

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voriconazol Noridem 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține voriconazol 200 mg.

După reconstituire, fiecare ml conține voriconazol 10 mg. După reconstituire este necesară diluare suplimentară înaintea administrării.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 217,6 mg.

Fiecare flacon conține ciclodextrină 3200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere albă liofilizată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Tratamentul aspergilozei invazive.

Tratamentul candidemiei la pacienți fără neutropenie.

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

Tratamentul infecțiilor fungice grave cu *Scedosporium* spp. și *Fusarium* spp.

Voriconazol Noridem trebuie administrat în principal la pacienții cu infecții în evoluție, care pot pune viața în pericol.

Profilaxia infecțiilor fungice invazive la pacienții la risc crescut, care au primit transplant de celule stem hematopoietice alogene (TCSH).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de inițierea și în timpul tratamentului cu voriconazol tulburările electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipomagneziemia și hipocalcemia trebuie monitorizate și corectate la nevoie (vezi pct. 4.4). Se recomandă administrarea Voriconazol Noridem cu o rată maximă de 3 mg/kg greutate corporală/oră în decurs de 1 - 3 ore.

Tratament

Adulți

Tratamentul trebuie inițiat cu doza de încărcare specifică administrării intravenoase sau orale de Voriconazol Noridem, necesară atingerii în prima zi a unor concentrații plasmatice foarte apropiate de concentrația la starea de echilibru. Deoarece biodisponibilitatea după administrarea orală este mare

(96%; vezi pct. 5.2), se poate trece de la administrarea intravenoasă la cea orală, atunci când este indicat clinic.

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

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

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

Durata tratamentului

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

Ajustarea dozei (Adulți)

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

Dacă răspunsul pacientului la tratament este inadecvat, doza de întreținere poate fi crescută la 300 mg de două ori pe zi în administrare orală. La pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg, doza orală poate fi crescută la 150 mg de două ori pe zi. Dacă pacientul nu tolerează tratamentul la o doză mai mare, doza orală de întreținere se reduce treptat cu câte 50 mg până la doza de 200 mg de două ori pe zi (sau 100 mg de două ori pe zi la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg).

Pentru administrarea profilactică, a se vedea 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 greutatea < 50 kg)

Voriconazolul trebuie administrat în doze pentru copii deoarece acești adolescenți cu greutate corporală mică pot metaboliza voriconazolul într-un mod asemănător copiilor, spre deosebire de adulți.

Dozele recomandate sunt următoarele:

	Intravenos	Oral
Doza de încărcare (primele 24 ore)	9 mg/kg la interval de 12 ore	Nu este recomandat
Doza de întreținere (după primele 24 ore)	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 ameliorarea clinică semnificativă. Trebuie să se ia în considerare faptul că administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg va determina o expunere la voriconazol de aproximativ 2 ori mai mare decât în cazul administrării orale a unei doze de 9 mg/kg.

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

Voriconazolul trebuie administrat în doze asemănătoare celor pentru adulți.

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

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

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

Profilaxia la adulți și copii

Profilaxia trebuie inițiată în ziua transplantului și administrarea poate continua timp de până la 100 de zile. Profilaxia trebuie să fie pe cât posibil scurtă depinzând de riscul apariției infecției fungice invazive (IFI) definită ca neutropenie sau imunosupresie. Profilaxia poate continua numai până la 180 de zile după transplant în cazul menținerii imunosupresiei sau în boala grefă contra gazdă (GcG) (vezi pct. 5.1).

Doze

Schema de tratament cu doze recomandate pentru profilaxie este aceeași ca în tratamentul grupelor de vârstă respective. A se vedea tabelele cu doze pentru tratament de mai sus.

Durata profilaxiei

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

Administrarea de voriconazol în proficlație 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 în tratament și profilaxie

Ajustarea dozei

În profilaxie nu este recomandată ajustarea dozei în cazul lipsei de eficacitate a tratamentului – reacții adverse la tratament. În cazul reacțiilor adverse la tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu voriconazol și administrarea altor medicamente antifungice (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Ajustarea dozei în cazul administrării concomitente

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

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

Vârșnici

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

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 50 ml/min), apare acumularea vehiculului intravenos – sulfobutyleter beta ciclodextrină sodică (SBECD) în organism. La acești pacienți voriconazolul trebuie administrat oral, cu excepția situației în care raportul risc - beneficiu terapeutic justifică administrarea de voriconazol intravenos. În acest caz, concentrațiile plasmatiche de creatinină trebuie atent monitorizate la acești pacienți și, dacă acestea cresc, se trece la tratamentul cu voriconazol oral (vezi pct. 5.2).

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

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (clasa A și B, clasificarea Child-Pugh), în cazul tratamentului cu voriconazol, se recomandă utilizarea dozei standard de încărcare, însă doza de

întreținere trebuie scăzută la jumătate (vezi pct. 5.2).

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

Există datele limitate referitoare la siguranța administrării voriconazol la pacienții cu teste ale funcției hepatice anormale (aspartataminotransferază [AST], alaninaminotransferază [ALT], fosfatază alcalină [FA] sau bilirubină totală > 5 ori limita superioară a normalului).

Administrarea voriconazolului a fost asociată cu valori crescute ale testelor funcției hepatice și semne clinice de afectare hepatică cum ar fi icterul, și nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă decât dacă beneficiile depășesc riscul potențial. Pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie monitorizați atent pentru toxicitate la medicament (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Voriconazol Noridem trebuie reconstituit și diluat (vezi pct. 6.6) înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă. Nu este pentru administrare injectabilă directă, în bolus.

4.3 Contraindicații

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

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4, terfenadină, astemizol, cisapridă, pimizidă, chinidină sau ivabradină, deoarece concentrațiile plasmatice crescute ale acestor medicamente pot duce la prelungirea intervalului QTc și mai rar la apariția torsadei vârfulor (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu rifampicină, carbamazepină, fenobarbital și sunătoare, deoarece este posibil ca aceste medicamente să scadă concentrațiile plasmatice de voriconazol în mod semnificativ (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, efavirenz scade semnificativ concentrațiile plasmatice de voriconazol la subiecții sănătoși. Voriconazolul crește, de asemenea, în mod semnificativ concentrațiile plasmatice de efavirenz (vezi pct. 4.5, pentru doze mai mici vezi pct. 4.4.)

