

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VFEND 50 mg comprimate filmate

VFEND 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține voriconazol 50 sau 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

VFEND 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 63,42 mg.

VFEND 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 253,675 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

VFEND 50 mg comprimate filmate

Comprimat rotund, de culoare albă până la aproape albă, marcat cu "Pfizer" pe una dintre fețe și "VOR50" pe cealaltă față (comprimate).

VFEND 200 mg comprimate filmate

Comprimat în formă de capsulă, de culoare albă până la aproape albă, marcat cu "Pfizer" pe una dintre fețe și "VOR200" pe cealaltă față (comprimate).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Tratamentul aspergilozei invazive.

Tratamentul candidemiei la pacienți fără neutropenie.

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

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

VFEND este tratamentul de primă intenție al pacienților cu infecții progresive, care pot pune în pericol viața.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

VFEND este disponibil și sub formă de pulbere pentru soluție perfuzabilă 200 mg și pulbere pentru suspensie orală 40 mg/ml.

Tratament

Adulți

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

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

	Intravenos	Oral	
		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 pacienților. Expunerea pe termen lung la voriconazol, peste 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Ajustarea dozei (Adulți)

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

Dacă pacientul nu tolerează tratamentul la o doză mai mare, doza orală de întreținere se reduce treptat cu câte 50 mg până la doza de 200 mg de două ori pe zi (sau la 100 mg de două ori pe zi, la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg).

Pentru administrarea profilactică, consultați secțiunile de mai jos.

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

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

Dozele recomandate sunt următoarele:

	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 o îmbunătățire clinică semnificativă. Trebuie să se ia în considerare faptul că administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg va determina o expunere la voriconazol de aproximativ 2 ori mai mare decât în cazul administrării orale a unei doze de 9 mg/kg.

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

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

Voriconazolul trebuie administrat în doze asemănătoare celor pentru adulți.

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

Dacă răspunsul la tratament este inadecvat, doza poate fi crescută cu câte 1 mg/kg (sau cu câte 50 mg dacă a fost utilizată inițial doza orală maximă de 350 mg). Dacă tratamentul nu este tolerat de pacient, doza trebuie redusă cu câte 1 mg/kg (sau cu câte 50 mg dacă a fost utilizată inițial doza orală maximă de 350 mg).

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

Profilaxia la adulți și copii

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

Doze

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

Durata profilaxiei

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

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

Urmatoarele instructiuni se aplica atat pentru tratament cat si pentru profilaxie

Ajustarea dozei

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

Ajustarea dozei în cazul administrării concomitente

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

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Farmacocinetica voriconazolului administrat pe cale orală nu este modificată în cazul insuficienței renale. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei orale la pacienții cu insuficiență renală ușoară - severă (vezi pct. 5.2).

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

Insuficiență hepatică

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

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

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

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării VFEND 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

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

4.3 Contraindicații

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

Administrarea concomitentă a voriconazolului este contraindicată cu medicamente care depind în mare măsură de CYP3A4 pentru metabolizare și pentru care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu reacții grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).

- Terfenadină, astemizol
- Cisapridă
- Pimozidă, lurasidonă
- Quinidină
- Ivabradină
- Alcaloizi de ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină)
- Sirolimus
- Naloxegol
- Tolvaptan
- Finerenonă
- Venetoclax: Administrarea concomitentă este contraindicată la inițiere și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax.

Administrarea concomitentă a voriconazolului este contraindicată cu medicamente care induc CYP3A4 și reduc semnificativ concentrațiile plasmatice ale voriconazolului:

- Administrarea concomitentă cu rifampicină, carbamazepină, barbiturice cu acțiune îndelungată, de exemplu, fenobarbital și sunătoare (vezi pct. 4.5).
- Efavirenz:
Administrarea concomitentă a dozelor standard de voriconazol cu doze de efavirenz de 400 mg o dată pe zi sau mai mari este contraindicată (vezi pct. 4.5). Pentru informații despre administrarea concomitentă a voriconazolului și doze mai mici de efavirenz vezi pct. 4.4.
- Ritonavir:
Administrarea concomitentă cu doze mari de ritonavir (minimum 400 mg, de două ori pe zi) este contraindicată (vezi pct. 4.5). Pentru informații despre administrarea concomitentă cu doze mai mici de ritonavir vezi pct. 4.4.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitatea

