

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voriconazol Rompharm 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține voriconazol 200 mg.

După reconstituire (un volum total de 20 ml) fiecare ml conține voriconazol 10 mg. După reconstituire este necesară diluare suplimentară înaintea administrării.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu 221,17 mg.

Fiecare flacon conține sulfobutilbetadex sodic 3200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă sau aproape albă, fără urme vizibile de contaminare.

#### pH-ul și osmolalitatea după reconstituire:

- cu 19 ml de apă pentru preparate injectabile pH-ul este aproximativ 6,2 și osmolalitatea este aproximativ 445 mOsm/kg;

- cu 19 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pH-ul este aproximativ 5,4 și osmolalitatea este aproximativ 704 mOsm/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

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

Voriconazol Rompharm este tratamentul de primă intenție al pacienților cu infecții progresive, care

pot pune în pericol viața.

Profilaxia infecțiilor fungice invazive la pacienții cu risc crescut cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice (TCSH).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

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

Se recomandă ca Voriconazol Rompharm să se administreze cu o viteză maximă de 3 mg/kg și oră, în timp de 1-3 ore.

### Tratament

#### *Adulți*

Voriconazol Rompharm 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este numai pentru administrare intravenoasă. Formele de dozare orale cu voriconazol sunt disponibile la alți producători.

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

În tabelul de mai jos sunt prezentate detalii cu privire la recomandările de dozaj:

	Intravenos	Oral*	
		Pacienți cu greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg**	Pacienți cu greutate corporală sub 40 kg**
<b>Doza de încărcare (primele 24 de ore)</b>	6 mg/kg la fiecare 12 ore	400 mg la fiecare 12 ore	200 mg la fiecare 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

\*Formele de dozare orală cu voriconazol sunt disponibile la alți producători.

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

#### Durata tratamentului

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

#### Ajustarea dozei (Adulți)

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

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

Dacă pacientul nu tolerează tratamentul la o doză mai mare, doza orală de întreținere se reduce treptat

cu câte 50 mg până la doza de 200 mg de două ori pe zi (sau la 100 mg de două ori pe zi, la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg).

Pentru administrarea profilactică, consultați secțiunile de mai jos.

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

Voriconazolul trebuie administrat în doze asemănătoare celor pentru copii, deoarece, acești adolescenți cu greutate corporală mică, pot metaboliza voriconazolul într-un mod similar copiilor, decât adulților.

Dozele recomandate sunt următoarele:

	<b>Intravenos</b>	<b>Oral*</b>
<b>Doza de încărcare (primele 24 ore)</b>	9 mg/kg la fiecare 12 ore	Nu este recomandat
<b>Doza de întreținere (după primele 24 ore)</b>	8 mg/kg de două ori pe zi	9 mg/kg de două ori pe zi (o doză maximă de 350 mg de două ori pe zi)

\*Formulările orale cu voriconazol sunt disponibile la alți producători.

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

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

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

Voriconazolul trebuie administrat în doze asemănătoare celor pentru adulți.

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

Dacă răspunsul la tratament este inadecvat, doza intravenoasă poate fi crescută cu câte 1 mg/kg. Dacă tratamentul nu este tolerat de pacient, doza intravenoasă trebuie redusă cu câte 1 mg/kg. Utilizarea la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică sau renală, cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, nu a fost studiată (vezi pct. 4.8 și 5.2).

#### Profilaxia la adulți și copii

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

#### *Doze*

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

#### *Durata profilaxiei*

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

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

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

#### Ajustarea dozei

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

#### Ajustarea dozei în cazul administrării concomitente

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

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

#### Vârstnici

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

#### Insuficiență renală

La pacienții cu disfuncție renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 50 ml/min), vehiculul intravenos – sulfobutilbetadex sodic (SBECD) – se acumulează în organism. La acești pacienți trebuie să se administreze voriconazol oral, cu excepția situației în care raportul dintre risc și beneficiu terapeutic justifică folosirea voriconazolului intravenos. În acest caz, concentrațiile plasmatice de creatinină trebuie atent monitorizate și, dacă acestea cresc, se recurge la tratamentul cu voriconazol oral (vezi pct. 5.2).

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 intravenos, SBECD, este hemodializabil, cu un clearance de 55 ml/min.

#### Insuficiență hepatică

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

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

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

Administrarea de voriconazol a fost asociată cu creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice și semne clinice de afectare hepatică, cum ar fi icterul, și nu trebuie folosit la pacienții cu insuficiență hepatică severă decât dacă beneficiile depășesc riscul potențial. Pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie monitorizați atent pentru toxicitatea medicamentoasă (vezi pct. 4.8).

#### Copii și adolescenți

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

#### Mod de administrare

Voriconazol Rompharm trebuie reconstituit și diluat (vezi pct. 6.6) înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă. Nu se injectează 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, chinidină sau ivabradină deoarece creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor substanțe poate duce la prelungirea intervalului QTc și, rareori, la torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Hipersensibilitatea

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

#### Durata tratamentului

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

#### Funcția cardiovasculară

Voriconazolul a fost asociat cu prelungirea intervalului QTc. Rareori, au fost raportate cazuri de torsadă a vârfurilor la pacienți tratați cu voriconazol și care prezentau factori de risc, cum sunt: antecedente de cardiotoxicitate indusă de chimioterapie, cardiomiopatie, hipokaliemie și administrarea

concomitentă de medicamente cu risc potențial.

Voriconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu factori de risc în apariția aritmiilor, cum sunt:

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

#### Reacții legate de perfuzie

În cursul tratamentului cu forma intravenoasă de voriconazol, au fost observate reacții legate de perfuzie, îndeosebi înroșirea feței și greață. În funcție de severitatea acestor simptome, se poate decide întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

#### Toxicitatea hepatică

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

#### Monitorizarea funcției hepatice

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

Dacă valorile testelor funcționale hepatice cresc marcat, tratamentul cu Voriconazol Rompharm trebuie întrerupt, cu excepția cazului în care evaluarea medicală a raportului beneficiu-risc al tratamentului pacientului justifică continuarea utilizării.

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

#### Reacții adverse dermatologice grave

##### Fototoxicitate

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

##### Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS)

Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (inclusiv CCS cutanat in situ sau boala Bowen) a fost raportat la anumiți pacienți, dintre care unii au prezentat reacții fototoxice în antecedente. Dacă apar reacții de fototoxicitate, trebuie avut în vedere un consult multidisciplinar, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Voriconazol Rompharm și administrarea altor medicamente antifungice și pacientul trebuie îndrumat către un medic dermatolog. În situația în

care tratamentul cu Voriconazol Rompharm este continuat, în pofida apariției leziunilor legate de fototoxicitate, trebuie efectuată o evaluare dermatologică sistematică și regulată, pentru a permite detectarea și tratamentul precoce al leziunilor premaligne. Tratamentul cu Voriconazol Rompharm trebuie întrerupt dacă sunt identificate leziuni cutanate premaligne sau carcinom cu celule scuamoase (vezi mai jos secțiunea *Tratamentul de lungă durată*).

