

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voramol 200 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține voriconazol 200 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 235,08 mg.

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 3,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „V200” pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

Tratamentul aspergilozei invazive.

Tratamentul candidemiei la pacienți fără neutropenie.

Tratamentul infecțiilor grave, invazive, cu *Candida* rezistentă la fluconazol (inclusiv al celor produse de *C. krusei*).

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

Voramol 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).

Voramol este disponibil și sub formă de pulbere pentru soluție perfuzabilă 200 mg. În plus, există alte denumiri comerciale care conțin voriconazol 40mg/ml pulbere pentru suspensie orală și comprimate filmate a 50 mg.

### Tratament

#### *Adulți*

Tratamentul trebuie inițiat cu doza de încărcare specifică administrării intravenoase sau orale de voriconazol necesară atingerii, în prima zi, a unor concentrații plasmatiche foarte apropiate de concentrația plasmatică la starea de echilibru. Deoarece biodisponibilitatea după administrare 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 doze:

	Intravenos	Oral	
		Greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg*	Greutate corporală sub 40 kg*
<b>Doza de încărcare (primele 24 de ore)</b>	6 mg/kg la 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

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

#### Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil, în funcție de răspunsul clinic și micologic al pacientului. Expunerea de lungă durată 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 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 întreținere de 200 mg de două ori pe zi (sau la 100 mg de două ori pe zi, la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg).

Pentru administrarea profilactică, citiți 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 mai asemănător 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 interval de 12 ore	Nu este recomandat
<b>Doza de întreținere (după primele 24 ore)</b>	8 mg/kg de două ori pe zi	9 mg/kg de două ori pe zi (o doză maximă de 350 mg de două ori pe zi)

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

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

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

*Toți ceilalți adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani și  $\geq 50$  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 poate fi crescută cu câte 1 mg/kg (sau cu câte 50 mg dacă a fost utilizată inițial doza orală maximă de 350 mg). Dacă tratamentul nu este tolerat de pacient, doza trebuie redusă cu câte 1 mg/kg (sau cu câte 50 mg dacă a fost utilizată inițial doza orală maximă de 350 mg).

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

#### Profilaxia la adulți 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 (GvHD) (vezi pct. 5.1), administrarea profilactică poate fi continuată timp de cel mult 180 de zile după transplant.

#### *Doze*

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

#### *Durata profilaxiei*

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

Administrarea profilactică 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*

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

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

Efavirenz poate fi administrat concomitent cu voriconazol dacă doza de întreținere 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*

Farmacocinetica voriconazolului administrat pe cale orală nu este modificată în cazul insuficienței renale. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei orale la pacienții cu insuficiență renală ușoară-severă (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.

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

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

Administrarea voriconazolului a fost asociată cu creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice și semne clinice de afectare hepatică, cum este 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

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

### **4.3 Contraindicații**

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

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4, terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, chinidină sau ivabradină, deoarece creșterea concentrațiilor plasmatică ale acestor medicamente 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 medicamente să scadă semnificativ concentrația plasmatică de voriconazol (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a dozelor standard de voriconazol cu doze de efavirenz de 400 mg 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 plasmatică de efavirenz (vezi pct. 4.5, pentru doze mai mici vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu doze mari de ritonavir (400 mg și peste, de două ori pe zi), deoarece la aceste doze ritonavirul duce la scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatică 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 plasmatică 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 CYP3A4, deoarece concentrațiile plasmatică crescute de naloxegol pot precipita simptomele de sevraj la opioide (vezi pct. 4.5).

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

Administrarea concomitentă de voriconazol cu lurasidonă, deoarece creșterile semnificative ale expunerii la lurasidonă au potențialul de apariție a 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 plasmatică de venetoclax și crește riscul de sindrom de liză tumorală (vezi pct. 4.5).

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Hipersensibilitatea

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

### Funcția cardiovasculară

Voriconazolul a fost asociat cu prelungirea intervalului QT<sub>c</sub>. Rareori, au fost raportate cazuri de torsadă a vârfulor la pacienți tratați cu voriconazol și care prezentau factori de risc, cum sunt: antecedente de cardiotoxicitate indusă de chimioterapie, cardiomiopatie, hipokaliemie și administrare concomitentă de medicamente cu risc potențial.

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

- Prolungirea intervalului QT<sub>c</sub> 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 QT<sub>c</sub>. Înaintea inițierii și în timpul tratamentului cu voriconazol, dezechilibrele electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipomagneziemia și hipocalcemia, trebuie monitorizate și corectate dacă este necesar (vezi pct. 4.2). S-a efectuat un studiu la voluntari sănătoși care a examinat efectul de prelungire a intervalului QT<sub>c</sub> de către doze unice de voriconazol de până la 4 ori doza uzuală zilnică. La niciunul dintre subiecți nu a fost constatată prelungirea intervalului QT<sub>c</sub> peste valoarea clinic relevantă de 500 msec (vezi pct. 5.1).