Administrarea concomitentă cu doze mari de ritonavir (minimum 400 mg, de două ori pe zi), deoarece la această doză, ritonavirul scade în mod semnificativ concentrațiile plasmatice ale voriconazolului la subiecți sănătoși (vezi pct. 4.5, pentru doze mai mici vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu alcaloizi ai ergotului (ergotamină, dihidroergotamină), care sunt substraturi ale CYP3A4, deoarece concentrațiile plasmatice crescute ale acestor medicamente pot duce la ergotism (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu sirolimus, deoarece voriconazolul poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale sirolimusului (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de voriconazol cu naloxegol, un substrat al CYP3A4, deoarece concentrațiile plasmatice crescute de naloxegol pot precipita simptome 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 plasmatice de tolvaptan (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de voriconazol cu lurasidonă, deoarece creșterea semnificativă a expunerii la lurasidonă poate determina reacții adverse grave (vezi pct. 4.5).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitatea

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

Durata tratamentului

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

Funcția cardiovasculară

Voriconazolul este asociat cu prelungire a intervalului QTc. Au fost raportate cazuri rare de torsada vârfurilor la pacienți tratați cu voriconazol, care aveau factori de risc cum sunt: istoric de chimioterapie cu toxicitate cardiacă, cardiomiopatie, hipokaliemie și administrarea concomitentă de medicamente cu risc potențial. Voriconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu tulburări posibile proaritmice cum sunt:

- Sindromul QTc prelungit congenital sau dobândit.
- Cardiomiopatia, în special în prezența insuficienței cardiace.
- Bradicardia sinusală.
- Aritmiilor simptomatice diagnosticate.
- Administrarea concomitentă de medicamente care sunt cunoscute a prelungi intervalul QTc. Înaintea inițierii și în timpul tratamentului cu voriconazol dezechilibrele electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipomagneziemia și hipocalcemia trebuie monitorizate și corectate, dacă este necesar (vezi pct. 4.2). Un studiu la voluntari sănătoși a examinat efectul dozelor unice de voriconazol de până la 4 ori doza uzuală zilnică, asupra intervalului QTc. Niciun subiect nu a avut prelungire a intervalului QTc peste valoarea clinic relevantă de 500 msec (vezi pct. 5.1).

Reacții legate de perfuzie

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

Toxicitatea hepatică

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

Monitorizarea funcției hepatice

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

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

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

Reacții adverse dermatologice grave

- Fototoxicitate
În plus, Voriconazol Noridem a fost asociat cu fototoxicitate care include reacții cum sunt efelidele, lentigo, keratoza actinică și pseudoporfirie. Există un risc potențial crescut de reacții cutanate/toxicitate cutanată asociate cu administrarea concomitentă de agenți fotosensibilizanți (de exemplu, metotrexat, etc.). Este recomandat ca toți pacienții, inclusiv copiii să evite expunerea directă la lumina soarelui, în timpul tratamentului cu Voriconazol Noridem și să utilizeze măsuri de protecție, cum sunt îmbrăcămintea care acoperă brațele și cremele cu factor de protecție solară (FPS).
- Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS)
Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS) (inclusiv CSS cutanat in situ sau boala Bowen) a fost raportat la anumiți pacienți, dintre care unii au prezentat reacții fototoxice în trecut. Dacă apar reacții de fototoxicitate, trebuie avut în vedere un consultul medical multidisciplinar, oprirea tratamentului cu Voriconazol Noridem și administrarea altor medicamente antifungice, iar pacientul trebuie îndrumat către un medic dermatolog. În situația în care tratamentul cu Voriconazol Noridem este continuat și după apariția leziunilor de fototoxicitate, trebuie efectuată o evaluare dermatologică sistematică și regulată, pentru a permite diagnosticul și tratamentul precoce al leziunilor premaligne. Tratamentul cu Voriconazol Noridem trebuie oprit dacă sunt identificate leziuni cutanate premaligne sau carcinomul cu celule scuamoase (vezi mai jos secțiunea Tratamentul pe termen lung).
- Reacții adverse cutanate severe
La utilizarea voriconazolului au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), care includ sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Dacă un pacient dezvoltă erupții cutanate tranzitorii, trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă leziunile se agravează, tratamentul cu Voriconazol Noridem trebuie oprit.

Reacții adverse la nivelul glandei suprarenale

Au fost raportate cazuri reversibile de insuficiența suprarenală la pacienți cărora li se administrau azoli, inclusiv voriconazol. La pacienții tratați cu azoli cu sau fără corticosteroizi în asociere a fost raportată insuficiența suprarenală. La pacienții tratați cu azoli fără corticosteroizi, insuficiența suprarenală apare prin inhibarea directă a steroidogenezei de către azoli. La pacienții tratați cu azoli și corticosteroizi, inhibarea metabolizării corticosteroizi și inhibarea CYP3A4 în asociere cu voriconazol poate duce la un exces de corticosteroizi și supresia glandelor suprarenale (vezi pct. 4.5). De asemenea a fost raportat sindromul Cushing cu sau fără insuficiență suprarenală ulterioară la pacienții tratați cu voriconazol concomitent cu corticosteroizi.

Pacienții care se află în tratament pe termen lung cu voriconazol și corticosteroizi (inclusiv corticosteroizi inhalatori, de exemplu budesonid și corticosteroizi intranazali) trebuie monitorizați atent pentru insuficiența corticosuprarenală atât în timpul tratamentului cât și după oprirea voriconazolului (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat îngrijiri medicale dacă dezvoltă semne și simptome de sindrom Cushing sau insuficiență suprarenală.

Tratament pe termen lung

Expunerea pe termen lung (tratament sau profilaxie), mai mult de 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și de aceea medicii trebuie să ia în considerare limitarea expunerii la Voriconazol Noridem (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS) (inclusiv CSS cutanat *in situ* sau boala Bowen) a fost

raportat în relație cu tratamentul pe termen lung cu Voriconazol Noridem .