- Reacții adverse cutanate severe

La utilizarea voriconazolului au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Dacă un pacient dezvoltă erupții cutanate tranzitorii, trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă leziunile se agravează, tratamentul cu Voriconazol Rompharm trebuie întrerupt.

#### Evenimente suprarenaliene

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

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

#### Tratamentul de lungă durată

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

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

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

#### Reacții adverse oculare

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

#### Reacții adverse renale

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

#### Monitorizarea funcției renale

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

### Monitorizarea funcției pancreatice

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

### Copii și adolescenți

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

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

### Profilaxie

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

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

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

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

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

### Glasdegib (substrat al CYP3A4)

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

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

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

### Rifabutina (inductor puternic al CYP450)

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

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

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

administrarea de voriconazol (vezi pct. 4.3 și 4.5).

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

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

#### Metadona (substrat al CYP3A4)

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

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

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

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

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

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

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

#### Sodiu

Acest medicament conține 221,17 mg de sodiu per flacon, o cantitate echivalentă cu 11,05% din doza zilnică maximă recomandată de OMS, de 2 g de sodiu pentru un adult.

#### Derivat de ciclodextrină (sulfobutilbetadex sodic) utilizat ca excipient

Acest medicament conține ciclodextrină (3200 mg ciclodextrină în fiecare flacon, care este echivalent cu 160 mg/ml atunci când este reconstituit în 19 ml de solvent, vezi secțiunile 2, 6.1 și 6.6) care poate influența proprietățile (cum ar toxicitatea) substanței active și ale altor medicamente. Aspectele de siguranță ale ciclodextrinelor au fost luate în considerare în timpul dezvoltării și evaluării siguranței medicamentului.

Deoarece ciclodextrinele sunt excretate renal, poate apărea acumularea de ciclodextrină la pacienții cu disfuncție renală moderată până la severă.

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

Voriconazol este metabolizat de către izoenzimele citocromului P450 CYP2C19, CYP2C9 și CYP3A4, inhibând activitatea acestora. Inhibitorii sau inductorii acestor enzime pot crește, respectiv scădea concentrațiile plasmatice ale voriconazolului, existând și posibilitatea ca voriconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de către aceste izoenzime ale CYP450, în special pentru substanțele metabolizate de către CYP3A4, deoarece voriconazolul este un inhibitor

puternic al CYP3A4, deși creșterea ASC este dependentă de substrat (vezi tabelul de mai jos).

Cu unele excepții ce vor fi specificate, interacțiunile medicamentoase au fost studiate pe subiecți adulți sănătoși, de sex masculin, cu doze multiple, la starea de echilibru, utilizând voriconazol 200 mg de două ori pe zi (BID), administrat oral. Aceste rezultate sunt relevante și pentru alte grupe de pacienți, precum și pentru alte căi de administrare.

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

#### Tabel privind interacțiunile

În tabelul de mai jos sunt prezentate interacțiunile dintre voriconazol și alte medicamente (o dată pe zi, notată "QD", de două ori pe zi, notată "BID", de trei ori pe zi, notată "TID" și nedeterminată, notată "ND"). Direcția săgeții pentru fiecare parametru farmacocinetic are la bază valoarea 90% a intervalului de încredere a mediei geometrice, situându-se între ( $\leftrightarrow$ ), sub ( $\downarrow$ ) sau peste ( $\uparrow$ ) intervalul 80-125%. Asterixul (\*) indică interacțiune reciprocă.  $ASC_{\tau}$ ,  $ASC_t$  și  $ASC_{0-\infty}$  reprezintă aria de sub curbă corespunzătoare intervalului dozei, de la momentul 0 până la momentul la care determinarea este detectabilă, respectiv de la momentul 0 la infinit.

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

<b>Substanța activă [mecanismul interacțiunii]</b>	<b>Interacțiune Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
Astemizol, cisapridă, pimozidă, chinidină, terfenadină și ivabradină [substraturi CYP3A4]	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, creșterea concentrațiilor plasmatiche ale acestor medicamente poate duce la prelungirea intervalului QTc și, rareori, la apariția torsadei vârfurilor.	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Carbamazepină și medicamente barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu, fenobarbital, mefobarbital) [inductori potenți ai CYP450]	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, carbamazepina și medicamentele barbiturice cu durată lungă de acțiune pot scădea semnificativ concentrațiile plasmatiche ale voriconazolului.	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Efavirenz (inhibitor nonnucleozidic al reverstranscriptazei) [inductor al CYP450, inhibitor și substrat al CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, administrare concomitentă cu voriconazol 200 mg BID*	Efavirenz $C_{max}$ $\uparrow$ 38% Efavirenz $ASC_{\tau}$ $\uparrow$ 44% Voriconazol $C_{max}$ $\downarrow$ 61% Voriconazol $ASC_{\tau}$ $\downarrow$ 77%  Comparativ cu efavirenz 600 mg QD, Efavirenz $C_{max}$ $\leftrightarrow$ Efavirenz $ASC_{\tau}$ $\uparrow$ 17%	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).  Voriconazol poate fi administrat concomitent cu efavirenz dacă doza de întreținere a voriconazolului este crescută la 400 mg BID și doza de efavirenz este scăzută

