fost comparat cu itraconazolul, ca profilaxie primară. Succesul a fost definit ca fiind capacitatea de a continua profilaxia cu medicația de studiu pentru 100 de zile după TCSH (fără întreruperi > 14 zile) și supraviețuirea fără IFI confirmată sau suspectată pentru 180 de zile după TCSH. Grupul în intenție de tratament modificată (ITTM) a inclus 465 de pacienți la care s-a efectuat TCSH alogen, dintre care 45% din pacienți aveau LMA. Dintre toți pacienții, la 58% s-au aplicat scheme terapeutice de condiționare mieloablative. Profilaxia cu medicamentul de studiu a fost începută imediat după TCSH : 224 pacienți au fost tratați cu voriconazol și 241 au fost tratați cu itraconazol. Durata mediană a profilaxiei cu medicamentul de studiu a fost de 96 de zile pentru voriconazol și de 68 de zile pentru itraconazol în grupul ITTM.

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

Criteriile finale de evaluare ale studiului	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferența în procente și intervalul de încredere de 95% (ÎÎ)	Valoarea-P
Succes terapeutic la ziua 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**

Succes terapeutic la ziua 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Efectuarea a cel puțin 100 de zile de profilaxie cu medicația de studiu	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Supraviețuire la ziua 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Dezvoltarea unei IFI confirmate sau suspectate la ziua 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Dezvoltarea unei IFI confirmate sau suspectate la ziua 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Dezvoltarea unei IFI confirmate sau suspectate în timpul tratamentului cu medicamentul de studiu	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

\* Criteriul final principal al studiului

\*\* Diferența în proporții, Î 95% și valorile p obținute după ajustarea pentru randomizare.

Rata de urgență a IFI la ziua 180 și criteriul final principal al studiului, care este Succes terapeutic la ziua 180, pentru pacienții cu LMA și, respectiv, scheme terapeutice de condiționare mieloablative, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

### LMA

Criteriile finale de evaluare ale studiului	Voriconazol (N=98)	Itraconazol (N=109)	Diferența în procente și intervalul de încredere de 95% (Î)
Emergența IFI – Ziua 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%)**
Succes terapeutic la Ziua 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

\* Criteriul final principal al studiului

\*\*Folosind o marjă de 5%, non inferioritatea este demonstrată

\*\*\*Diferența în procente, Î 95% obținută după ajustarea pentru randomizare

### Scheme terapeutice de condiționare mieloablativă

Criteriile finale de evaluare ale studiului	Voriconazol (N=125)	Itraconazol (N=143)	Diferența în proporții și intervalul de încredere de 95% (Î)
Emergența IFI – Ziua 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Succes terapeutic la Ziua 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

\* Criteriul final principal al studiului

\*\*Folosind o marjă de 5%, non inferioritatea este demonstrată

\*\*\*Diferența în procente, Î 95% obținută după ajustarea pentru randomizare

### Profilaxia secundară a IFI - eficacitate la persoanele care au efectuat TCSH, cu IFI anterioară confirmată sau suspectată

Voriconazolul a fost investigat ca profilaxie secundară într-un studiu deschis, non-comparativ, multicentric, la adulți la care s-a efectuat TCSH alogen, cu IFI anterioară confirmată sau suspectată. Criteriul final principal de evaluare a fost frecvența de apariție a IFI confirmate sau suspectate în timpul primului an după TCSH. Grupul ITTM a inclus 40 de pacienți cu IFI anterioară, inclusiv 31 cu aspergiloză, 5 cu candidoză și 4 cu alte IFI. Durata medie a profilaxiei cu medicamentul de studiu a fost de 95,5 zile în grupul IDTM.

IFI confirmate sau suspectate au apărut la 7,5% (3/40) dintre pacienți în timpul primului an după TCSH, inclusiv un caz de candidemie, un caz de scedosporioză (ambele recăderi ale unor IFI

anterioare) și un caz de zygomicoză. Rata de supraviețuire la ziua 180 a fost de 80,0% (32/40) și la 1 an a fost de 70,0% (28/40).

#### Durata tratamentului

În studiile clinice, 705 pacienți au fost tratați cu voriconazol pentru o perioadă mai mare de 12 săptămâni, 164 de pacienți fiind tratați cu voriconazol timp de peste 6 luni.

#### Copii și adolescenți

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

#### Studii clinice privind influența asupra intervalului QTc

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Caracteristici farmacocinetice generale

Farmacocinetica voriconazolului a fost studiată la subiecți sănătoși, categorii speciale de populație și la pacienți. În cursul administrării orale a dozelor de 200 mg sau 300 mg, de două ori pe zi, timp de 14 zile, la pacienți cu risc de aspergiloză (în special la pacienți cu afecțiuni limfatice sau hematopoietice maligne), caracteristicile farmacocinetice observate de absorbție rapidă și constantă, acumulare și farmacocinetică non-liniară au fost concordante cu cele observate la subiecții sănătoși.