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

Reacții adverse vizuale

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

Reacții adverse renale

Insuficiența renală acută a fost observată la pacienții cu afecțiuni severe, tratați cu Voriconazol Noridem. 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 scăderea funcției renale (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcției renale

Pacienții trebuie monitorizați pentru afectarea funcției renale. Aceasta trebuie să includă evaluarea de laborator, în particular creatinina serică.

Monitorizarea funcției pancreatice

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

Copii și adolescenți

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

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 la tratament (hepatotoxicitate, reacții cutanate severe inclusiv fototoxicitate și CCS, tulburări vizuale severe sau prelungite și periostită), trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu voriconazol și administrarea altor medicamente antifungice.

Fenitoina (substrat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP450)

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

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

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

Glasdegib (substrat al CYP3A4)

Este de așteptat ca administrarea concomitentă de voriconazol să determine creșterea concentrațiilor plasmatică ale glasdegib și risc crescut de apariție a intervalului QTc prelungit (vezi pct. 4.5). Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă, se recomandă monitorizarea frecventă a electrocardiografei (ECG).

Inhibitori de tirozin kinază (substrat al CYP3A4)

Este de așteptat ca administrarea concomitentă de voriconazol cu inhibitori de tirozin kinază metabolizați de CYP3A4 să crească concentrațiile plasmatică ale inhibitorului de tirozin kinază și riscul de reacții adverse. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă, se recomandă scăderea dozei de inhibitor de tirozin kinază și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.5).

Rifabutina (inductor puternic al CYP450)

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

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

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

Everolimus (substrat al CYP3A4, substrat al glicoproteinei P)

Administrarea concomitentă de voriconazol și everolimus nu este recomandată deoarece este de așteptat ca voriconazolul să crească semnificativ concentrațiile plasmatică 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 prelungirea intervalului QTc, la administrarea concomitentă cu voriconazol deoarece s-a demonstrat creșterea 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 metabolizate în citocromul CYP3A4 (de exemplu, sufentanil) (vezi pct. 4.5). Deoarece timpul de înjumătățire pentru alfentanil este prelungit de 4 ori în asociere cu voriconazol, și, așa cum rezultă dintr-un studiu publicat independent, utilizarea concomitentă de voriconazol și fentanil a determinat o creștere a valorii medii a $ASC_{0-\infty}$ pentru fentanil și poate fi necesară monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse asociate opioidelor (cu 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 metabolizate 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 de voriconazol și fluconazol pe cale orală a determinat creșterea semnificativă a C_{max} și ASC_T pentru voriconazol la subiecții 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 cauzate de voriconazol este recomandată atunci când voriconazolul este administrat după fluconazol (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 217,6 mg per flacon, echivalent cu 10,8% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ciclodextrine

Pulberea pentru soluție perfuzabilă conține ciclodextrine (3200 mg ciclodextrine în fiecare flacon, echivalent cu 160 mg/ml atunci când pulberea este reconstituită în 20 ml de solvent, vezi pct. 2 și 6.1) care pot influența proprietățile (cum este toxicitatea) substanței active și ale altor medicamente. Aspectele de siguranță ale ciclodextrinelor au fost luate în considerare în timpul dezvoltării și evaluării siguranței medicamentului.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Cu unele excepții ce vor fi specificate, interacțiunile medicamentoase au fost studiate 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.

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de voriconazol și medicamente care prelungesc intervalul QTc. Administrarea concomitentă este contraindicată atunci când există și posibilitatea ca voriconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de către izoenzimele CYP3A4 (anumite medicamente antihistaminice, chinidină, cisapridă, 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") ordonate după clasa terapeutică. Direcția săgeții pentru fiecare parametru farmacocinetic are la bază valoarea 90% a intervalului de încredere a mediei geometrice, situându-se între (\leftrightarrow), sub (\downarrow) sau peste (\uparrow) intervalul 80-125%. Asterixul (*) indică interacțiune reciprocă.

ASC_{τ} , ASC_t și $ASC_{0-\infty}$ reprezintă aria de sub curbă corespunzătoare intervalului dozei, de la momentul 0 până la momentul la care determinarea este detectabilă, respectiv de la momentul 0 la infinit.

Interacțiunile din tabel sunt prezentate în următoarea ordine: contraindicații, cele care necesită ajustarea dozei și monitorizare clinică și/sau biologică atentă și, în final, cele care nu prezintă interacțiuni farmacocinetice semnificative, dar pot prezenta interes clinic în acest domeniu terapeutic.

Medicament [Mecanism de interacțiune]	Interacțiune Modificările mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă

Astemizol, cisapridă, pimozidă, chinidină, terfenadină și ivabradină [substraturi de CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute ale acestor medicamente pot duce la prelungirea QTc și apariții rare ale torsadei vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Carbamazepină și barbiturice cu durată lungă de acțiune de (include fără a se limita la fenobarbital, mefobarbital) [inductori puternici ai CYP450]	Cu toate că nu au fost studiate, barbituricele cu durată lungă de acțiune și carbamazepina pot scădea semnificativ concentrațiile plasmatice de voriconazol. .	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Efavirenz (un inhibitor non-nucleozidic de revers transcriptază, (INNRT)) [inductor al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4]	f	
Efavirenz 400 mg QD, administrat concomitent cu voriconazol 200 mg BID*	Efavirenz C _{max} ↑ 38% Efavirenz ASC _τ ↑ 44% Voriconazol C _{max} ↓ 61% Voriconazol ASC _τ ↓ 77%	Administrarea dozelor standard de voriconazol cu doze de efavirenz de 400 mg QD sau mai mari este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Efavirenz 300 mg QD, administrat concomitent cu voriconazol 400 mg BID*	Comparativ cu efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C _{max} ↔ Efavirenz ASC _τ ↑ 17% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C _{max} ↑ 23% Voriconazol ASC _τ ↓ 7%	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. Atunci când se oprește tratamentul cu voriconazole, trebuie reluată doza inițială de efavirenz (vezi pct. 4.2 și 4.4).
Alcaloizi de ergot (include dar fără a se limita la ergotamină și dihidroergotamină) [substraturi de CYP3A4]	Cu toate că nu a fost studiat, voriconazolul poate crește concentrațiile plasmatice de alcaloizi de ergot și determina ergotism.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Lurasidonă [substrat de CYP3A4]	Deși nu a fost studiat, voriconazolul poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice de lurasidonă.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Naloxegol [substrat al CYP3A4]	Deși nu a fost studiat, voriconazolul poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice de naloxegol..	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Rifabutină [inductor puternic al CYP450]		