### Toxicitatea hepatică

În studiile clinice au fost raportate reacții hepatice grave în cursul tratamentului cu voriconazol (inclusiv hepatită manifestă clinic, coleastă și insuficiență hepatică fulminantă, chiar letală). Reacțiile hepatice au fost semnalate mai frecvent la pacienții cu afecțiuni subiacente grave (mai ales afecțiuni hematologice maligne). La unii pacienți, aparent fără factori de risc, s-au înregistrat reacții hepatice tranzitorii, cum sunt 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 privind toxicitatea hepatică. Monitorizarea clinică trebuie să includă evaluarea analizelor de laborator pentru funcția hepatică (în special AST și ALT) la începutul tratamentului cu voriconazol și cel puțin săptămânal în prima lună de tratament. Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil; cu toate acestea, dacă pe baza evaluării raportului beneficiu-risc tratamentul este continuat (vezi pct. 4.2), frecvența de monitorizare poate fi redusă la o dată pe lună, dacă nu există modificări ale testelor funcționale hepatice.

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

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

### Reacții adverse dermatologice grave

#### *Fototoxicitate*

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

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

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

### *Reacții adverse cutanate severe*

În cursul tratamentului cu voriconazol, pacienții au prezentat reacții cutanate severe (SCAR), cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (TEN) și reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Dacă un pacient prezintă o erupție cutanată tranzitorie, trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă leziunile se agravează, tratamentul cu voriconazol trebuie întrerupt.

### Evenimente suprarenale

Au fost raportate cazuri reversibile de insuficiență suprarenală la pacienții care au primit tratament cu azoli, inclusiv voriconazol. Insuficiența suprarenală a fost raportată la pacienții cărora li s-au administrat azoli cu sau fără tratament concomitent cu corticosteroizi. La pacienții primesc azoli fără corticosteroizi, insuficiența suprarenală este legată de inhibarea directă a steroidogenezei de către azoli. La pacienții care iau corticosteroizi, inhibarea metabolismului CYP3A4 asociată cu voriconazol poate duce la excesul de corticosteroizi și supresia suprarenalei (vezi pct. 4.5). De asemenea, a fost raportat Sindromul Cushing cu și fără insuficiență suprarenală ulterioară, la pacienții cărora li s-a administrat voriconazol concomitent cu corticosteroizi. Pacienții tratați pe termen lung cu voriconazol și corticosteroizi (inclusiv corticosteroizi inhalatori, de exemplu, budesonidă și corticosteroizi intranasali) trebuie monitorizați cu atenție pentru disfuncția cortexului suprarenal în timpul, cât și la întreruperea tratamentului cu voriconazol (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă semne și simptome de sindrom Cushing sau insuficiență suprarenală.

### 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, prin urmare, medicii trebuie să ia în considerare necesitatea de a limita expunerea la voriconazol (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS) a fost raportat în relație cu tratamentul de lungă durată 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, după consultul multidisciplinar.

### Reacții adverse la nivelul vederii

Au fost raportate cazuri de reacții adverse prelungite cu efect la nivelul vederii, 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 trebuie să includă teste de laborator, îndeosebi creatininemie.

### 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. În această situație clinică, poate fi luată în considerare monitorizarea amilazei sau lipazei serice.

### Copii și adolescenți

La copii 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 frecvență mai mare de creștere a 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 până la <12 ani suferind de malabsorbție și având 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 crească concentrațiile plasmatice de glasdegib și să crească riscul de prelungire a intervalului QT<sub>c</sub> (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG.

### Inhibitori de tirozin kinază (substrat CYP3A4)

Administrarea concomitentă de voriconazol cu inhibitori de tirozin kinază metabolizați de CYP3A4 este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice ale inhibitorilor de tirozin kinază și riscul de reacții adverse. Dacă utilizarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei de inhibitor al tirozin kinazei 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 doza mică de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) trebuie evitată, cu excepția situației în care analizarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică administrarea de voriconazol (vezi pct. 4.3 și 4.5).

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

Administrarea concomitentă de voriconazol și everolimus nu este recomandată deoarece este de așteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatiche 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).

#### Opioide 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 opioide cu durată scurtă de acțiune cu structură similară cu alfentanilul și metabolizați de către citocromul CYP3A4 (de exemplu, sufentanil) (vezi pct. 4.5). Deoarece timpul de înjumătățire plasmatică 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 opioidelor (incluzând o perioadă mai lungă de monitorizare a funcției respiratorii).

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

Trebuie luată în considerare reducerea dozei de oxycodonă și a altor opioide 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 opioidelor (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).

#### Excipienți

##### *Lactoză*

Voramol comprimate filmate conține lactoză. Pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

##### *Sodiu*

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

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

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

Voriconazolul trebuie administrat cu prudența la pacienții care primesc concomitent medicamente care prelungesc intervalul QT<sub>c</sub>. 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 (↔), sub (↓) sau peste (↑) intervalul 80-125%. Asterixul (\*) indică interacțiune reciprocă. ASC<sub>t</sub>, ASC<sub>i</sub> și ASC<sub>0-∞</sub> 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>Medicament</b> <i>[Mecanismul interacțiunii]</i>	<b>Interacțiune</b> <b>Modificări ale mediei geometrice</b> (%)	<b>Recomandări privind</b> <b>administrarea concomitentă</b>
Astemizol, cisapridă, pimozidă, chinidină, terfenadină și ivabradină <i>[substraturi CYP3A4]</i>	Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, creșterea concentrațiilor plasmatiche ale acestor medicamente poate duce la prelungirea intervalului QT <sub>c</sub> și, rareori, la apariția torsadei vârfurilor	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Carbamazepină și medicamente barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu, fenobarbital, mefobarbital) <i>[inductori potenți ai CYP450]</i>	Cu toate că 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 non-nucleozidic al reverstranscriptazei) <i>[inductor al CYP450, inhibitor și substrat al CYP3A4]</i>		