Farmacocinetica voriconazolului este non-liniară, din cauza saturării metabolizării sale. Creșteri ale expunerii mai mult decât proporționale au fost observate odată cu creșterea dozei. Se estimează că, în medie, creșterea dozei administrate oral de la 200 mg de două ori pe zi la 300 mg de două ori pe zi duce la creșterea expunerii ( $ASC_{\tau}$ ) de 2,5 ori. Doza de întreținere administrată pe cale orală de 200 mg (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. Atunci când sunt administrate dozele de încărcare recomandate, intravenos sau oral, concentrațiile plasmatiche apropiate de valorile stării de echilibru sunt atinse în primele 24 de ore de la administrare. În lipsa utilizării dozei de încărcare, acumularea apare după administrarea de doze repetate de două ori pe zi, concentrațiile plasmatiche ale voriconazolului la starea de echilibru fiind atinse din ziua a 6-a la majoritatea subiecților.

Siguranța pe termen lung a utilizării de hidroxipropilbetadex la om este limitată la 21 de zile (250 mg/kg/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 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% și, respectiv, cu 24%. Absorbția voriconazolului nu este influențată de modificarea pH-ului gastric.

#### Distribuție

Volumul de distribuție al voriconazolului la starea de echilibru este estimat la 4,6 l/kg, sugerând o distribuție extensivă în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatice este estimată la 58%.

Probele de lichid cefalorahidian de la 8 pacienți incluși într-un program de tip „*compassionate use*” au arătat concentrații detectabile de voriconazol la toți pacienții.

#### Metabolizare

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

Variabilitatea inter-individuală 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, este anticipat faptul că 15-20% din populația asiatică sunt metabolizatori lenți. În cazul rasei caucaziene și negre prevalența metabolizatorilor lenți 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 homozigoților metabolizatori rapizi. Subiecții care sunt metabolizatori rapizi heterozigoți au, în general, o expunere la voriconazol de 2 ori mai mare decât în cazul homozigoților metabolizatori rapizi.

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

#### Eliminare

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

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

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

#### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

##### Sex

Într-un studiu efectuat cu doze repetate administrate oral,  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  la femei tinere sănătoase au fost cu 83% și, respectiv, cu 113% mai mari decât în cazul bărbaților tineri sănătoși (18-45 ani). În

același studiu, nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  între bărbații vârstnici sănătoși și femeile vârstnice sănătoase ( $\geq 65$  ani).

În cadrul programului clinic, nicio ajustare a dozei nu a fost făcută în funcție de sex. Profilul de siguranță și concentrațiile plasmatiche observate 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% și, 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 efectuate pentru indicațiile terapeutice nu a fost efectuată nicio ajustare a dozelor în funcție de vârstă. A fost observată o corelație între concentrațiile plasmatiche și vârstă. Profilul de siguranță al voriconazolului la pacienții tineri și la cei vârstnici fiind similar, nu este necesară nicio ajustare a dozelor la vârstnici (vezi pct. 4.2).

#### Copii și adolescenți

Dozele recomandate la copii și adolescenți au fost stabilite pe baza datelor obținute din analiza farmacocineticii în cadrul populației, la 112 copii imunocompromiși, cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 12$  ani și la 26 adolescenți imunocompromiși, cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 17$  ani. 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 pulbere pentru suspensie orală) au fost evaluate în cadrul a 3 studii de farmacocinetică 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 inter-individuală mai mare la copii și adolescenți, comparativ cu adulții.

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

Doza de întreținere administrată intravenos mai mare la copii și adolescenți față de adulți, este determinată de capacitatea de eliminare mai mare la copii și adolescenți, 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 pacienților adolescenți au fost comparabile cu cele de la adulți, în cazul administrării acelorași 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. Pe baza analizei farmacocineticii în cadrul populației reiese că la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani, cu greutate corporală mai mică de 50 kg, trebuie administrate dozele pentru copii (vezi pct. 4.2).

#### Insuficiență renală

Într-un studiu efectuat cu doză unică administrată oral (200 mg) la subiecții cu funcție renală normală și insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 41-60 ml / min) până la severă (clearance-ul creatininei <20 ml / ml), farmacocinetica voriconazolului nu a fost influențată în mod semnificativ de insuficiență renală. Legarea de proteinele plasmatică a voriconazolului a fost similară la subiecții cu grade diferite de insuficiență renală. Vezi recomandările de administrare și monitorizare de la pct. 4.2 și 4.4

La pacienții cu funcție renală normală, profilul farmacocinetic al hidroxipropilbetadex, o componentă a formei farmaceutice perfuzabile a voriconazolului, are o durată scurtă a timpului de înjumătățire plasmatică de 102 ore, și nu demonstrează acumulare după administrarea de doze zilnice repetate. La subiecții sănătoși și la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă, majoritatea (> 85%) dintr-o doză de 8 g de hidroxipropilbetadex este eliminată prin urină. La subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, valorile timpului de înjumătățire plasmatică au fost crescute peste valorile normale de aproximativ două, patru și respectiv șase ori. La acești pacienți perfuziile repetate pot duce la acumularea de hidroxipropilbetadex până la atingerea stării de echilibru. Hidroxipropilbetadex este eliminat prin hemodializă cu un clearance de  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### Insuficiență hepatică

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

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 șobolan, șoarece și câine, voriconazolul induce și modificări corticosuprarenale minime. Studiile convenționale de siguranță farmacologică, genotoxicitate sau potențial carcinogen nu au relevat un risc special pentru om.