<b>Substanța activă</b> <i>[mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
Efavirenz (300 mg QD, administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)*	Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{max}$ ↑ 23% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↓ 7%	la 300 mg QD. Când tratamentul cu voriconazol este întrerupt, va fi reinstituit dozajul inițial al efavirenzului. (vezi pct. 4.2 și 4.4).
Alcaloizii din ergot (de exemplu, ergotamină și dihidroergotamină) <i>[substraturi ale CYP3A4]</i>	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, voriconazolul poate determina creșterea concentrației plasmatice a alcaloizilor din ergot, putând duce la ergotism.	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Lurasidonă <i>[substrat al CYP3A4]</i>	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazol să determine creșterea semnificativă a concentrației plasmatice a lurasidonei.	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Naloxegol <i>[substrat CYP3A4]</i>	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrației plasmatice a naloxegol.	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Rifabutină <i>[inductor potent al CYP450]</i>  300 mg QD  300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 350 mg BID)*  300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol $C_{max}$ ↓ 69% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↓ 78%  Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{max}$ ↓ 4% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↓ 32%  Rifabutină $C_{max}$ ↑ 195% Rifabutină $ASC_{\tau}$ ↑ 331% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{max}$ ↑ 104% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↑ 87%	Administrarea concomitentă de voriconazol și rifabutină trebuie evitată cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile. Doza de întreținere a voriconazolului poate fi crescută la 5 mg/kg BID, administrate intravenos sau de la 200 mg la 350 mg BID, administrate oral (de la 100 mg la 200 mg BID, administrate oral, la pacienții cu greutatea sub 40 kg) (vezi pct. 4.2). În cazul administrării concomitente de rifabutină și voriconazol, se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei complete și a reacțiilor adverse la rifabutină (de exemplu, uveită).
Rifampicină (600 mg QD) <i>[inductor potent CYP450]</i>	Voriconazol $C_{max}$ ↓ 93% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↓ 96%	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Ritonavir (inhibitor de protează) <i>[inductor potent al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4]</i>  Doză mare (400 mg BID)	Ritonavir $C_{max}$ și $ASC_{\tau}$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ ↓ 66% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↓ 82%	Administrarea concomitentă de voriconazol și doze mari de ritonavir (minimum 400 mg

Substanța activă [mecanismul interacțiunii]	Interacțiune Modificări ale mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Doză mică (100 mg BID)*	Ritonavir $C_{max}$ ↓ 25% Ritonavir $ASC_{\tau}$ ↓ 13% Voriconazol $C_{max}$ ↓ 24% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↓ 39%	BID) este <b>contraindicată</b> (vezi pct. 4.3).  Administrarea concomitentă de voriconazol și doze mici de ritonavir (100 mg BID) trebuie evitată, cu excepția situației în care evaluarea la pacient a raportului beneficiu/risc justifică administrarea de voriconazol.
Sunătoare [inductor al CYP450; inductor al P-gp] 300 mg TID (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg doză unică)	Într-un studiu publicat independent, voriconazol $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59%	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Tolvaptan [substrat al CYP3A]	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatiche de tolvaptan.	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Venetoclax [substrat CYP3A]	Deși nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatiche ale venetoclax.	Administrarea concomitentă de voriconazol este <b>contraindicată</b> la inițiere și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax (vezi pct. 4.3). Este necesară reducerea dozei de venetoclax, conform instrucțiunilor din informațiile despre prescrierea venetoclax, în timpul dozării zilnice stabile: se recomandă monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate.
Fluconazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4]	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 57% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↑ 79% Fluconazol $C_{max}$ ND Fluconazol $ASC_{\tau}$ ND	Nu s-a stabilit dacă prin reducerea dozei și/sau a frecvenței administrării voriconazolului și fluconazolului se elimină acest efect. Monitorizarea evenimentelor adverse asociate voriconazolului este recomandată dacă voriconazolul este administrat consecutiv fluconazolului.
Fenitoină [substrat CYP2C9 și inductor potent CYP450]		Administrarea concomitentă de voriconazol și fenitoină trebuie evitată, cu excepția

<b>Substanța activă</b> <i>[mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
300 mg QD  300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 49% Voriconazol ASC <sub>τ</sub> ↓ 69%  Fenitoină C <sub>max</sub> ↑ 67% Fenitoină ASC <sub>τ</sub> ↑ 81% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 34% Voriconazol ASC <sub>τ</sub> ↑ 39%	situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de fenitoină.  Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazolul atunci când doza de întreținere de voriconazol este crescută la 5 mg/kg BID, administrate intravenos sau de la 200 mg la 400 mg BID, administrate oral (de la 100 mg la 200 mg BID, administrate oral, la pacienții cu greutatea sub 40 kg) (vezi pct. 4.2).
Letermovir <i>[inductor al CYP2C9 și CYP2C19]</i>	Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 39% Voriconazol ASC <sub>0-12</sub> ↓ 44% Voriconazol C <sub>12</sub> ↓ 51%	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă de voriconazol cu letermovir, monitorizați pierderea eficacității voriconazolului.
Flucloxacilină <i>[inductor al CYP450]</i>	S-a raportat scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de voriconazol.	Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă de voriconazol cu flucloxacilină, monitorizați pierderea potențială a eficacității voriconazolului (de exemplu, prin monitorizarea terapeutică a medicamentului); poate fi necesară mărirea dozei de voriconazol.
Glasdegib <i>[substrat al CYP3A4]</i>	Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazol să mărească concentrațiile plasmatice ale glasdegib și să crească riscul de prelungire a intervalului QTc.	Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG (vezi pct. 4.4).
Inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[substraturi ale CYP3A4]</i>	Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazol să mărească concentrațiile plasmatice ale inhibitorilor de tirozin kinază metabolizați de CYP3A4.	Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă, se recomandă reducerea dozei de inhibitori de tirozin kinază (vezi pct. 4.4).
Anticoagulante Warfarina (30 mg doză unică, administrată concomitent cu 300 mg BID voriconazol) <i>[substrat al CYP2C9]</i>	Creșterea maximă a timpului de protrombină a fost de aproximativ 2 ori.	La pacienții tratați cu cumarinice concomitent cu voriconazol, timpul de protrombină trebuie monitorizat atent iar dozele de

<b>Substanța activă</b> <i>[mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
Alte anticoagulante cumarinice orale (de exemplu fenprocumonă, acenocoumarol) <i>[substraturi ale CYP2C9 și CYP3A4]</i>	Deși nu au fost realizate studii în acest sens, voriconazolul poate duce la creșterea concentrației plasmatică a cumarinicelor și, de aceea, poate determina creșterea timpului de protrombină.	anticoagulante trebuie ajustate corespunzător.
Ivacaftor <i>[substrat CYP3A4]</i>	Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatică ale ivacaftor, cu risc de reacții adverse crescute.	Se recomandă reducerea dozei de ivacaftor.
Benzodiazepine <i>[substraturi ale CYP3A4]</i> Midazolam (0,05 mg/kg i.v. doză unică)  Midazolam (7,5 mg oral, doză unică)  Alte benzodiazepine (de exemplu triazolam, alprazolam)	Într-un studiu independent, publicat, ASC <sub>0-∞</sub> a midazolam ↑ de 3,7 ori  Într-un studiu independent, publicat, C <sub>max</sub> a midazolam ↑ de 3,8 ori, ASC <sub>0-∞</sub> a midazolam ↑ de 10,3 ori  Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatică ale altor benzodiazepine metabolizate de CYP3A4 și prelungirea efectului sedativ.	Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de benzodiazepine.
Imunodeprimante <i>[substraturi ale CYP3A4]</i>  Sirolimus (2 mg doză unică)  Everolimus <i>[de asemenea substrat al glicoproteinei P]</i>  Ciclosporină (la pacienții cu transplant renal, în fază stabilă, aflați în tratament de lungă durată cu ciclosporină)	Într-un studiu publicat independent, Sirolimus C <sub>max</sub> ↑ 6.6 ori Sirolimus ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 11 ori  Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatică ale everolimus.  Ciclosporin C <sub>max</sub> ↑ 13% Ciclosporin ASC <sub>τ</sub> ↑ 70%	Administrarea concomitentă de voriconazol și sirolimus este contraindicată (vezi pct. 4.3).  Administrarea concomitentă de voriconazol și everolimus nu este recomandată deoarece este de așteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatică ale everolimus (vezi pct. 4.4).  La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienți aflați deja în tratament cu ciclosporină, se recomandă ca