<p>Efavirenz 400 mg QD, administrare concomitentă cu voriconazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38%  Efavirenz <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 44%  Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 61%  Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 77%</p> <p>Comparativ cu efavirenz 600 mg QD,  Efavirenz <math>C_{max}</math> ↔  Efavirenz <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 17%</p> <p>Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,  Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 23%  Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 7%</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol în doze standard cu efavirenz în doze de 400 mg QD sau mai mari este <b>contraindicată</b> (vezi pct. 4.3).</p> <p>Voriconazol poate fi administrat concomitent cu efavirenz dacă doza de întreținere a voriconazolului este crescută la 400 mg BID și doza de efavirenz este scăzută la 300 mg QD. Când tratamentul cu voriconazol este întrerupt, vor fi reinstituite dozele inițiale de efavirenz (vezi pct. 4.2 și 4.4).</p>
<p>Alcaloizii din ergot (de exemplu, ergotamină și dihidroergotamină)  <i>[substraturi ale CYP3A4]</i></p>	<p>Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatice a alcaloizilor din ergot, ce poate determina ergotism.</p>	<p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>
<p>Lurasidonă  <i>[substrat CYP3A4]</i></p>	<p>Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrației plasmatice a lurasidonei</p>	<p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>
<p>Naloxegol  <i>[substrat CYP3A4]</i></p>	<p>Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatice de naloxegol</p>	<p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>
<p>Rifabutină  <i>[inductor potent al CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 69%  Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 78%</p> <p>Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,  Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 4%  Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 32%</p> <p>Rifabutină <math>C_{max}</math> ↑ 195%  Rifabutină <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 331%  Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,  Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 104%  Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 87%</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și rifabutină trebuie evitată cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile. Doza de întreținere a voriconazolului poate fi crescută la 5mg/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</p>

		reacțiilor adverse la rifabutină (de exemplu uveită).
Rifampicină (600 mg QD) [inductor potent al CYP450]	Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 93% Voriconazol ASC <sub>τ</sub> ↓ 96%	<b>Contraindicată</b> (vezi pct. 4.3)
Ritonavir (inhibitor de protează) [inductor potent al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4]  Doză mare (400 mg BID)  Doză mică (100 mg BID)*	Ritonavir C <sub>max</sub> și ASC <sub>τ</sub> ↔ Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 66% Voriconazol ASC <sub>τ</sub> ↓ 82%  Ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 25% Ritonavir ASC <sub>τ</sub> ↓ 113% Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 24% Voriconazole ASC <sub>τ</sub> ↓ 39%	Administrarea concomitentă de voriconazol și doze mari de ritonavir (minimum 400 mg 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 glicoproteinei P]  300 mg TID (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg doză unică)	Într-un studiu publicat independent, Voriconazol ASC <sub>0-∞</sub> ↓ 59%	<b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)
Tolvaptan [substrat CYP3A]	Deși nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale 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 plasmatice ale venetoclax.	Administrarea concomitentă de voriconazol este contraindicată la inițiere și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax (vezi pct. 4.3). Este necesară reducerea dozei de venetoclax, conform instrucțiunilor din informațiile despre prescrierea venetoclax, în timpul dozării zilnice stabile: se recomandă monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate.
Fluconazol (200 mg QD) [inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4]	Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 57% Voriconazol ASC <sub>τ</sub> ↑ 79% Fluconazol C <sub>max</sub> ND Fluconazol ASC <sub>τ</sub> ND	Nu s-a stabilit dacă prin reducerea dozei și/sau a frecvenței administrării voriconazolului și fluconazolului se elimină acest efect. Monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului este

		recomandată dacă voriconazolul este administrat consecutiv fluconazolului.
<p>Fenitoină [substrat al CYP2C9 și inductor potent al CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazol C<sub>max</sub> ↓49%</p> <p>Voriconazol ASC<sub>τ</sub> ↓69%</p> <p>Fenitoină C<sub>max</sub> ↑67%</p> <p>Fenitoină ASC<sub>τ</sub> ↑81%</p> <p>Comparativ cu voriconazol 200 mg,BID,</p> <p>Voriconazol C<sub>max</sub> ↑4%</p> <p>Voriconazol ASC<sub>τ</sub> ↑39%</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și fenitoină trebuie evitată, cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de fenitoină.</p> <p>Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazolul atunci când doza de întreținere de voriconazol este crescută la 5 mg/kg BID, 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).</p>
<p>Letermovir [inductor al CYP2C9 și al CYP2C19]</p>	<p>Voriconazol C<sub>max</sub> ↓ 39%</p> <p>Voriconazol ASC<sub>0-12</sub> ↓ 44%</p> <p>Voriconazol C<sub>12</sub> ↓ 51%</p>	<p>Dacă administrarea concomitentă de voriconazol cu letermovir nu poate fi evitată, monitorizați pierderea eficacității voriconazolului.</p>
<p>Glasdegib [substrat CYP3A4]</p>	<p>Deși nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale glasdegib și riscul de prelungire al intervalului QT<sub>c</sub>.</p>	<p>Dacă utilizarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG (vezi pct 4.4)</p>
<p>Inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [substraturi CYP3A4]</p>	<p>Deși nu au fost realizate studii clinice în acest sens, voriconazolul poate crește concentrațiile plasmatice ale inhibitorilor de tirozin kinază metabolizați de CYP3A4.</p>	<p>Dacă utilizarea concomitență nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei inhibitorului de tirozin kinază (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Anticoagulante</p> <p>Warfarina (30 mg doză unică, administrată concomitent cu 300 mg BID voriconazol) [substrat al CYP2C9]</p> <p>Alte anticoagulante cumarinice orale (de exemplu, fenprocumonă, acenocoumarol) [substraturi ale CYP2C9 și CYP3A4]</p>	<p>Creșterea maximă a timpului de protrombină a fost de aproximativ 2 ori.</p> <p>Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, voriconazolul poate duce la creșterea concentrației plasmatice a cumarinicelor și, de aceea, poate determina creșterea timpului de protrombină.</p>	<p>La pacienții tratați cu cumarinice concomitent cu voriconazol, timpul de protrombină trebuie monitorizat atent iar dozele de anticoagulante trebuie ajustate corespunzător.</p>