300 mg QD	Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 78% ./	Trebuie evitată administrarea concomitentă a voriconazolului și rifabutinei cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscul.
300 mg QD (administrat concomitent cu voriconazol 350 mg BID)*	Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 32%	Doza de întreținere a voriconazol poate fi crescută la 5 mg/kg intravenos BID sau de la 200 mg la 350 mg pe cale orală BID (100 mg până la 200 mg pe cale orală BID la pacienți cu greutate corporală sub 40 kg) (vezi pct. 4.2). Se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei complete și a reacțiilor adverse la rifabutină (de exemplu uveită) atunci când rifabutina este administrată concomitant cu voriconazol.
300 mg QD (administrat concomitent cu voriconazol 400 mg BID)*	Rifabutină C_{max} ↑ 195% Rifabutină ASC_{τ} ↑ 331% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol ASC_{τ} ↑ 87%	
Rifampicină (600 mg QD) <i>[inductor puternic al CYP450]</i>	Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 96%	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Ritonavir (inhibitor de protează) <i>[inductor puternic al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4]</i>		
Doză crescută (400 mg BID)	Ritonavir C_{max} and AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 82%	Administrarea concomitentă de voriconazol și ritonavir în doze crescute (400 mg și peste, BID) este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Doză scăzută (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir ASC_{τ} ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 39%	Administrarea concomitentă de voriconazol și ritonavir în doze scăzute (100 mg BID) trebuie evitată, numai dacă raportul beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea voriconazol..
Sunătoare <i>[inductor al CYP450; inductor al gp-P]</i>		
300 mg TID (administrat concomitant cu voriconazol 400 mg în doză unică)	Într-un studiu independent publicat $ASC_{0-\infty}$ pentru voriconazol ↓ 59%	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Tolvaptan <i>[substrat al CYP3A]</i>	Cu toate că nu a fost studiat, voriconazolul poate scădea semnificativ concentrațiile plasmatiche de tolvaptan.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

<p>Venetoclax [substrat al CYP3A]</p>	<p>Cu toate că nu a fost studiat, voriconazolul poate crește semnificativ concentrațiile plasmaticice de venetoclax.</p>	<p>Administrarea concomitentă de voriconazol este contraindicată la inițierea și pe durata titrării dozei de venetoclax (vezi pct. 4.3). Este necesară scăderea dozei de venetoclax în timpul administrării zilnice constante; se recomandă monitorizarea atentă pentru semne de toxicitate.</p>
<p>Fluconazol (200 mg QD) [inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4]</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol ASC_τ ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol ASC_τ ND</p>	<p>Nu a fost stabilită doza redusă și/sau frecvența administrării voriconazol și fluconazol care ar elimina acest efect. Se monitorizează pentru reacții adverse la voriconazol, utilizat în ordine după fluconazol.</p>
<p>Fenitoină [substrat al CYP2C9 și inhibitor puternic al CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrat concomitent cu voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol ASC_τ ↓ 69%</p> <p>Fenitoină C_{max} ↑ 67% Fenitoină ASC_τ ↑ 81% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol ASC_τ ↑ 39%</p>	<p>Trebuie evitată administrarea concomitentă de voriconazol și fenitoină, cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă monitorizarea atentă a nivelurilor plasmaticice de fenitoină.</p> <p>Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazol, dacă doza de întreținere de voriconazol este crescută la 5 mg/kg i.v. BID sau de la 200 mg la 400 mg pe cale orală BID (de la 100 mg la 200 mg pe cale orală BID la pacienții cu greutatea sub 40 kg) (vezi pct. 4.2).</p>
<p>Letermovir [inductor al CYP2C9 și CYP2C19]</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazole ASC₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazole C₁₂ ↓ 51%</p>	<p>Dacă administrarea concomitentă de voriconazol cu letermovir nu se poate evita, monitorizați pentru lipsa eficacității voriconazol.</p>

Flucloxacilină <i>[inductor al CYP450]</i>	S-au raportat concentrații plasmatic semnificativ scăzute de voriconazol.	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă de voriconazol cu flucloxacilină, monitorizați pentru lipsa posibilă a eficacității voriconazol (adică monitorizare terapeutică a medicamentului); poate fi necesară creșterea dozei de voriconazol.
Glasdegib <i>[substrat al CYP3A4]</i>	Deși nu a fost studiat, voriconazol poate crește concentrațiile plasmatic de glasdegib și poate crește riscul prelungirii QTc.	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG (vezi pct. 4.4).
Inhibitori de tirozin-kinază (includ fără a se limita la axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinibul, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[substraturi ale CYP3A4]</i>	Deși nu a fost studiat, voriconazol poate crește concentrațiile plasmatic de inhibitori de tirozin-kinază metabolizați de CYP3A4.	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă, se recomandă scăderea dozei de inhibitor de tirozin-kinază (vezi pct. 4.4).
Anticoagulante Warfarină (doză unică de 30 mg, administrată concomitent cu 300 mg BID de voriconazol) <i>[substrat al CYP2C9]</i> Alte cumarinice orale (include , fără a se limita la fenprocumonă, acenocumarol) <i>[substraturi ale CYP2C9 și CYP3A4]</i>	Timpul de protrombină a crescut de cel mult 2 ori. Cu toate că nu a fost studiat, voriconazolul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatic de cumarinice, ceea ce poate determina creșterea timpului de protrombină.	Se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a altor teste de coagulare adecvate și doza de anticoagulante trebuie ajustată corespunzător.
Ivacaftor <i>[substrat de CYP3A4]</i>	Cu toate că nu au fost studiate, voriconazol poate crește concentrațiile plasmatic de ivacaftor, cu risc de reacții adverse crescute.	Se recomandă scăderea dozei de ivacaftor .
Benzodiazepine <i>[substraturi de CYP3A4]</i> Midazolam (doză unică de 0,05 mg/kg i.v.)	Într-un studiu independent publicat, Midazolam ASC _{0-∞} ↑ 3,7 ori	Se recomandă scăderea dozei de benzodiazepine .