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

Funcția cardiovasculară

Voriconazolul a fost asociat cu prelungirea intervalului QTc. Rareori, au fost raportate cazuri de torsadă a vârfurilor la pacienți tratați cu voriconazol și care prezentau factori de risc, cum sunt: antecedente de cardiotoxicitate indusă de chimioterapie, cardiomiopatie, hipokaliemie și administrare concomitentă de medicamente cu risc potențial. Voriconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu factori de risc în apariția aritmiilor, cum sunt:

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

Toxicitatea hepatică

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

Dacă valorile testelor funcționale hepatice cresc marcat, tratamentul cu VFEND 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, VFEND a fost asociat cu fototoxicitate, inclusiv cu 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 VFEND și să utilizeze măsuri de protecție, cum sunt hainele și produsele cu factor înalt de protecție solară (FPS).

- Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS)

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

- Reacții adverse cutanate severe

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

Evenimente suprarenaliene

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

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

Tratamentul de lungă durată

Expunerea de lungă durată (tratament sau profilaxie), mai mult de 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și, de aceea, medicii trebuie să ia în considerare necesitatea de a limita expunerea la VFEND (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 VFEND (vezi pct. 4.8).

Periostita neinfecțioasă cu concentrații crescute de fluor și fosfatază alcalină a fost raportată la pacienții la care s-a efectuat un transplant. Dacă un pacient dezvoltă durere osoasă și semne radiologice sugestive de periostită, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu VFEND, după consultul multidisciplinar (vezi pct. 4.8).

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 VFEND. Este posibil ca pacienții tratați cu voriconazol să fie tratați concomitent și cu alte medicamente cu potențial nefrototoxic și să prezinte afecțiuni concomitente care să ducă la diminuarea funcției renale (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcției renale

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

Monitorizarea funcției pancreatice

Pacienții, în special copii, cu factori de risc pentru pancreatita acută (de exemplu, chimioterapie recentă, transplant de celule stem hematopoietice [THSC]) trebuie să fie monitorizați cu atenție în

timpul tratamentului cu VFEND. În această situație clinică, poate fi luată în considerare monitorizarea amilazei sau lipazei serice.

Copii și adolescenți

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

- Reacții adverse dermatologice grave (inclusiv CCS)

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

Profilaxie

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

Fenitoina (substrat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP450)

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

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

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

Glasdegib (substrat al CYP3A4)

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

Inhibitori de tirozin kinază (substrat al CYP3A4)

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

Rifabutina (inductor puternic al CYP450)

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

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

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

Everolimus (substrat CYP3A4, substrat al glicoproteinei P)

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

Metadona (substrat al CYP3A4)

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

Opioide cu durată scurtă de acțiune (substrat CYP3A4)

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

Opioide cu durată lungă de acțiune (substrat CYP3A4)

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

Fluconazol (inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4)

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

Excipienți

Lactoză

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

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Cu unele excepții ce vor fi specificate, interacțiunile medicamentoase au fost studiate pe subiecți adulți sănătoși, de sex masculin, cu doze multiple, la starea de echilibru, utilizând voriconazol 200 mg de

două ori pe zi (BID), administrat oral. Aceste rezultate sunt relevante și pentru alte grupe de pacienți, precum și pentru alte căi de administrare.

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de voriconazol și medicamente care prelungesc intervalul QTc. Administrarea concomitentă este contraindicată atunci când există și posibilitatea ca voriconazolul să crească concentrațiile 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_1 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.

Medicament	Modificările mediei geometrice a interacțiunii (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Antiacide		
Cimetidină (400 mg BID) <i>[inhibitor nespecific al CYP450 și crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol C_{max} $\uparrow$ 18% Voriconazol ASC_{τ} $\uparrow$ 23%	Nu este necesară ajustarea dozelor
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor al CYP2C19; substrat al CYP2C19 și CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} $\uparrow$ 116% Omeprazol ASC_{τ} $\uparrow$ 280% Voriconazol C_{max} $\uparrow$ 15% Voriconazol ASC_{τ} $\uparrow$ 41% Alți inhibitori de pompă de protoni care sunt substraturi ale CYP2C19 pot fi, de asemenea, inhibați de voriconazol, ceea ce poate duce la creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente.	Nu sunt recomandate ajustări ale dozei de voriconazol. 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.
Ranitidină (150 mg BID) <i>[crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol C_{max} și ASC_{τ} $\leftrightarrow$	Nu este necesară ajustarea dozelor
Antiaritmice		
Digoxină (0,25 mg QD) <i>[substrat al gp P]</i>	Digoxină C_{max} $\leftrightarrow$ Digoxină ASC_{τ} $\leftrightarrow$	Nu este necesară ajustarea dozelor
Chinidină <i>[substrat al CYP3A4]</i>	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de chinidină pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