Substanța activă [mecanismul interacțiunii]	Interacțiune Modificări ale mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Tacrolimus (0,1 mg/kg doză unică)	Tacrolimus $C_{max}$ ↑ 117% Tacrolimus $ASC_{\tau}$ ↑ 221%	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, dacă este necesar, dozele trebuie crescute.</u>  La inițierea terapiei 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, dacă este necesar, dozele trebuie crescute.</u>
Opioizi cu durată lungă de acțiune [substraturi ale CYP3A4]  Oxicodonă (10 mg doză unică)	Într-un studiu publicat independent, Oxicodonă $C_{max}$ ↑ 1.7 ori Oxicodonă $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3.6 ori	Poate fi necesară reducerea dozei de oxicodonă și a altor opioizi cu durată lungă de acțiune metabolizați pe calea CYP3A4 (de exemplu, hidrocodonă). Se recomandă monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse asociate opioizilor.
Metadonă (32-100 mg QD) [substrat CYP3A4]	R-metadonă (metabolitul activ farmacologic) $C_{max}$ ↑ 31% R-metadonă (metabolitul activ farmacologic) $ASC_{\tau}$ ↑ 47% S-metadonă $C_{max}$ ↑ 65% S-metadonă $ASC_{\tau}$ ↑ 103%	Se recomandă monitorizarea frecventă pentru reacții adverse și toxicitate, inclusiv pentru prelungirea intervalului QTc, asociate metadonei. Reducerea dozei de metadonă poate fi necesară.
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)		Este recomandată

<b>Substanța activă</b> <i>[mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice</b> <b>(%)</b>	<b>Recomandări privind</b> <b>administrarea concomitentă</b>
[ <i>substraturi ale CYP2C9</i> ]  Ibuprofen (400 mg doză unică)  Diclofenac (50 mg doză unică)	S-Ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-Ibuprofen $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100%  Diclofenac $C_{max}$ ↑ 114% Diclofenac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78%	monitorizarea frecventă a evenimentelor adverse și a toxicității legate de AINS. Ajustarea dozelor de AINS poate fi necesară.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat al CYP2C19 și CYP3A4]</i>	Omeprazol $C_{max}$ ↑ 116% Omeprazol $ASC_{\tau}$ ↑ 280% Voriconazol $C_{max}$ ↑ 15% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↑ 41%  Metabolizarea altor inhibitori ai pompei de protoni, care sunt și substraturi ale CYP2C19, poate fi, de asemenea, inhibată de voriconazol.	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 CYP3A4; inhibitor al CYP2C19]</i>  Noretisteronă/etinilestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Etinilestradiol $C_{max}$ ↑ 36% Etinilestradiol $ASC_{\tau}$ ↑ 61% Noretisterone $C_{max}$ ↑ 15% Noretisterone $ASC_{\tau}$ ↑ 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 doză unică, administrat concomitant cu naloxonă)  Fentanil (5 μg/kg 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 de către citocromul CYP3A4 (de exemplu, sufentanil). Se recomandă monitorizarea suplimentară și frecventă a pacienților pentru deprimarea respiratorie și alte reacții adverse asociate opioizilor.
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 plasmatice a statinelor metabolizate de CYP3A4 și să provoace rabdomioliză.	Dacă administrarea concomitentă de voriconazol cu statine metabolizate de CYP3A4 nu poate fi evitată, se recomandă ajustarea dozelor 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 plasmatice a sulfonilureicelor și să provoace hipoglicemie.	Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Se recomandă ajustarea dozelor de sulfonilureice.

<b>Substanța activă</b> <i>[mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
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 plasmaticice ale alcaloizilor din vinca și apariția de neurotoxicitate.	Se recomandă ajustarea dozelor de alcaloizi din vinca.
Alți inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, saquinavir, amprenavir și nelfinavir)* <i>[substraturi 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 proteazei HIV și că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată de inhibitorii proteazei HIV.	Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru a preveni orice fenomene de toxicitate medicamentoasă și/sau pierderea eficacității și ajustarea dozelor.
Alți inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT) (de exemplu, delavirdină, nevirapină)* <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 voriconazol indică faptul că metabolizarea voriconazolului poate fi stimulată de INNRT.	Se recomandă monitorizarea atentă a apariției oricărui fenomen de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă a eficacității și ajustarea dozelor.
Tretinoină <i>[substrat al CYP3A4]</i>	Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, voriconazol poate duce la creșterea concentrațiilor plasmaticice ale tretinoinei și la creșterea riscului de reacții adverse (pseudotumor cerebri, hipercalcemie).	Se recomandă ajustarea dozei de tretinoină în timpul tratamentului cu voriconazol și după întreruperea acestuia.
Cimetidină (400 mg BID) <i>[inhibitor nespecific al CYP450, care crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 18% Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↑ 23%	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Digoxină (0,25 mg QD) <i>[substrat pentru glicoproteina P]</i>	Digoxină $C_{max}$ ↔ Digoxină $ASC_{\tau}$ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibitor și substrat al CYP3A4]</i>	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $ASC_{\tau}$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ ↔ Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Antibiotice macrolide  Eritromicină (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i>  Azitromicină (500 mg QD)	  Voriconazol $C_{max}$ și $ASC_{\tau}$ ↔  Voriconazol $C_{max}$ și $ASC_{\tau}$ ↔ Nu se cunoaște efectul voriconazolului asupra eritromicinei sau azitromicinei.	  Nu este necesară ajustarea dozelor.