Midazolam (doză unică orală de 7,5 mg)	Într-un studiu independent publicat, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 ori Midazolam $ASC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 ori	
Alte benzodiazepine (include fără a se limita la triazolam, alprazolam)	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale altor benzodiazepine care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 și să ducă la prelungirea efectului de sedare.	
Imunosupresoare [substraturi ale CYP3A4]		
Ciclosporină (la pacienți cu transplant renal stabili cărora li se administrează tratament cronic cu ciclosporină)	Ciclosporină C_{max} ↑ 13% Ciclosporină ASC_{τ} ↑ 70%	La inițierea administrării voriconazolului la pacienți cărora li se administrează deja ciclosporină, se recomandă ca doza de ciclosporină să fie înjumătățită, iar nivelul de ciclosporină să fie monitorizat cu atenție. Nivelurile crescute de ciclosporină s-au asociat cu nefrotoxicitate. <u>La oprirea administrării voriconazolului, nivelurile de ciclosporină trebuie monitorizate cu atenție, iar doza trebuie crescută după cum este necesar.</u>
Everolimus [substrat al CYP3A4, substrat al gp P]	Deși nu a fost studiat, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de everolimus.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a voriconazolului cu everolimus, deoarece se preconizează că voriconazolul va determina creșterea semnificativă a concentrațiilor de everolimus (vezi pct. 4.4).
Sirolimus (doză unică de 2 mg)	Într-un studiu independent publicat, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 ori Sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 ori	Administrarea concomitentă a voriconazolului cu sirolimus este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Tacrolimus (doză unică de 0,1 mg/kg)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus ASC_{τ} ↑ 221%	La inițierea administrării voriconazolului la pacienți cărora li se administrează deja tacrolimus, se recomandă ca doza de tacrolimus să fie redusă la o treime din doza inițială, iar nivelul de tacrolimus să fie

<p>Opioide cu durată lungă de acțiune [substraturi ale CYP3A4]</p>		<p>Trebuie luată în considerare reducerea dozei de oxycodonă și alte opioide cu durată lungă de acțiune, metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu hidrocodonă). Poate fi necesară monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse asociate opioidelor.</p>
<p>Oxycodonă (doză unică de 10)</p>	<p>Într-un studiu independent publicat, Oxycodonă C_{max} ↑ 1,7 ori Oxycodonă $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 ori</p>	
<p>Metadonă (32-100 mg QD) [substrat al CYP3A4]</p>	<p>R-metadonă (activă) C_{max} ↑ 31% R-metadonă (activă) ASC_{τ} ↑ 47% S-metadonă C_{max} ↑ 65% S-metadonă ASC_{τ} ↑ 103%</p>	<p>Se recomandă monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse și a toxicității asociate metadonei, incluzând prelungirea QTc. Poate fi necesară scăderea dozei de metadonă.</p>
<p>Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) [substraturi ale CYP2C9]</p> <p>Diclofenac (doză unică de 50 mg)</p> <p>Ibuprofen (doză unică de 400 mg)</p>	<p>Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78%</p> <p>S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100%</p>	<p>Se recomandă monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse și a toxicității legate de AINS. Poate fi necesară scăderea dozei de AINS.</p>
<p>Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor al CYP2C19; substrat al CYP2C19 și CYP3A4]</p>	<p>Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol ASC_{τ} ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol ASC_{τ} ↑ 41%</p> <p>Alți inhibitori ai pompei protonice care sunt substraturi ale CYP2C19 pot fi, de asemenea, inhibați de voriconazol, ceea ce poate duce la creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale acestor medicamente.</p>	<p>Nu sunt recomandate ajustări ale dozei de voriconazol.</p> <p>La inițierea administrării voriconazolului la pacienții cărora li se administrează deja doze de omeprazol de 40 mg sau mai mari, se recomandă înjumătățirea dozei de omeprazol.</p>
<p>Contraceptive orale* [substrat al CYP3A4; inhibitor al CYP2C19] Noretisteronă/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)</p>	<p>Etinilestradiol C_{max} ↑ 36% Etinilestradiol ASC_{τ} ↑ 61% Noretisteronă C_{max} ↑ 15% Noretisteronă ASC_{τ} ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol ASC_{τ} ↑ 46%</p>	<p>Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate contraceptivelor orale, în plus față de cele legate de voriconazol..</p>
<p>Opioide cu durată scurtă de acțiune [substraturi ale CYP3A4]</p>		<p>Trebuie luată în considerare scăderea dozei de alfentanil, fentanil și alte opioide cu durată scurtă de acțiune, similare ca structură cu alfentanilul și metabolizate prin</p>

Alfentanil (doză unică de 20 µg/kg cu naloxonă administrată concomitent)	Într-un studiu independent publicat, Alfentanil ASC _{0-∞} ↑ 6 ori	intermediul CYP3A4 (de exemplu sufentanil). Se recomandă monitorizarea prelungită și frecventă pentru depistarea detresei respiratorii și a altor reacții adverse asociate opioidelor.
Fentanil (doză unică de 5 µg/kg)	Într-un studiu independent publicat, Fentanil ASC _{0-∞} ↑ 1,34 ori	
Statine (de exemplu, lovastatină) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatiche ale statinelor care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 și să ducă la rabdomioliză.	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă a voriconazolului cu statine metabolizate prin intermediul CYP3A4, trebuie luată în considerare scăderea dozei de statină.
Sulfoniluree (inclus, fără a se limita la: tolbutamida, glipizida, gliburida) [substraturi ale CYP2C9]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatiche de sulfoniluree și să ducă la hipoglicemie.	Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Trebuie luată în considerare scăderea dozei de sulfoniluree.
Alcaloizi de vinca (inclus, fără a se limita la: vincristina și vinblastina) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatiche de alcaloizi de vinca și să ducă la neurotoxicitate.	Trebuie luată în considerare scăderea dozei de alcaloizi de vinca.
Alți inhibitori de protează HIV (inclus, fără a se limita la: saquinavirul, amprenavirul și nelfinavirul)* [substraturi și inhibitori ai CYP3A4]	Nu s-au efectuat studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> au arătat că voriconazolul poate inhiba metabolizarea inhibitorilor proteazei HIV, iar metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată, la rândul ei, de inhibitorii de protează HIV.	Poate fi necesară monitorizarea atentă a oricăror evenimente de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă a eficacității și poate fi necesară ajustarea dozei.
Alți inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (inclus, fără a se limita la: delavirdina, nevirapina)* [substraturi, inhibitori ai CYP3A4 sau inductori ai CYP450]	Nu s-au efectuat studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> arată că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată de INNRT iar voriconazolul poate inhiba metabolizarea INNRT. Constatările privind efectul efavirenzului asupra voriconazolului sugerează că metabolizarea voriconazolului poate fi indusă de un INNRT.	Poate fi necesară monitorizarea atentă a oricăror evenimente de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă a eficacității și poate fi necesară ajustarea dozei.
Tretinoin [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, voriconazolul poate determina creșterea concentrațiilor de tretinoin și creșterea riscului de reacții adverse (pseudotumor cerebri, hipercalcemie).	Se recomandă ajustarea dozei de tretinoin în timpul tratamentului cu voriconazol și după oprirea acestuia.