Antibacteriene		
Flucloxacilină [inductor al CYP450]	S-au raportat concentrații plasmatice de voriconazol semnificativ scăzute.	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă a voriconazolului cu flucloxacilină, pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al pierderii posibile a eficacității voriconazolului (de exemplu prin monitorizarea terapeutică a medicamentului); poate fi necesară creșterea dozei de voriconazol.
Antibiotice macrolide Azitromicină (500 mg QD) Eritromicină (1 g BID) [inhibitor al CYP3A4]	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
Rifabutină [inductor puternic al CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 350 mg BID)* 300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol $C_{\max}$ ↓ 69% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 78% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{\max}$ ↓ 4% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 32% Rifabutină $C_{\max}$ ↑ 195% Rifabutină ASC_{τ} ↑ 331% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{\max}$ ↑ 104% Voriconazol ASC_{τ} ↑ 87%	Administrarea concomitentă a voriconazolului cu rifabutină trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. Doza de întreținere de voriconazol poate fi crescută la 5 mg/kg intravenos BID sau de la 200 mg la 350 mg pe cale orală BID (de la 100 mg la 200 mg pe cale orală BID la pacienții cu greutatea mai mică de 40 kg) (vezi pct. 4.2). În cazul administrării concomitente a rifabutinei cu voriconazol, se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei complete și a reacțiilor adverse la rifabutină (de exemplu uveită).
Rifampicină (600 mg QD) [inductor puternic al CYP450]	Voriconazol $C_{\max}$ ↓ 93% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 96%	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente antineoplazice		
Glasdegib [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de glasdegib și creșterea riscului de prelungire a intervalului QTc.	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG (vezi pct. 4.4).

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.
Inhibitori de tirozin-kinază (incluzând, fără limitare: axitinibul, bosutinibul, cabozantinibul, ceritinibul, cobimetinibul, dabrafenibul, dasatinibul, nilotinibul, sunitinibul, ibrutinibul, ribociclibul) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, voriconazolul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de inhibitori de tirozin-kinază metabolizați prin intermediul CYP3A4.	Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă, se recomandă reducerea dozei de inhibitor de tirozin-kinază și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).
Venetoclax [substrat al CYP3A]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de venetoclax.	Administrarea concomitentă a voriconazolului este contraindicată la inițierea administrării și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax (vezi pct. 4.3). Este necesară reducerea dozei de venetoclax, conform instrucțiunilor din informațiile privind prescrierea venetoclaxului în timpul administrării zilnice constante; se recomandă monitorizarea atentă a eventualelor semne de toxicitate.
Alcaloizi de vinca (incluzând, fără limitare: vincristina și vinblastina) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de alcaloizi de vinca și să ducă la neurotoxicitate.	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de alcaloizi de vinca.
Anticoagulante		
Warfarină (doză unică de 30 mg, administrată concomitent cu 300 mg BID de voriconazol) [substrat al CYP2C9]	Creșterea maximă a timpului de protrombină a fost de aproximativ 2 ori.	Se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a altor teste adecvate de anticoagulare, iar doza de anticoagulante trebuie ajustată în consecință.
Alte cumarinice orale (incluzând, fără limitare: fenprocumona, acenocumarolul) [substraturi ale CYP2C9 și CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, voriconazolul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de cumarinice, ceea ce poate determina o creștere a timpului de protrombină.	
Anticonvulsivante		
Carbamazepină și barbiturice cu durată lungă de acțiune (incluzând, fără limitare: fenobarbitalul, mefobarbitalul) [inductori puternici ai CYP450]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca barbituricele cu durată lungă de acțiune și carbamazepina să determine scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de voriconazol.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