<b>Substanța activă</b> <i>[mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
Acid micofenolic (1 g doză unică) <i>[substrat al UDP-glucuronil transferazei]</i>	Acid micofenolic $C_{max} \leftrightarrow$ Acid micofenolic $ASC_t \leftrightarrow$	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Corticosteroizi  Prednisolon (60 mg doză unică) <i>[substrat al CYP3A4]</i>	Prednisolon $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednisolon $ASC_{0-\infty} \uparrow 34\%$	Nu este necesară ajustarea dozelor.  Pacienții care se află în tratament de lungă durată cu voriconazol și corticosteroizi (inclusiv corticosteroizi inhalatori, de exemplu, budesonid și corticosteroizi intranazali) trebuie să fie monitorizați atent pentru disfuncție corticosuprarenaliană atât în timpul tratamentului, cât și atunci când voriconazolul este întrerupt (vezi pct. 4.4).
Ranitidină (150 mg BID) <i>[crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol $C_{max}$ și $ASC_{\tau} \leftrightarrow$	Nu este necesară ajustarea dozelor.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

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

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

Voriconazol Rompharm nu trebuie administrat în timpul sarcinii, decât dacă beneficiul pentru mamă depășește în mod cert riscul potențial pentru făt.

##### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie întotdeauna să utilizeze mijloace eficiente de contracepție în timpul tratamentului.

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

În studiul 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 Rompharm are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Poate determina tulburări tranzitorii și reversibile ale vederii, incluzând vedere încețoșată, creșterea sau diminuarea percepției vizuale și/sau fotofobie. În cazul apariției acestor manifestări, pacienții trebuie să evite activitățile care implică un risc potențial, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

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

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburări vizuale, febră, erupții cutanate tranzitorii, vărsături, greață, diaree, cefalee, edeme periferice, modificarea analizelor de laborator pentru funcția hepatică, insuficiență respiratorie și dureri abdominale.

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

### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, deoarece majoritatea studiilor au fost deschise, sunt prezentate toate reacțiile adverse de cauzalitate și categoriile de frecvență ale acestora la 1873 adulți din cadrul studiilor terapeutice (1603) și de profilaxie (270) cumulate, clasificate pe sisteme și organe.

Categoriile de frecvență sunt exprimate astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu voriconazol:

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Frecvente <math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Mai puțin frecvente <math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Rare <math>\geq 1/10,000</math> și <math>&lt; 1/1000</math></b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Infecții și infestări		sinuzită	colită pseudomembranoasă		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)					Carcinom cu celule scuamoase (inclusiv CSS cutanat in situ sau boala Bowen)*
Tulburări hematologice și limfatice		agranulocitoză <sup>1</sup> , pancitopenie, trombocitopenie <sup>2</sup> , leucopenie, anemie	supresie medulară, limfadenopatie, eozinofilie	coagulare intravasculară diseminată	
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate	reacții anafilactoide	

<b>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 ≥ 1/10,000 și &lt; 1/1000</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări endocrine			insuficiență corticosuprarenaliană, hipotiroidie	hipertiroidie	
Tulburări metabolice și de nutriție	edem periferic	hipoglicemie, hipokaliemie, hiponatremie			
Tulburări psihice		depresie, halucinații, anxietate, insomnie, agitație, confuzie			
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	convulsii, sincopă, tremor, hipertonie <sup>3</sup> , parestezie, somnolență, amețeli	edem cerebral, encefalopatie <sup>4</sup> , tulburări extrapiramidale <sup>5</sup> , neuropatie periferică, ataxie, hipoestezie, disgeuzie	encefalopatie hepatică, sindrom Guillain-Barre, nistagmus	
Tulburări oculare	tulburări vizuale <sup>6</sup>	hemoragie retiniană	afectarea nervului optic <sup>7</sup> , edem papilar <sup>8</sup> , crize oculogire, diplopie, sclerită, blefarită	atrofie optică, opacifiere corneană	
Tulburări acustice și vestibulare			hipoacuzie, vertij, tinitus		
Tulburări cardiace		aritmie supraventriculară, tahicardie, bradicardie	fibrilație ventriculară, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, tahicardie supraventriculară	torsada vârfurilor, bloc atrioventricular complet, bloc de ramură, ritm nodal	
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială, flebită	tromboflebită, limfangită		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	insuficiență respiratorie <sup>9</sup>	sindrom de detresă respiratorie acută, edem pulmonar			
Tulburări gastrointestinale	diaree, vărsături,	cheilită, dispepsie, constipație,	peritonită, pancreatită, edem		

<b>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 ≥ 1/10,000 și &lt; 1/1000</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
ale	durere abdominală, greață	gingivită	lingual, duodenită, gastroenterită, glosită		
Tulburări hepatobiliare	anormalități ale valorilor testelor funcționale hepatice	icter, icter colestatic, hepatită <sup>10</sup>	insuficiență hepatică, hepatomegalie, colecistită, colelitiază		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie	dermatită exfoliativă, alopecie, erupții maculo-papulare, prurit, eritem	sindrom Stevens-Johnson <sup>8</sup> , fototoxicitate, purpură, urticarie, dermatită alergică, erupții papulare, erupții maculare, eczemă	necroliză epidermică toxică <sup>8</sup> , reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) <sup>8</sup> , angioedem, keratoză actinică*, pseudoporfirie, eritem polimorf, psoriazis, erupție medicamentoasă	lupus eritematos cutanat*, efelide*, lentigo*
Tulburări musculoschel etice și ale țesutului conjunctiv		dureri de spate	artrită		periostită*
Tulburări renale și ale căilor urinare		insuficiență renală acută, hematurie	necroză tubulară renală, proteinurie, nefrită		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră	dureri toracice, edem facial <sup>11</sup> , astenie, frisoane	reacție la nivelul locului de administrare, sindrom pseudogripal		
Investigații diagnostice		hipercreatininemie	hiperuremie, hipercolesterolemie		

\*RA identificate după punerea pe piață

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Descrierea reacțiilor adverse selecționate

#### *Tulburări vizuale*

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

Cu toate că mecanismul de acțiune este necunoscut, se presupune că acțiunea este localizată la nivelul retinei. Într-un studiu pe voluntari sănătoși cu investigarea impactului voriconazolului asupra funcțiilor retiniene, voriconazolul a determinat diminuarea amplitudinii undelor electroretinogramei (ERG). ERG măsoară curenții electrici de la nivelul retinei. Modificările ERG nu au evoluat după 29 de zile de tratament și au fost total reversibile după întreruperea tratamentului cu voriconazol.

După punerea pe piață au fost raportate evenimente adverse vizuale 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 subiacente grave și li s-au administrat concomitent multe medicamente. Majoritatea erupțiilor cutanate au fost de intensitate ușoară sau moderată. În cursul tratamentului cu voriconazol, pacienții au dezvoltat reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând 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).