<p>Ivacaftor [substrat al CYP3A4]</p>	<p>Deși nu a fost studiat, este probabil ca voriconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale ivacaftorului cu risc de efecte adverse crescute.</p>	<p>Se recomandă reducerea dozei de ivacaftor.</p>
<p>Benzodiazepine [substraturi ale CYP3A4]</p> <p>Midazolam (0.05 mg/kg IV doză unică)</p> <p>Midazolam (7.5 mg oral doză unică)</p> <p>Alte benzodiazepine (de exemplu triazolam, alprazolam)</p>	<p>Într-un studiu publicat independent Midazolam <math>ASC_{0-\infty}</math> ↑ 3.7-ori</p> <p>Într-un studiu publicat independent Midazolam <math>C_{max}</math> ↑ 3.8-ori Midazolam <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 10.3-ori</p> <p>Cu toate că nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale benzodiazepinelor metabolizate de CYP3A4 și prelungirea efectului sedativ.</p>	<p>Trebuie luată în considerare scăderea dozelor de benzodiazepine.</p>
<p>Imunodeprimante [substraturi ale CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (2 mg doză unică)</p> <p>Everolimus [de asemenea substrat al P-gp]</p> <p>Ciclosporină (la pacienții cu transplant renal, în fază stabilă, aflați în tratament de lungă durată cu ciclosporină)</p>	<p>Într-un studiu publicat independent, Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6 ori Sirolimus <math>ASC_{0-\infty}</math> ↑ 11 ori</p> <p>Deși nu a fost studiat, este posibil ca voriconazolul să crească semnificativ concentrațiile plasmatice de everolimus.</p> <p>Ciclosporină <math>C_{max}</math> ↑ 13% Ciclosporină <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 70%</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol și sirolimus este <b>contraindicată</b> (vezi pct. 4.3).</p> <p>Administrarea concomitentă de voriconazol și everolimus nu este recomandată deoarece se așteaptă ca voriconazolul să crească semnificativ concentrațiile de everolimus (vezi pct. 4.4).</p> <p>La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienți aflați deja în tratament cu ciclosporină, se recomandă ca dozele de ciclosporină să fie reduse la jumătate, iar concentrațiile plasmatice de ciclosporină să fie atent monitorizate. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ciclosporină a fost asociată cu nefrotoxicitate. <u>Când se întrerupe tratamentul cu voriconazol, concentrațiile plasmatice de ciclosporină</u></p>

Tacrolimus (0,1 mg/kg doză unică)	Tacrolimus $C_{max}$ ↑117% Tacrolimus $ASC_t$ ↑221%	<u>trebuie atent monitorizate și, dacă este necesar, dozele trebuie crescute.</u>  La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienții deja aflați în tratament cu tacrolimus, se recomandă reducerea dozei de tacrolimus la o treime din doza inițială, precum și monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatiche de tacrolimus. Creșterea concentrațiilor plasmatiche de tacrolimus a fost asociată cu nefrotoxicitate. Când se întrerupe tratamentul cu voriconazol, concentrațiile plasmatiche de tacrolimus trebuie atent monitorizate și, dacă este necesar, dozele trebuie crescute.
Opioide 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 opioide cu durată lungă de acțiune metabolizați pe calea CYP3A4 (de exemplu hidrocodonă). Se recomandă monitorizarea frecvență a reacțiilor adverse asociate opioidelor.
Metadonă (32-100 mg QD) [substrat al CYP3A4]	R-metadonă (metabolitul farmacologic activ) $C_{max}$ ↑31% R-metadonă (metabolitul farmacologic activ) $ASC_t$ ↑47% S-metadonă $C_{max}$ ↑ 65% S-metadonă $ASC_t$ ↑ 103%	Se recomandă monitorizarea frecvență pentru reacții adverse și toxicitate, inclusiv pentru prelungirea intervalului $QT_c$ , asociate metadonei. Reducerea dozei de metadonă poate fi necesară.
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) [substraturi ale CYP2C9]  Ibuprofen (400 mg doză unică)  Diclofenac (50 mg doză unică)	S-Ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-Ibuprofen $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100%  Diclofenac $C_{max}$ ↑ 114% Diclofenac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Este recomandată monitorizarea frecvență a evenimentelor adverse și a toxicității legate de AINS. Ajustarea dozelor de AINS poate fi necesară.
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor al CYP2C19; substrat al CYP2C19 și CYP3A4]	Omeprazol $C_{max}$ ↑ 116% Omeprazol $ASC_t$ ↑ 280% Voriconazol $C_{max}$ ↑ 15% Voriconazol $ASC_t$ ↑ 41%	Nu se recomandă ajustarea dozelor de voriconazol.  La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienții aflați