Cimetidină (400 mg BID) <i>[inhibitor nespecific al CYP450 și crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol C_{max} ↑ 18% Voriconazol ASC_{τ} ↑ 23%	Nu este necesară ajustarea dozelor
Digoxină (0,25 mg QD) <i>[substrat al gp P]</i>	Digoxină C_{max} ↔ Digoxină ASC_{τ} ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibitor și substrat al CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol ASC_{τ} ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor
Antibiotice macrolide Azitromicină (500 mg QD) Eritromicină (1 g BID) <i>[inhibitor al CYP3A4]</i>	Voriconazol C_{max} și ASC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} și ASC_{τ} ↔ Nu se cunoaște efectul voriconazolului asupra eritromicinei sau azitromicinei.	Nu este necesară ajustarea dozelor
Acid micofenolic (doză unică de 1 g) <i>[substrat al UDP-glucuronil transferazei]</i>	Acid micofenolic C_{max} ↔ Acid micofenolic ASC_t ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor
Corticosteroizi Prednisolon (doză unică 60 mg) <i>[substrat al CYP3A4]</i>	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nu este necesară ajustarea dozelor. Pacienții aflați sub tratament pe termen lung cu voriconazol și corticosteroizi (inclusiv corticosteroizi inhalatori, de exemplu, budesonidă, și corticosteroizi intranazali) trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista eventuala disfuncție a cortexului suprarenal, atât în timpul tratamentului cât și după oprirea administrării voriconazolului (vezi pct. 4.4).
Ranitidină (150 mg BID) <i>[crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol C_{max} și ASC_{τ} ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate disponibile privind administrarea de Voriconazol Noridem la gravide.

Studiile la animale de laborator au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru om. Voriconazol Noridem nu trebuie administrat pe durata sarcinii decât dacă beneficiul pentru mamă depășește în mod evident riscul potențial pentru făt.

Femei de vârstă fertilă

Femeile de vârstă fertilă trebuie să utilizeze întotdeauna metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

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

Fertilitatea

În studul la animale nu a fost demonstrată afectarea fertilității la masculi și femele de șobolan (vezi pct. 5.3).

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al voriconazolului la adulți este determinat utilizând o bază de date integrată care evaluează siguranța, care include peste 2000 de subiecți (cu 1603 pacienți adulți înrolați în studii terapeutice) și încă 270 de adulți în studii de profilaxie. Aceștia reprezintă o populație heterogenă de pacienți cu afecțiuni hematologice maligne, infecții cu HIV asociate cu candidoze esofagiene și infecții fungice refractare, pacienți non-neutropenici cu candidemie sau aspergiloză și voluntari sănătoși. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburări vizuale, febră, erupții cutanate tranzitorii, vărsături, greață, diaree, cefalee, edeme periferice, modificarea analizelor de laborator pentru funcția hepatică, insuficiență respiratorie și dureri abdominale. Intensitatea reacțiilor adverse a fost, în general, ușoară până la moderată. Nu au fost înregistrate diferențe semnificative clinic în funcție de vârstă, rasă sau sex.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

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

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

Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu voriconazol:

Aparate, sisteme organe	Foarte și frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice		agranulocitoză ¹ , pancitopenie, trombocitopenie ² , leucopenie, anemie	supresie medulară, limfadenopatie, eozinofilie	coagulare intravasculară diseminată	
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate	reații anafilactoide	
Tulburări endocrine			insuficiență corticosuprarenaliană, hipotiroidie	hipertiroidie	
Tulburări metabolice și de nutriție	edem periferic	hipoglicemie, hipokaliemie, hiponatremie			
Tulburări psihice		depresie, halucinații, anxietate, insomnie, agitație, confuzie			
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	convulsii, sincopă, tremor, hipertonie ³ , parestezie, somnolență, amețeli	edem cerebral, encefalopatie ⁴ , tulburări extrapiramidale ⁵ , neuropatie periferică, ataxie, hipoestezie, disgeuzie	encefalopatie hepatică, sindrom Guillain-Barre, nistagmus	
Tulburări oculare	tulburări vizuale ⁶	hemoragie retiniană	afectarea nervului optic ⁷ , edem papilar ⁸ , 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 ⁹	sindrom de detresă respiratorie acută, edem pulmonar			
Infecții și infestări		sinuzită	colită pseudomembranoasă		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		carcinom cu celule scuamoase (inclusiv CSS cutanat in situ sau boala Bowen)*,**			
Tulburări gastro-intestinale	diaree, vărsături, durere abdominală, greață	cheilită, dispepsie, constipație, gingivită	peritonită, pancreatită, edem lingual, duodenită, gastroenterită, glosită		
Tulburări hepatobiliare	modificarea testelor funcției hepatice	icter, icter colestatic, hepatită ¹⁰	insuficiență hepatică, hepatomegalie, colecistită, colelitiază		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie	dermatită exfoliativă, alopecie, erupții maculo-papulare, prurit, eritem, fototoxicitate**	sindrom Stevens-Johnson ⁸ , purpură, urticarie, dermatită alergică, erupții papulare, erupții maculare, eczemă	necroliză epidermică toxică ⁸ , reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ⁸ , angioedem, keratoză actinică*, pseudoporfirie, eritem polimorf, psoriazis, erupție medicamentoasă	lupus eritematos cutanat*, efelide*, lentigo*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		durere 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	durere toracică, edem facial ¹¹ , astenie, frisoane	reacție la nivelul locului de administrare, sindrom pseudogripal		
Investigații diagnostice		creatinină serică crescută	uree crescută în sânge, hipercolesterolemie		

*RA identificate după punerea pe piață

¹ Include neutropenie febrilă și neutropenie.