Fenitoină [substrat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol ASC_t ↓ 69% Fenitoină C_{max} ↑ 67% Fenitoină ASC_t ↑ 81% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol ASC_t ↑ 39%	Administrarea concomitentă a voriconazolului cu fenitoină trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă monitorizarea atentă a nivelurilor plasmatice de fenitoină. 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 mai mică de 40 kg) (vezi pct. 4.2).
Antidiabetice		
Sulfoniluree (incluzând, fără limitare: tolbutamida, glipizida, gliburida) [substraturi ale CYP2C9]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de sulfoniluree și să ducă la hipoglicemie.	Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree.
Antifungice		
Fluconazol (200 mg QD) [inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4]	Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol ASC_t ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol ASC_t ND	Nu au fost stabilite doza și/sau frecvența redusă de administrare a voriconazolului și a fluconazolului care ar elimina acest efect. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului, dacă voriconazolul este utilizat secvențial după fluconazol.
Antihistaminice		
Astemizol [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de astemizol pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Terfenadină [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de terfenadină pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente anti-HIV		
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor și substrat al CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASC_t ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol ASC_t ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor

Ritonavir (inhibitor de protează) [inductor puternic al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4] Doză crescută (400 mg BID) Doză scăzută (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} și $ASC_t \leftrightarrow$ Voriconazol $C_{max} \downarrow 66\%$ Voriconazol $ASC_t \downarrow 82\%$ Ritonavir $C_{max} \downarrow 25\%$ Ritonavir $ASC_t \downarrow 13\%$ Voriconazol $C_{max} \downarrow 24\%$ Voriconazol $ASC_t \downarrow 39\%$	Administrarea concomitentă de voriconazol cu doze crescute de ritonavir (400 mg și peste BID) este contraindicată (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă de voriconazol și ritonavir în doză scăzută (100 mg BID) trebuie evitată, cu excepția cazului în care o evaluare a raportului beneficii/riscuri justifică utilizarea voriconazolului.
Alți inhibitori de protează HIV (incluzând, fără limitare: 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.
Efavirenz (un inhibitor non-nucleozidic de revers transcriptază, (INNRT)) [inductor al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, administrat concomitent cu voriconazol 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, administrat concomitent cu voriconazol 400 mg BID*	Efavirenz $C_{max} \uparrow 38\%$ Efavirenz $ASC_t \uparrow 44\%$ Voriconazol $C_{max} \downarrow 61\%$ Voriconazol $ASC_t \downarrow 77\%$ Comparativ cu efavirenz 600 mg QD, Efavirenz $C_{max} \leftrightarrow$ Efavirenz $ASC_t \uparrow 17\%$ Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{max} \uparrow 23\%$ Voriconazol $ASC_t \downarrow 7\%$	Utilizarea dozelor standard de voriconazol cu doze de efavirenz de 400 mg QD sau mai mari este contraindicată (vezi pct. 4.3). Voriconazolul poate fi administrat concomitent cu efavirenz dacă doza de întreținere de voriconazol este crescută la 400 mg BID, iar doza de efavirenz este scăzută la 300 mg QD. Atunci când este oprit tratamentul cu voriconazol, trebuie să se revină la doza inițială de efavirenz (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alți inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (incluzând, fără limitare: 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.
Antipsihotice		
Lurasidonă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de lurasidonă.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Pimozidă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de pimozidă pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Antivirale		
Letermovir [inductor al CYP2C9 și CYP2C19]	Voriconazol C _{max} ↓ 39% Voriconazol ASC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazol C ₁₂ ↓ 51%	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă a voriconazolului cu letermovir, pacienții trebuie monitorizați pentru a depista eventuala pierdere a eficacității voriconazolului.
Benzodiazepine		
[substraturi ale CYP3A4] Midazolam (doză unică de 0,05 mg/kg i.v.) Midazolam (doză unică de 7,5 mg pe cale orală) Alte benzodiazepine (incluzând, fără limitare: triazolam, alprazolam)	Într-un studiu independent publicat, Midazolam ASC _{0-∞} ↑ 3,7 ori Într-un studiu independent publicat, Midazolam C _{max} ↑ 3,8 ori Midazolam ASC _{0-∞} ↑ 10,3 ori 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.	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de benzodiazepine.
Medicamente cardiovasculare		
Ivabradină [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de ivabradină pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Potențiatori ai regulatorului de conductanță transmembranară în fibroza chistică		

Ivacaftor [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de ivacaftor, cu risc de reacții adverse crescute.	Se recomandă reducerea dozei de ivacaftor.
Derivați de ergot		
Alcaloizi de ergot (incluzând, fără limitare: ergotamina și dihidroergotamina) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de alcaloizi de ergot și să ducă la ergotism.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente pentru motilitatea GI		
Cisapridă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de cisapridă pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfulor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente din plante		
Sunătoare [inductor al CYP450; inductor al gp P] 300 mg TID (administrată concomitent cu o doză unică de voriconazol 400 mg)	Într-un studiu independent publicat, Voriconazol ASC _{0-∞} ↓ 59%	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