	Metabolizarea altor inhibitori ai pompei de protoni, care sunt și substraturi ale CYP2C19, poate fi, de asemenea, inhibată de voriconazol, cu creșterea concentrației plasmatică a acestora.	deja în tratament cu omeprazol în doze de 40 mg sau mai mari, se recomandă reducerea la jumătate a dozelor de omeprazol.
Contraceptive orale* [substrat al CYP3A4; inhibitor al CYP2C19] Noretisteronă/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C <sub>max</sub> ↑ 36% Etinilestradiol ASC <sub>τ</sub> ↑ 61% Noretisteronă C <sub>max</sub> ↑ 15% Noretisteronă ASC <sub>τ</sub> ↑ 53% Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 14% Voriconazol ASC <sub>τ</sub> ↑ 46%	Suplimentar monitorizării reacțiilor adverse legate de voriconazol, este recomandată și monitorizarea reacțiilor adverse legate de contraceptivele orale.
Opioide cu durată scurtă de acțiune [substraturi ale CYP3A4]  Alfentanil (20 ug/kg doză unică, administrat concomitent cu naloxona)  Fentanil (5 μg/kg doză unică)	Într-un studiu publicat independent, Alfentanil ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 6 ori  Într-un studiu publicat independent, Fentanil ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 1,34 ori	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de alfentanil, fentanil și a altor opioide 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 opioidelor.
Statine (de exemplu, lovastatină) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatică a statinelor metabolizate de CYP3A4 și să provoace rabdomioliză.	Se recomandă ajustarea dozelor de statine.
Sulfonilureice (de exemplu, tolbutamidă, glipizidă, gliburidă) [substraturi ale CYP2C9]	Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatică a sulfonilureicelor și să provoace hipoglicemie.	Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Se recomandă ajustarea dozelor de sulfonilureice.
Alcaloizi din vinca (de exemplu, vincristină și vinblastină) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatică ale alcaloizilor din vinca și apariția de neurotoxicitate.	Se recomandă ajustarea dozelor de alcaloizi din vinca.
Alți inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, saquinavir, amprenavir și nelfinavir)* [Substaturi și inhibitori ai CYP3A4]	Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> 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)	Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> demonstrează că metabolizarea	Se recomandă monitorizarea atentă a apariției oricăror fenomene de toxicitate



(de exemplu, delavirdină, nevirapină)* [substraturi ale CYP3A4, inhibitori sau inductori ai CYP450]	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.	medicamentoasă și/sau lipsă a eficacității și ajustarea dozelor.
Tretinoin [substrat CYP3A4]	Deși nu a fost studiat, voriconazolul poate crește concentrațiile de tretinoină și poate crește riscul de reacții adverse (pseudotumor cerebri, hipercalcemie).	Se recomandă ajustarea dozei de tretinoin în timpul tratamentului cu voriconazol și după întreruperea acestuia.
Cimetidină (400 mg BID) [inhibitor nespecific al CYP450, care crește pH-ul gastric]	Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 18% Voriconazol ASC <sub>τ</sub> ↑ 23%	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Digoxină (0,25 mg QD) [substrat pentru glicoproteina P]	Digoxină C <sub>max</sub> ↔ Digoxină ASC <sub>τ</sub> ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor și substrat al CYP3A4]	Indinavir C <sub>max</sub> ↔ Indinavir ASC <sub>τ</sub> ↔ Voriconazol C <sub>max</sub> ↔ Voriconazol ASC <sub>τ</sub> ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Antibiotice macrolide  Eritromicină (1 g BID) [inhibitor al CYP3A4] Azitromicină (500 mg QD)	Voriconazol C <sub>max</sub> și ASC <sub>τ</sub> ↔  Voriconazol C <sub>max</sub> și ASC <sub>τ</sub> ↔  Nu se cunoaște efectul voriconazolului asupra eritromicinei sau azitromicinei.	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Acid micofenolic (1 g doză unică) [substrat al UDP-glucuronil transferazei]	Acid micofenolic C <sub>max</sub> ↔ Acid micofenolic ASC <sub>t</sub> ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Corticosteroizi  Prednisolon (60 mg doză unică) [substrat al CYP3A4]	Prednisolon C <sub>max</sub> ↑ 11% Prednisolon ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 34%	Nu este necesară ajustarea dozelor.  Pacienții tratați pe termen lung cu voriconazol și corticosteroizi (inclusiv corticosteroizi inhalatori, de exemplu, budesonidă și corticosteroizi intranasali) trebuie monitorizați cu atenție pentru disfuncția cortexului suprarenal atât în timpul tratamentului, cât și când voriconazolul este întrerupt (vezi pct. 4.4).