În cazul apariției erupției cutanate tranzitorii, pacienții trebuie atent monitorizați, iar dacă leziunile evoluează, tratamentul cu Voriconazol Rompharm trebuie întrerupt. În special în cursul tratamentului de lungă durată au fost raportate reacții de fotosensibilitate, cum sunt efelidele, lentigo și keratoza actinică (vezi pct. 4.4).

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

#### *Teste funcționale hepatice*

Incidența generală a creșterilor transaminazelor > 3 x LSN (fără a cuprinde în mod necesar un eveniment advers) în cadrul programului terapeutic cu voriconazol a fost de 18% (319/1768) din adulții și de 25,8% (73/283) din subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat voriconazol pentru utilizarea combinată, în scop terapeutic și de profilaxie. Afectarea testelor funcționale hepatice poate fi asociată concentrațiilor plasmatiche crescute și/sau dozelor mari. Majoritatea testelor funcționale hepatice au revenit la valori normale fie în cursul tratamentului cu voriconazol fără modificarea dozelor, fie după ajustarea dozelor, inclusiv întreruperea tratamentului.

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

### Reacții legate de perfuzie

În timpul administrării formei intravenoase de voriconazol, la subiecți sănătoși, au fost observate reacții de tip anafilactoid, incluzând înroșirea feței, febră, transpirație, tahicardie, presiune toracică, dispnee, leșin, greață, prurit și erupții cutanate. Simptomele au apărut imediat după inițierea perfuziei (vezi pct. 4.4).

### *Profilaxie*

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

### *Copii și adolescenți*

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

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

Nu se cunoaște niciun antidot pentru voriconazol.

Voriconazolul este hemodializabil, cu un clearance de 121 ml/min. Vehiculul intravenos, sulfobutilbetadex sodic, este hemodializabil, cu un clearance de 55 ml/min. În cazul supradozajului, hemodializa poate fi eficientă atât pentru eliminarea voriconazolului, cât și a sulfobutilbetadex sodic

din organism.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

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

Analize farmacocinetice-farmacodinamice în cadrul studiilor clinice au relevat asocieri pozitive între concentrațiile plasmatice de voriconazol, pe de o parte, și tulburările hepatice funcționale și cele de vedere, pe de altă parte. În studiile de profilaxie nu a fost cercetată ajustarea dozei.

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

*In vitro*, voriconazolul exercită activitate antifungică cu spectru larg, cu potență antifungică asupra speciilor *Candida* (inclusiv asupra *C. krusei* rezistentă la fluconazol și asupra tulpinilor rezistente de *C. glabrata* și *C. albicans*) și activitate fungicidă asupra tuturor speciilor testate de *Aspergillus*. Suplimentar, voriconazolul prezintă activitate fungicidă *in vitro* asupra agenților patogeni fungici emergenți, precum *Scedosporium* sau *Fusarium* care au sensibilitate scăzută la agenții antifungici cunoscuți.

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

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

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

Față de următorii agenți patogeni a fost demonstrată o activitate *in vitro*, dar cu semnificație clinică necunoscută: *Curvularia* spp. și *Sporothrix* spp.

### Valori prag

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

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

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

### Valorile prag EUCAST

Speciile de <i>Candida</i> și <i>Aspergillus</i>	Valoarea prag a Concentrației Minime Inhibitoare (CMI) (mg/l)	
	≤ S (Sensibilă)	> R (Rezistentă)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0.06	0.25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0.06	0.25
<i>Candida glabrata</i>	Date insuficiente (DI)	DI
<i>Candida krusei</i>	DI	DI
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0.125	0.25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0.125	0.25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	DI	DI
Valori prag pentru <i>Candida</i> – alte specii <sup>3</sup>	DI	DI
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	DI <sup>5</sup>	DI <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	DI <sup>5</sup>	DI <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	DI <sup>5</sup>	DI <sup>5</sup>
Valori prag pentru alte specii <sup>6</sup>	DI	DI

<sup>1</sup> Tulpinile care prezintă CMI mai mari decât valoarea prag Sensibil/Intermediar S/I sunt rare sau nu au fost încă raportate. Testele de identificare și sensibilitate antifungică, în oricare dintre aceste cazuri, trebuie repetate, iar dacă rezultatul este confirmat, tulpina izolată se trimite la un laborator de referință. Până când nu există dovezi cu privire la răspunsul clinic pentru tulpinile izolate confirmate cu CMI peste valoarea prag curentă de rezistență, acestea trebuie raportate ca rezistente. A fost obținut un răspuns clinic de 76% în infecții provocate de speciile enumerate mai jos, atunci când valorile CMI au fost mai joase sau egale cu limita epidemiologică. Prin urmare, populațiile de tip sălbatic de *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* și *C. tropicalis* sunt considerate sensibile.

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

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

<sup>4</sup> Zona de incertitudine tehnică (ATU) este 2. Raportați ca R cu următorul comentariu: „În unele

situații clinice (unele forme de infecții neinvazive), voriconazolul poate fi utilizat cu condiția asigurării unei expuneri suficiente”.

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

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

### Experiența clinică

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

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

*In vitro*, voriconazolul are acțiune fungicidă față de *Aspergillus* spp. Eficacitatea și rata de supraviețuire în cazul voriconazolului față de cele ale amfotericinei B convenționale, utilizate în tratamentul primar al aspergilozei acute invazive, au fost demonstrate într-un studiu deschis, randomizat, multicentric, cu 277 pacienți imunocompromiși tratați timp de 12 săptămâni.

Voriconazolul a fost administrat pe cale intravenoasă în doză de încărcare de 6 mg/kg la fiecare 12 ore în primele 24 de ore, urmat de o doză de întreținere de 4 mg/kg administrată la fiecare 12 ore timp de cel puțin 7 zile. Tratamentul a putut fi apoi schimbat cu forme farmaceutice orale administrate în doză de 200 mg la fiecare 12 ore. Durata medie a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă a fost de 10 zile (limite cuprinse între 2 și 85 zile). După tratamentul cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă, durata medie a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale orală a fost de 76 de zile (limite cuprinse între 2 și 232 de zile).