În cadrul studiilor privind evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere, voriconazolul a demonstrat teratogenitate la șobolan și embriotoxicitate la iepure la expunere sistemică similară celei obținute la om la doze terapeutice. În studiile de dezvoltare pre- și postnatală efectuate la șobolan, la expuneri mai mici decât cele obținute la om după dozele terapeutice, voriconazolul a prelungit durata gestației și travaliul și a indus distocie, cu mortalitate maternă consecutivă și reducerea ratei de supraviețuire perinatală a puilor. Efectele asupra parturii sunt probabil mediate de mecanisme specifice speciilor, implicând diminuarea concentrațiilor plasmatică 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  
Clorhidrat de arginină  
Hidroxid de sodiu 0,1 M (pentru ajustarea pH-ului)  
Acid clorhidric 0,1 M (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă nu trebuie perfuzat prin aceeași linie sau canulă cu alte soluții perfuzabile. Punga trebuie verificată pentru a verifica faptul că perfuzia cu Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă este terminată. După terminarea perfuziei cu Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă, linia poate fi utilizată pentru administrarea altor soluții perfuzabile.

După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă nu poate fi utilizat în combinație cu clorură de sodiu 0,45% (4,5 mg / ml) soluție injectabilă și compus perfuzie intravenoasă cu lactat de sodiu, din cauza osmolalității scăzute. Preparate perfuzabile de sânge și perfuzia cu soluții concentrate de electroliți de scurtă durată: înainte de inițierea terapiei cu voriconazol trebuie corectate dezechilibrele electrolitice cum sunt: hipopotasemia, hipomagneziemia și hipocalcemia (vezi pct. 4.2 și 4.4) Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat simultan cu niciun preparat perfuzabil de sânge sau orice perfuzie cu soluții concentrate de electroliți de scurtă durată, chiar dacă se utilizează dispozitive de perfuzare separate.

Nutriție parenterală totală: perfuzia cu suplimente nutritive totale (SNT) nu este necesar să fie întreruptă când se administrează cu Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă, dar trebuie utilizate dispozitive de perfuzare separate. În cazul perfuziei printr-un cateter cu lumen multiplu, SNT trebuie administrate printr-o intrare diferită de cea utilizată pentru Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă. Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă nu trebuie diluat cu soluție perfuzabilă intravenoasă de bicarbonat de sodiu 4,2% (42 mg/ml). Nu se cunoaște compatibilitatea cu alte concentrații.

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flaconul sigilat: 2 ani.

#### După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării soluțiilor reconstituite cu 19,0 ml apă pentru preparate injectabile sau cu 19,0 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% (9 mg / ml) a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore, atunci când soluțiile sunt păstrate la temperatura camerei (15-25 °C) și la frigider (2 °C până la 8 °C).

#### După diluarea suplimentară

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării soluțiilor diluate până la 0,5 mg/ml și la 5,0 mg/ml utilizând solvenții detaliați la pct. 6.6 a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore, atunci când soluțiile sunt păstrate la temperatura camerei (15-25 °C) sau timp de 48 de ore atunci când soluțiile sunt păstrate la frigider (2 °C până la 8 °C).

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

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

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

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

Cutie cu flacon din sticlă transparentă, de tip I, cu capacitate de 30 ml, închis cu un dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu o capsă din aluminiu, cu disc din plastic polipropilenic.

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

Orice produs 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 Accordpharma 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 ml) de apă pentru preparate injectabile sau de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (9 mg/ml [0,9%]). Acest medicament este pentru o singură administrare și orice soluție neutilizată trebuie aruncată. Trebuie utilizate doar 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 care conține voriconazol 0,5-5 mg/ml.

### Volumul de concentrat Voriconazol Accordpharma 200 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă (10 mg/ml) necesar

Greutate corporală (kg)	Volumul de concentrat (10 mg/ml) de Voriconazol Accordpharma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă necesar pentru:				
	Doză de 3 mg/kg (număr de flacoane)	Doză de 4 mg/kg (număr de flacoane)	Doză de 6 mg/kg (număr de flacoane)	Doză de 8 mg/kg (număr de flacoane)	Doză 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 Ringer-lactat perfuzabilă și glucoză 5%



Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45% și glucoză 5%  
Soluție perfuzabilă de glucoză 5%  
Glucoză 5% în soluție perfuzabilă de clorură de potasiu 20 mEq  
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45%  
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% și glucoză 5%

Nu se cunoaște compatibilitatea voriconazolului cu alți solvenți decât cei prezentați la pct. 6.2.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa,  
Polonia

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

13682/2021/01

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

Data primei autorizări – Mai 2016  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2021