Ranitidină (150 mg BID) [crește pH-ul gastric]	Voriconazol C <sub>max</sub> și ASC <sub>τ</sub> ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Flucloxacilină [inductor CYP450]	Au fost raportate scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de voriconazol.	Dacă administrarea concomitentă de voriconazol cu flucloxacilină nu poate fi evitată, monitorizați eventuala pierdere a eficacității voriconazolului (de exemplu, prin monitorizarea medicamentelor terapeutice); poate fi necesară creșterea dozei de voriconazol.

#### - 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcină

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

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

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

##### Femei aflate la vârsta fertilă

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

##### Alăptare

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

Voriconazolul are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Poate determina tulburări tranzitorii și reversibile ale vederii, care includ 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 este conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

#### - 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

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

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburări de vedere, febră, erupții cutanate tranzitorii, vărsături, greață, diaree, cefalee, edeme periferice, modificarea 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 reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, deoarece majoritatea studiilor au fost deschise, sunt prezentate toate reacțiile adverse de cauzalitate și categoriile de frecvență respective la 1873 adulți din studii cu tratament terapeutic (1603) și cu tratament profilactic (270), clasificate pe sisteme și organe.

Categoriile de frecvență sunt exprimate astfel: foarte frecvente ( $> 1/10$ ), frecvente ( $> 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $> 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $> 1/10000$  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 ≥ 1/10</b>	<b>Frecvente ≥1/100 și &lt;1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥1/1000 și &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10000 și &lt;1/1000</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (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 CCS <i>in situ</i> sau boala Bowen)*
Tulburări hematologice și limfatice		agranulocitoză <sup>1</sup> , pancitopenie, trombocitopenie <sup>2</sup> , leucopenie, anemie	supresie medulară, limfadenopatie, eozinofilie	coagulare intravasculară diseminată	
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate	reacții anafilactoide	
Tulburări endocrine			insuficiență corticosuprarenaliană, hipotiroidie	hipertiroidie	
Tulburări metabolice și de nutriție	edem periferic	hipoglicemie, hipokaliemie, hiponatremie			
Tulburări psihice		depresie, halucinații, anxietate, insomnie, agitație, confuzie			
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	convulsii, sincopă, tremor, hipertonie <sup>3</sup> , parestezie, somnolență, amețeli	edem cerebral, encefalopatie <sup>4</sup> , tulburări extrapiramidale <sup>5</sup> , neuropatie periferică, ataxie, hipoestezie, disgeuzie	encefalopatie hepatică, sindrom Guillain-Barre, nistagmus	
Tulburări oculare	tulburări 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, durere abdominală, greață	cheilită, dispepsie, constipație, gingivită	peritonită, pancreatită, edem lingual, duodenită, gastroenterită, glosită		
Tulburări hepatobiliare	anormalități ale valorilor testelor funcționale hepatice	icter, icter colestatic, hepatită <sup>10</sup>	insuficiență hepatică, hepatomegalie, colecistită, colelitiază		
Afecțiuni cutanate și ale 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 musculo-scheletice 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		

\*Evenimente adverse identificate în timpul utilizării după punerea pe piață

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

<sup>2</sup> Include purpura trombocitopenică de cauză imună.

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

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

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

<sup>6</sup> Vezi paragraful „Tulburări vizuale” 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 dureroasă.

<sup>10</sup> Include afectare hepatică iatrogenă, hepatită toxică, afectare hepatocelulară și hepatotoxicitate.

<sup>11</sup> Include edem periorbital, edem al buzelor și edem al gurii.

### Descrierea reacțiilor adverse selecționate

#### *Tulburări vizuale*

În cadrul studiilor clinice, tulburările vizuale (incluzând vedere încețoșată, fotofobie, cloropsie, cromatopsie, lipsă a percepției culorilor, cianopsie, tulburări oculare, vedere de halou, nictalopie, oscilopsie, fotopsie, scotoame scintilante, acuitate vizuală redusă, strălucire în câmpul vizual, defect de câmp vizual, miodezopsii și xantopsie) legate de tratamentul cu voriconazol au fost foarte frecvente. Aceste tulburările 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 la 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 cutanate grave (SCAR), care includ sindrom Stevens-Johnson (SJS) (mai puțin frecvente), necroliză epidermică toxică (NET) (rar) și eritem polimorf (rar) (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției erupției cutanate tranzitorii, pacienții trebuie atent monitorizați, iar dacă leziunile evoluează, tratamentul cu voriconazol trebuie întrerupt.

În special în cursul tratamentului de lungă durată au fost raportate reacții de fotosensibilitate cum sunt efelide, lentigo, keratoză actinică (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de carcinom cu celule scuamoase al pielii (inclusiv CCS *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 creșterii transaminazelor > 3 LSVN (care nu include neapărat o reacție adversă) în cadrul programului terapeutic cu voriconazol a fost de 18% (319/1768) la adulți și 25,8% (73/283) la copii și adolescenți la care s-a administrat voriconazol pentru uz terapeutic și profilactic. 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 și de hepatită și insuficiență hepatică care au dus la deces (vezi pct. 4.4).