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

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

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

#### Candidemia la pacienți fără neutropenie

Într-un studiu deschis, comparativ, a fost evaluată eficacitatea voriconazolului comparativ cu un regim cuprinzând amfotericină B urmată de fluconazol în tratamentul primar al candidemiei. În studiu au fost incluși 370 pacienți non-neutropenici (cu vârsta peste 12 ani) și candidemie confirmată, dintre care 248 tratați cu voriconazol. Nouă subiecți din grupul tratat cu voriconazol și 5 din grupul tratat cu amfotericină B urmată de fluconazol au avut și infecții fungice confirmate la nivelul țesuturilor profunde. Pacienții cu insuficiență renală au fost excluși din studiu. Durata medie a tratamentului a fost de 15 zile la ambele grupuri. În analiza primară, succesul terapeutic, conform unui Comitet de evaluare a datelor (DRC) (care nu a fost informat cu privire la medicamentele investigate), a fost definit ca rezoluția/ameliorarea tuturor semnelor și simptomelor clinice de infecție, cu eradicarea candidemiei și a infecției cu *Candida* din țesuturile profunde, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului. Cazurile neevaluate la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului au fost considerate eșecuri terapeutice. În această analiză, succesul terapeutic a fost observat la 41% din pacienții ambelor grupuri.

În analiza secundară, care a folosit evaluarea comitetului amintit mai sus, la diferite momente față de terminarea tratamentului (la terminarea tratamentului, sau la 2, 6 sau 12 săptămâni de la terminarea acestuia) voriconazolul și regimul cuprinzând amfotericină B urmată de fluconazol, ratele succesului terapeutic au fost de 65% și, respectiv, 71%.

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

<i>Momentul</i>	<i>Voriconazol (N=248)</i>	<i>Amphotericină B → fluconazol (N=122)</i>
La terminarea tratamentului	178 (72%)	88 (72%)
La 2 săptămâni de la terminarea tratamentului	125 (50%)	62 (51%)
La 6 săptămâni de la terminarea tratamentului	104 (42%)	55 (45%)
La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului	104 (42%)	51 (42%)

#### Infecții grave refractare cu *Candida*

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

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

Voriconazolul este eficace față de următorii funghi patogeni rari:

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

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

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

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

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

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

<b>Criteriile finale ale studiului</b>	<b>Voriconazol N=224</b>	<b>Itraconazol N=241</b>	<b>Diferențe în procente și intervalul de încredere (ÎÎ) 95%</b>	<b>Valoare p</b>
Succes în ziua 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Succes în ziua 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Finalizarea a cel puțin 100 de zile de tratament profilactic cu medicamentul de studiu	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Supraviețuire până în ziua 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile până în ziua 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile până în ziua 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile în timpul administrării medicamentului de studiu	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

\* Criteriul final principal al studiului

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

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

#### LMA

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

\* Criteriul final principal al studiului

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

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

#### Regimuri de condiționare mieloablative

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

\* Criteriul final principal al studiului

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

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

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

Voriconazol a fost investigat ca profilaxie secundară într-un studiu deschis, necomparativ, multicentric, efectuat la pacienții adulți cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice cu IFI anterior dovedite sau probabile. Criteriul final principal al studiului a fost stabilirea frecvenței de apariție a IFI dovedite sau probabile în decursul primului an după TCSH. Grupul IDTM a inclus 40 de pacienți cu IFI anterioare, inclusiv 31 cu aspergiloză, 5 cu candidoză și 4 cu alte IFI. Durata medie a administrării profilactice a medicamentului de studiu a fost de 95,5 zile în grupul IDTM.

IFI dovedite sau probabile au apărut la 7,5% (3/40) dintre pacienți în decursul primului an după TCSH, dintre care o candidemie, o scedosporioză (ambele recurențe ale unor IFI anterioare) și o

zigomicoză. Rata de supraviețuire în ziua 180 a fost de 80,0% (32/40) și la 1 an de 70,0% (28/40).

#### Durata tratamentului

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

#### Copii și adolescenți

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

#### Studii clinice privind influența asupra intervalului QTc

A fost realizat la voluntari sănătoși un studiu clinic cu trei doze orale de voriconazol și ketoconazol, randomizat, încrucișat, controlat placebo, folosind doze unice, pentru evaluarea efectului asupra intervalului QTc. Creșterile medii ale valorilor maxime ale QTc față de valoarea de bază, ajustate în funcție de placebo, după doze de voriconazol de 800 mg, 1200 mg și 1600 mg, au fost de 5,1 msec, 4,8 msec, 8,2 msec și, respectiv 7 msec, corespunzător dozei de ketoconazol de 800 mg. Niciun subiect nu a prezentat o creștere a QTc > 60 msec față de valoarea de bază. La niciunul dintre subiecți nu a fost înregistrată o creștere peste valoarea clinic semnificativă de 500 msec.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Caracteristici farmacocinetice generale

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

Farmacocinetica voriconazolului este neliniară datorită saturației metabolizării sale. Creșteri ale expunerii mai mult decât proporționale au fost observate odată cu creșterea dozei. Se estimează că, în medie, creșterea dozei orale de la 200 mg de două ori pe zi la 300 mg de două ori pe zi duce la creșterea expunerii ( $ASC_T$ ) de 2,5 ori. Doza de întreținere de 200 mg administrată pe cale orală (sau 100 mg la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg) determină o expunere la voriconazol comparabilă cu cea determinată de administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de 3 mg/kg. O doză de întreținere de 300 mg administrată pe cale orală (sau 150 mg la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg) determină o expunere la voriconazol comparabilă cu cea determinată de administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de 4 mg/kg. La dozele de încărcare recomandate, intravenos sau oral, concentrații plasmatiche aproape de valorile constante sunt atinse în primele 24 de ore de la administrare. În lipsa dozei de încărcare, după administrarea de doze multiple de două ori pe zi, se produce acumulare, concentrațiile plasmatiche constante ale voriconazolului fiind atinse până în ziua a 6-a la majoritatea subiecților.

#### Absorbție

Voriconazolul este absorbit rapid și aproape complet în urma administrării orale, concentrațiile plasmatiche maxime ( $C_{max}$ ) fiind atinse la 1-2 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a

voriconazolului în urma administrării orale este estimată la 96%. La administrarea de doze repetate de voriconazol în timpul meselor bogate în lipide,  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  se reduc cu 34%, respectiv cu 24%. Absorbția voriconazolului nu este influențată de modificarea pH-ului gastric.

#### Distribuție

Volumul de distribuție al voriconazolului în faza de platou este estimat la 4,6 l/kg, sugerând distribuția largă în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatică este estimată la 58%.

Probele de lichid cefalorahidian de la 8 pacienți dintr-un program de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*compassionate programme*) au arătat concentrații detectabile de voriconazol la toți acești pacienți.

#### Metabolizare

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

Variabilitatea interindividuală a farmacocineticii voriconazolului este mare.