² Include purpură trombocitopenică imună.

³ Include rigiditate nucală și tetanie.

⁴ Include encefalopatie hipoxic-ischemică și encefalopatie metabolică.

⁵ Include acatizie și parkinsonism.

⁶ Vezi paragraful „Tulburări vizuale” de la pct. 4.8.

⁷ Nevrita optică prelungită a fost raportată după punerea pe piață. Vezi pct. 4.4.

⁸ Vezi pct. 4.4.

⁹ Include dispnee și dispnee la efort.

¹⁰ Include toxicitate hepatică indusă medicamentos, hepatită toxică, toxicitate hepatocelulară și hepatotoxicitate.

¹¹ Include edem periorbital, edem labial și edem bucal.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Tulburări vizuale

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

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

După punerea pe piață au fost raportate evenimente adverse vizuale prelungite (vezi pct. 4.4).

Reacții dermatologice

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

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

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

Teste funcționale hepatice

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

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

Reacții legate de perfuzie

În timpul administrării formei intravenoase de voriconazol la subiecți sănătoși, au apărut reacții de tip anafilactoid, inclusiv înroșirea bruscă a feței, febră, transpirații abundente, tahicardie, constricție toracică, dispnee, stare de slăbiciune, greață, prurit și erupții cutanate. Simptomele apar imediat după începerea perfuziei (vezi și 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 între 12 și < 18 ani (119), cărora li s-a administrat voriconazol în scop profilactic (183) și terapeutic (105) în cadrul studiilor clinice. Siguranța voriconazolului a fost, de asemenea, investigată suplimentar, la 158 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani, în cadrul unor programe de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*compassionate use programmes*). În ansamblu, profilul de siguranță a voriconazolului la copii și adolescenți a fost similar celui observat la adulți. Cu toate acestea, în cadrul studiilor clinice s-a observat o tendință spre o incidență mai mare a creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice raportate ca evenimente adverse la copii și adolescenți comparativ cu adulții (14,2% cazuri de creștere a transaminazelor la copii și adolescenți comparativ cu 5,3% la adulți). Datele obținute după punerea pe piață sugerează că poate fi o apariție mai frecventă a reacțiilor cutanate (în special eritem) la copii și adolescenți comparativ cu adulții. La 22 de pacienți cu vârsta sub 2 ani și cărora li s-a administrat voriconazol în cadrul unor programe de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*compassionate use programmes*) au fost raportate următoarele reacții adverse (pentru care asocierea cu voriconazolul nu poate fi exclusă): reacții de fotosensibilitate (1), aritmie (1), pancreatită (1), hiperbilirubinemie (1), creșterea concentrației de enzime hepatice (1), erupții tranzitorii (1) și edem papilar (1). În perioada de supraveghere după punerea pe piață au fost raportate cazuri de pancreatită la copii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

Nu se cunoaște niciun antidot pentru voriconazol.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Voriconazol este un medicament antifungic cu structură triazolică. Modul său principal de acțiune este reprezentat de inhibarea 14-demetilării alfa-lanosterolului mediata 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 enzimaticale ale citocromului P 450 de la mamifere.

Efecte farmacodinamice

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. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* și *Trichosporon* spp., incluzând infecții cu *T. beigelii*.

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

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

Valori prag de testare a sensibilității

Criteriile de interpretare a concentrației minime inhibitorii (CMI) pentru testarea susceptibilității au fost stabilite de către Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) pentru voriconazol și sunt prezentate aici : <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Experiența clinică

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

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

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

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

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

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

Candidemia la pacienți fără neutropenie

Într-un studiu deschis, comparativ, a fost evaluată eficacitatea voriconazolului comparativ cu un regim cuprinzând amfotericină B urmată de fluconazol în tratamentul primar al candidemiei. În studiu au fost incluși 370 pacienți non-neutropenici (cu vârsta peste 12 ani) și candidemie confirmată, dintre care 248 tratați cu voriconazol. Nouă subiecți din grupul tratat cu voriconazol și 5 din grupul tratat cu amfotericină B urmată de fluconazol au avut și infecții fungice confirmate la nivelul țesuturilor profunde. Pacienții cu insuficiență renală au fost excluși din studiu. Durata medie a tratamentului a fost de 15 zile la ambele grupuri. În analiza primară, succesul terapeutic, conform unui comitet de evaluare a datelor (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:

Momentul	Voriconazol (N = 248)	Amfotericină B → fluconazol (N = 122)
-----------------	------------------------------	--

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 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 au prezentat intoleranță sau au avut infecții refractare la terapia antifungică anterioară.

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

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

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

Criteriile finale ale studiului	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Diferențe în procente și intervalul de încredere (ÎÎ) 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	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015

medicamentul de studiu				
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

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

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

Durata tratamentului

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

Copii și adolescenți

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

Studii clinice privind influența asupra intervalului QTc

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici farmacocinetice generale

Farmacocinetica voriconazolului a fost studiată la subiecți sănătoși, grupuri de populații speciale 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 cancer malign al țesutului limfatic sau hematopoietic), caracteristicile de farmacocinetice observate precum absorbția rapidă și constantă, și farmacocinetica nelineară și acumularea au fost concordante cu cele observate la subiecții sănătoși.

Farmacocinetica voriconazolului este nelineară datorită saturației metabolizării sale. Creșterea expunerii, care este mai mare decât creșterea proporțională, a fost observată 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_{τ}) 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, concentrațiile plasmatice apropiate de cele din starea de echilibru sunt atinse în primele 24 de ore de la administrare. În lipsa dozei de încărcare, apare acumulare după administrarea de doze multiple de două ori pe zi, concentrațiile plasmatice din starea de echilibru pentru voriconazol fiind atinse până în ziua a 6-a la majoritatea subiecților.