#### *Profilaxie*

Într-un studiu deschis, comparativ, multicentric, care a comparat tratamentele cu voriconazol și itraconazol ca profilaxie primară la pacienții adulți și adolescenți cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice fără IFI anterior dovedite sau probabile, la 39,3% dintre subiecți a fost raportată întreruperea definitivă a administrării voriconazolului din cauza 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 cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani (119), la care s-a administrat voriconazol în cadrul studiilor clinice pentru profilaxie (183) și pentru uz terapeutic (105). Siguranța voriconazolului a fost investigată, de asemenea, și în cadrul unor programe de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*compassionate use programmes*) la alți 158 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani. În general, profilul de siguranță al voriconazolului la copii și adolescenți a fost similar celui observat la adulți. Cu toate acestea, s-a raportat o tendință mai ridicată de creștere a enzimelor hepatice, raportate ca reacții adverse în studiile clinice, la copii și adolescenți comparativ cu adulții (14,2% creșteri ale 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 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 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 utilizat o doză de voriconazol de până la 5 ori mai mare decât doza intravenoasă recomandată. A fost raportată o singură reacție adversă de fotofobie cu durata de 10 minute.

Nu se cunoaște niciun antidot pentru voriconazol.

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

Voriconazolul este un medicament antifungic cu structură triazolică. Modul său principal de acțiune este reprezentat de inhibarea 14-demetilării alfa-lanosterolului mediată de citocromul P 450 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 P 450 din fungi decât pentru diversele sisteme enzimatică ale citocromului P 450 de la mamifere.

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamie

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. beigelii*.

Activitatea *in vitro* față de cazuri clinice izolate a fost observată în cazul *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. și *Histoplasma capsulatum*, majoritatea tulpinilor fiind inhibate 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 critice

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

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

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

#### Valorile critice EUCAST

Speciile de <i>Candida</i> și <i>Aspergillus</i>	Valoarea critică a Concentrației minime inhibitorie (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 critice care nu sunt legate de specii pentru <i>Candida</i> <sup>3</sup>	DI	DI
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	DI <sup>5</sup>	DI <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	DI <sup>5</sup>	DI <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	DI <sup>5</sup>	DI <sup>5</sup>
Valori critice care nu sunt legate de specii <sup>6</sup>	DI	DI

<sup>1</sup> Tulpinile care prezintă CMI mai mari decât valoarea prag de sensibilitate/intermediară (S/I) sunt rare sau nu au fost încă raportate. Testele de identificare și susceptibilitate antifungică, în oricare dintre aceste cazuri, trebuie repetate, iar dacă rezultatul este confirmat, tulpina izolată se trimite la un laborator de referință. Când nu există dovezi cu privire la răspunsul clinic pentru izolatele confirmate cu MIC peste punctul de rupere rezistent curent, acestea trebuie raportate rezistente. Un răspuns clinic de

76% a fost obținut în infecțiile cauzate de speciile enumerate mai jos atunci când CMI au fost mai mici sau egale cu limitele epidemiologice. Prin urmare, populațiile de tip sălbatic de *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* și *C. tropicalis* sunt considerate susceptibile.

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

<sup>3</sup> Valorile critice care nu au legătură cu speciile au fost determinate în principal pe baza datelor PK/PD și sunt independente de distribuțiile MIC ale speciilor specifice *Candida*. Sunt utilizate numai pentru organisme care nu au puncte de întrerupere specifice

<sup>4</sup> Zona de incertitudine tehnică (UTA) este 2. Raportați ca R cu următorul comentariu: „În unele situații clinice (forme de infecții neinvazive) se poate utiliza voriconazol cu condiția să fie asigurată o expunere suficientă”.

<sup>5</sup> ECOFF-urile pentru aceste specii sunt în general de două ori mai mari decât pentru *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Valorile critice care nu sunt legate de specii nu au fost determinate.

### Experiința 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, anomaliiilor radiografice/bronhoscopice prezente inițial) a fost observat la 53% din pacienții tratați cu voriconazol, față de 31% dintre pacienții tratați cu o medicație de comparație. Rata de supraviețuire de 84 zile în cazul voriconazolului a fost semnificativ mai mare statistic 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. 9 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 (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>Amfotericină 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 fungi 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 a prezentat intoleranță sau a avut infecții refractare la terapia antifungică anterioară.

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

Voriconazolul a fost comparat cu itraconazol ca profilaxie primară într-un studiu deschis, comparativ, multicentric, efectuat la pacienții adulți și adolescenți cu transplant 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 modificat cu intenție de tratament (MIDT) 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 MIDT.

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

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

\*Criteriul final principal al studiului

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

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

### LMA

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

\*Criteriul final principal al studiului

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

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

### Regimuri de condiționare mieloablative

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

\*Criteriul final principal al studiului

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

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

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

Voriconazolul 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 MIDT a inclus 40 de pacienți cu IFI anterioare, inclusiv 31 cu aspergiloză, 5 cu candidoză și 4 cu alte IFI. Durata medie a administrării profilactice a medicamentului de studiu a fost de 95,5 zile în grupul MIDT.