Studiile *in vivo* au demonstrat că CYP2C19 este implicat în mod semnificativ în metabolizarea voriconazolului. Această enzimă prezintă un polimorfism genetic. De exemplu, se presupune că 15-20% din populația asiatică sunt metabolizatori lenți. În cazul rasei caucaziene și negre această prevalență este de 3-5%. Studiile efectuate la persoane sănătoase aparținând rasei 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. Heterozigoții metabolizatori rapizi au, în general, o expunere ( $ASC_{\tau}$ ) 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 plasmatici radiomarcați. Acest metabolit are o acțiune antifungică minimă și nu contribuie la eficacitatea voriconazolului.

#### Eliminare

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

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

Timul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a voriconazolului depinde de doză și este de aproximativ 6 ore pentru doza orală de 200 mg. Din cauza farmacocineticii nelineare, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este util în aprecierea acumulării sau a eliminării voriconazolului.

#### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

##### *Sex*

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

Programul clinic nu prevede nicio ajustare a dozei în funcție de sex. Profilul de siguranță și concentrațiile plasmatică 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 orale multiple  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  la bărbații vârstnici sănătoși (> 65 ani) au fost cu 61%, respectiv cu 86% mai mari decât la bărbații tineri sănătoși (18-45 ani). Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  între femeile vârstnice sănătoase (> 65 ani) și femeile tinere sănătoase (18-45 ani).

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

### *Copii și adolescenți*

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

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

Nivelul mai mare al dozei intravenoase de întreținere la copii față de cel de la adulți, reflectă capacitatea de eliminare mai mare la copii, datorită raportului mai mare dintre masa ficatului și masa corporală. Totuși, biodisponibilitatea orală poate fi limitată la copii cu malabsorbție și greutate corporală mult mai mică decât cea corespunzătoare vârstei. În acest caz, se recomandă administrarea intravenoasă a voriconazolului.

Expunerile la voriconazol la majoritatea adolescenților au fost comparabile cu cele de la adulți, în cazul administrării aceluiași doze. Totuși au fost observate expuneri mai mici la voriconazol în cazul unor adolescenți cu vârstă mică, cu greutate corporală mică în comparație cu adulții. Probabil că în cazul acestor subiecți, metabolizarea voriconazolului este mai apropiată de a copiilor decât de a adulților. Din analiza datelor de farmacocinetică reiese că la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani cu greutate corporală mai mică de 50 kg trebuie administrate dozele pentru copii (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu disfuncție renală moderată sau severă (creatininemie > 2,5 mg/dl), se produce acumularea vehiculului intravenos, sulfobutilbetadex sodic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### *Insuficiență hepatică*

După doze orale unice (200 mg),  $ASC$  a fost cu 223% mai mare la subiecții cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și B), față de subiecții cu funcție hepatică normală. Legarea voriconazolului de proteinele plasmatice nu a fost influențată de gradul insuficienței hepatice.

Într-un studiu cu doze orale multiple,  $ASC_{\tau}$  a fost similară la subiecții cu ciroză hepatică moderată

(Child-Pugh B) tratați cu doze de întreținere de 100 mg de două ori pe zi și la cei cu funcție hepatică normală tratați cu doze de 200 mg de două ori pe zi. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind pacienții cu ciroză hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Datele preclinice din studii de toxicitate cu doze repetate, privind vehiculul intravenos sulfobutilbetadex sodic (SBECD), arată că principalele efecte constau în vacuolizarea epitelului tractului urinar și activarea macrofagelor hepatice și pulmonare. Deoarece rezultatele testului de maximalizare la cobai au fost pozitive, medicul trebuie să țină seama de posibilitatea hipersensibilității în cazul formei intravenoase. Studiile convenționale de genotoxicitate și toxicitate asupra funcției de reproducere cu excipientul SBECD nu relevă niciun risc special pentru om. Nu au fost întreprinse studii de carcinogenitate cu SBECD. S-a demonstrat că o impuritate prezentă în SBECD reprezintă un agent mutagen alcalinizant, determinând carcinogenitate la rozătoare. Această impuritate trebuie considerată ca substanță cu potențial carcinogen la om. Din aceste date rezultă că tratamentul cu forma intravenoasă nu trebuie să depășească o durată de 6 luni.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Sulfobutilbetadex sodic

### 6.2 Incompatibilități

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

Preparate perfuzabile de sânge și perfuzia scurtă cu soluții concentrate de electroliți:

Înainte de inițierea terapiei cu voriconazol trebuie corectate perturbările electrolitice cum sunt: hipopotasemia, hipomagneziemia și hipocalcemia (vezi pct. 4.2 și 4.4). Voriconazol nu trebuie administrat simultan cu nici un preparat perfuzabil de sânge sau orice perfuzie scurtă cu soluții concentrate de electroliți, chiar dacă se utilizează două dispozitive de perfuzie separate.

Nutriția parenterală totală:

Nutriția parenterală totală (NPT) nu este necesar să fie întreruptă când se administrează cu voriconazol, dar trebuie utilizate dispozitive de perfuzie separate. În cazul perfuziei printr-un cateter cu lumen multiplu, NPT trebuie administrată printr-o intrare diferită de cea utilizată pentru

voriconazol.

Voriconazol nu trebuie diluat cu soluție perfuzabilă intravenoasă de bicarbonat de sodiu 4,2%. 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**

27 luni.

#### După reconstituire și diluare

Stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției reconstituite a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției reconstituite și diluate a fost demonstrată timp de 48 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, condițiile și timpul de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C 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**

Pulbere într-un flacon din sticlă transparentă, incoloră, de tip I, închis cu dop din cauciuc bromobutlic, gri închis, siliconat, și sigilat cu o capsă din aluminiu, cu disc din plastic PP, de culoare albă.

Marimea ambalajului:

Cutie cu un flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

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

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

Pulberea este reconstituită cu 19 ml apă pentru preparate injectabile sau cu 19 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține un volum extractibil de 20 ml concentrat limpede conținând voriconazol 10 mg/ml.

Se recomandă utilizarea unei seringi standard cu capacitatea de 20 ml (neautomată) pentru a asigura introducerea cantității exacte (19,0 ml) de apă pentru preparate injectabile sau de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

După reconstituire cu 19 ml apă pentru preparate injectabile sau cu 19 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) se obține o soluție limpede.

Acest medicament este pentru o singură utilizare, orice cantitate de soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată. Se folosesc 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 de voriconazol de 0,5-5 mg/ml.**

### Volumele necesare de voriconazol concentrat 10 mg/ml

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

*Soluția reconstituită poate fi diluată cu:*

- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Soluție Ringer-lactat perfuzabilă
- Soluție perfuzabilă de glucoză 5%

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

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

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov  
România

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

14059/2021/01

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

Data primei autorizări: August 2021

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2024