Absorbție

Voriconazolul este absorbit rapid și aproape complet în urma administrării orale, concentrațiile plasmatice 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_{τ} se reduc cu 34%, respectiv cu 24%. Absorbția voriconazolului nu este influențată de modificarea pH-ului gastric.

Distribuție

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

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

Metabolizare

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

Variabilitatea interindividuală a farmacocineticii voriconazolului este mare.

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

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

Eliminare

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

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

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 nelinere, 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_{τ} 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_{τ} între bărbații vârstnici sănătoși și femeile vârstnice sănătoase (≥ 65 ani).

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

Vârstnici

Într-un studiu cu doze orale multiple C_{max} și ASC_{τ} 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_{τ} între femeile vârstnice sănătoase (≥ 65 ani) și

femeile tinere sănătoase (18-45 ani).

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

Copii și adolescenți

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

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

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

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

Insuficiență renală

La pacienții cu disfuncție renală moderată sau severă (creatininemie > 2,5 mg/dl), apare acumulare a soluției perfuzabile intravenoase, SBECD (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

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

Într-un studiu cu doze orale multiple, ASC_T a fost similară la subiecții cu ciroză hepatică moderată (clasificarea Child-Pugh clasa 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 (clasificarea Child-Pugh clasa C) (vezi pct.

4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doze repetate de voriconazol arată că organul țintă este ficatul. Hepatotoxicitatea apare la expuneri plasmatice similare celor obținute la dozele terapeutice la om, la fel ca la alte antifungice. La șobolan, șoarece și câine, voriconazolul induce, de asemenea, modificări minime ale glandei suprarenale. Studiile convenționale de siguranță farmacologică, genotoxicitate sau potențial carcinogen nu relevă un risc special pentru om.

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

Datele preclinice din studii de toxicitate cu doze repetate, privind vehiculul intravenos SBECD, arată că principalele efecte constau în vacuolizarea epitelului tractului urinar și activarea macrofagelor hepatice și pulmonare. Deoarece rezultatul testului de maximizare la cobai au fost pozitive, medicii prescriptori trebuie să țină seama de potențialul hipersensibilizare pe care îl are forma de administrare intravenoasă. SBECD nu relevă niciun risc special pentru om. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu SBECD. S-a demonstrat că o impuritate prezentă în SBECD este un agent mutagen alcalinizant, determinând carcinogenitate la rozătoare. Această impuritate trebuie considerată ca substanță cu potențial carcinogen la om. Din aceste date rezultă că tratamentul cu forma intravenoasă nu trebuie să depășească o durată de 6 luni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sulfobutileter beta ciclodextrină sodică (SBECD)

6.2 Incompatibilități

Voriconazol Noridem nu trebuie perfuzat în același timp, prin aceeași linie de perfuzie sau branulă, cu alte medicamente cu administrare intravenoasă. După terminarea perfuziei cu Voriconazol Noridem, linia poate fi utilizată pentru administrarea altor soluții perfuzabile.

Sânge și produse din sânge împreună cu perfuzia de scurtă durată cu soluții concentrate de electroliți:

Înainte de inițierea terapiei cu voriconazol trebuie corectate tulburările electrolitice cum sunt: hipopotasemia, hipomagneziemia și hipocalcemia (vezi pct. 4.2 și 4.4). Voriconazol Noridem nu trebuie administrat simultan cu sânge și produse din sânge sau orice perfuzie de scurtă durată cu soluții concentrate de electroliți, chiar dacă două perfuzii separate sunt administrate prin linii de perfuzie separate.

Nutriția parenterală totală: Nutriția parenterală totală (NPT) nu trebuie întreruptă când se administrează Voriconazol Noridem, dar trebuie utilizate două perfuzii separate administrate prin linii de perfuzie separate. Dacă este perfuzată printr-un cateter cu mai multe porturi, NPT trebuie administrată utilizând un port diferit decât cel utilizat pentru Voriconazol Noridem. Soluția perfuzabilă de bicarbonat de sodiu 4,2% nu trebuie utilizată pentru a dilua Voriconazol Noridem. Nu se știe dacă alte concentrații sunt compatibile.

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie administrat imediat. Dacă nu este administrat imediat, timpii până la utilizare și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea în utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2 până la 8 C (în frigider), numai dacă reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în uz a fost demonstrată timp de 24 de ore la 2 până la 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I de 30 ml, cu dop de cauciuc și capsă din aluminiu, cu un sigiliu din plastic.

Cutii cu 1, 10 sau 50 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Pulberea se reconstituie cu 19 ml apă pentru preparate injectabile sau 19 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), rezultând un volum extractibil de 20 ml de concentrat limpede, care conține 10 mg voriconazol/ml. Flaconul de Voriconazol Noridem trebuie aruncat dacă vidul creat nu permite pătrunderea solventului în flacon. Se recomandă utilizarea unei seringi standard de 20 ml (neautomată), pentru a introduce un volum exact (19 ml) de apă pentru preparate injectabile sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (9 mg/ml [0,9%]). Acest medicament este numai pentru o singură utilizare și orice soluție neutilizată trebuie aruncată. Trebuie utilizate numai soluțiile cu aspect limpede și fără particule.

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

Soluția reconstituită poate fi diluată cu:

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

Soluție perfuzabilă de lactat de sodiu compusă

Soluție perfuzabilă de Ringer-lactat și glucoză 5%

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45% și glucoză 5%

Soluție perfuzabilă de glucoză 5%

Clorură de potasiu 20 mEq în soluție perfuzabilă de glucoză 5%

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45%

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% și glucoză 5%

Nu se cunoaște compatibilitatea voriconazolului cu alte soluții pentru diluare decât cele descrise mai sus sau prezentate la pct. 6.2.

Volumele necesare de Voriconazol Noridem concentrat 10 mg/ml

	Volumele de Voriconazol Noridem concentrat (10 mg/ml) necesare pentru:
--	---

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

Informațiile suplimentare destinate profesioniștilor din domeniul sănătății sunt furnizate la sfârșitul Prospectului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16498/2026/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2026.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026.