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

### Durata tratamentului

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

### Copii și adolescenți

53 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani, au fost tratați cu voriconazol în două studii prospective, deschise, fără comparator, multicentrice. Un studiu a înrolat 31 de pacienți cu aspergiloză invazivă (AI) posibilă, confirmată sau probabilă, din care 14 aveau AI confirmată sau probabilă și au fost incluși în analiza de eficacitate a populației în intenție modificată de tratament (MITT = modified intention to treat). Al doilea studiu a înrolat 22 de pacienți cu candidoză invazivă, inclusiv candidemie (CIC) și candidoză esofagiană (CE) cu necesitate de tratament de primă linie sau de ultimă alternativă, din care 17 au fost incluși în analiza de eficacitate a MITT. În cazul pacienților cu AI, per ansamblu, rata de răspuns global la 6 săptămâni a fost de 64,3% (9/14), rata de răspuns global a fost de 40% (2/5) pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani și de 77,8% (7/9) la pacienții cu vârsta între 12 și <18 ani. În cazul pacienților cu CIC, rata globală de răspuns la sfârșitul tratamentului a fost de 85,7% (6/7), iar în cazul pacienților cu CE de 70% (7/10) la sfârșitul tratamentului. Per ansamblu, rata de răspuns global (CIC și CE) a fost de 88,9% (8/9) pentru grupa de vârstă 2 și <12 ani și de 62,5% (5/8) pentru grupa de vârstă 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  $\geq$  60 msec față de valoarea de bază. La niciunul dintre subiecți nu a fost înregistrată o creștere peste valoarea clinic semnificativă de 500 msec.

## **- 5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Caracteristici farmacocinetice generale

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

Farmacocinetica voriconazolului este neliniară datorită saturării metabolizării sale. Creșteri ale expunerii mai mult decât proporționale au fost observate odată cu creșterea dozei. Se estimează că, în medie, creșterea dozei orale de la 200 mg de două ori pe zi la 300 mg de două ori pe zi duce la creșterea

expunerii (ASC $\tau$ ) de 2,5 ori. Doza de întreținere de 200 mg administrată pe cale orală (sau 100 mg la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg) determină o expunere la voriconazol comparabilă cu cea determinată de administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de 3 mg/kg. O doză de întreținere de 300 mg administrată pe cale orală (sau 150 mg la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg) determină o expunere la voriconazol comparabilă cu cea determinată de administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de 4 mg/kg. La dozele de încărcare recomandate, 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 plasmatiche 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 cu activitate enzimatică lentă. 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 cu activitate enzimatică lentă prezintă, în medie, o expunere (ASC $\tau$ ) la voriconazol de 4 ori mai mare decât în cazul homozigoților metabolizatori cu activitate enzimatică rapidă. Heterozigoții metabolizatori cu activitate enzimatică rapidă au, în general, o expunere (ASC $\tau$ ) la voriconazol de 2 ori mai mare decât în cazul homozigoților metabolizatori cu activitate enzimatică rapidă.

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.

Timpul 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 neliniare, 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  $ASC_T$  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  $ASC_T$  între bărbații vârstnici sănătoși și femeile vârstnice sănătoase (> 65 ani).

În programul clinic nu s-a efectuat nicio ajustare a dozei în funcție de sex. Profilul de siguranță și concentrațiile plasmatice la femei și bărbați au fost similare. Prin urmare, nu se recomandă nicio ajustare a dozei în funcție de sex.

#### Vârstnici

Într-un studiu cu doze orale multiple  $C_{max}$  și  $ASC_T$  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  $ASC_T$  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 pulbere 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 ( $ASC_T$ ) anticipată la copii și adolescenți în urma administrării intravenoase a unei doze de încărcare de 9 mg/kg a fost comparabilă cu cea obținută la adulți în urma administrării intravenoase a unei doze de încărcare de 6 mg/kg. Expunerile totale anticipate la copii și adolescenți în urma administrării intravenoase a dozelor de încărcare de 4 și 8 mg/kg de două ori pe zi au fost comparabile cu cele obținute la adulți în urma administrării intravenoase a 3, 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. Cu

toate acestea, 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. Cu toate acestea, 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

Într-un studiu cu doze orale unice (200 mg) la subiecți cu funcție renală normală și cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 41-60 ml/min) până la severă (clearance-ul creatininei <20 ml/min), farmacocinetica voriconazolului nu a fost influențată semnificativ de insuficiența renală. Legarea voriconazolului de proteinele plasmatică a fost similară la pacienți cu diferite grade de insuficiență renală (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 plasmatică nu a fost influențată de gradul insuficienței hepatice.

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

### - 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doze repetate de voriconazol demonstrează că organul țintă este ficatul. Hepatotoxicitatea se produce la expuneri plasmatică similare celor obținute la dozele terapeutice la om, la fel ca la alte antifungice. La șobolani, șoareci și câini, voriconazolul induce și modificări 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.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon pregelatinizat (de porumb)



Croscarmeloză sodică (E466)  
Povidonă K30 (E1201)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Film

HPMC/Hipromeloză (3cP, 15cP și 50 cP) (E464)  
Dioxid de titan (E 171)  
Lactoză monohidrat  
Macrogol 4000/PEG (E1521)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Pentru flacon: A se utiliza în 30 de zile de la prima deschidere.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Cutie cu flacon din PEÎD alb opac cu capac din polipropilenă (PP) cu filet (cu sistem de închidere securizată pentru copii) a 2, 30 sau 100 de comprimate filmate.

Cutie cu blistere transparente din PVC/Al cu 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 sau 100 comprimate filmate.

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

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

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

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

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130,  
Dolní Měcholupy,  
102 37 Praga 10,  
Republica Cehă

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

15324/2024/01-10

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

Data primei autorizări: Februarie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024