Imunosupresoare		
<i>[substraturi ale CYP3A4]</i>		
Ciclosporină (la beneficiarii de transplant renal stabili cărora li se administrează tratament 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 <i>[și substrat al gp P]</i>	Cu toate că nu au fost studiate, 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_t ↑ 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 monitorizat cu atenție. Nivelurile crescute de tacrolimus s-au asociat cu nefrotoxicitate. <u>La oprirea administrării voriconazolului, nivelurile de tacrolimus trebuie monitorizate cu atenție, iar doza trebuie crescută după cum este necesar.</u>
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
Medicamente de reducere a lipidelor/inhibitori ai HMG-CoA reductazei		

Statine (de exemplu, lovastatină) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice 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 reducerea dozei de statină.
Antagoniști nesteroidieni selectivi ai receptorilor de mineralocorticoizi (RM)		
Finerenonă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de finerenonă.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)		
[substraturi ale CYP2C9] Ibuprofen (doză unică de 400 mg) Diclofenac (doză unică de 50 mg)	S-ibuprofen $C_{\max}$ ↑ 20% S-ibuprofen $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac $C_{\max}$ ↑ 114% Diclofenac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Se recomandă monitorizarea frecvență a reacțiilor adverse și a toxicității asociate AINS. Poate fi necesară reducerea dozei de AINS.
Opioide		
Opioide cu durată lungă de acțiune [substraturi ale CYP3A4] Oxicodonă (doză unică de 10 mg)	Într-un studiu independent publicat, Oxicodonă $C_{\max}$ ↑ 1,7 ori Oxicodonă $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 ori	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de oxicodonă și alte opioide cu durată lungă de acțiune, metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu hidrocodonă). Poate fi necesară monitorizarea frecvență a reacțiilor adverse asociate opioidelor.
Metadonă (32-100 mg QD) [substrat al CYP3A4]	R-metadonă (activă) $C_{\max}$ ↑ 31% R-metadonă (activă) ASC_{τ} ↑ 47% S-metadonă $C_{\max}$ ↑ 65% S-metadonă ASC_{τ} ↑ 103%	Se recomandă monitorizarea frecvență a reacțiilor adverse și a toxicității asociate metadonei, incluzând prelungirea QTc. Poate fi necesară reducerea dozei de metadonă.
Opioide cu durată scurtă de acțiune [substraturi ale CYP3A4] Alfentanil (doză unică de 20 μg/kg cu naloxonă administrată concomitent) Fentanil (doză unică de 5 μg/kg)	Într-un studiu independent publicat, Alfentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 ori Într-un studiu independent publicat, Fentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 ori	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de alfentanil, fentanil și alte opioide cu durată scurtă de acțiune, similare ca structură cu alfentanilul și metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu sufentanil). Se recomandă monitorizarea prelungită și frecvență pentru depistarea eventualei detrese respiratorii și a altor reacții adverse asociate opioidelor.
Antagoniști ai receptorilor de opioide		
Naloxegol [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de naloxegol.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Contraceptive orale		

Contraceptive orale* [substrat al CYP3A4; inhibitor al CYP2C19] Noretisteronă/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C_{max} ↑ 36% Etinilestradiol ASC_{τ} ↑ 61% Noretisteronă C_{max} ↑ 15% Noretisteronă ASC_{τ} ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol ASC_{τ} ↑ 46%	Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate contraceptivelor orale, în plus față de cele legate de voriconazol.
Steroizi		
Corticosteroizi Prednisolon (doză unică de 60 mg) [substrat al CYP3A4]	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 intranasali) 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).
Antagoniști ai receptorilor de vasopresină		
Tolvaptan [substrat al CYP3A]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de tolvaptan.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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

Femei aflate la vârstă fertilă

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

În studiul efectuat la animale nu s-a demonstrat modificarea fertilității la șobolani masculi și femele (vezi pct. 5.3).

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

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

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

Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu voriconazol:

Aparate, sisteme și organe	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 $< 1/1000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
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)*,**			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥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			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥1/10000 și <1/1000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări gastro-intestinale	diaree, vărsături, durere abdominală, greață	cheilită, dispepsie, constipație, gingivită	peritonită, pancreatită, edem lingual, duodenită, gastroenterită, glosită		
Tulburări hepatobiliare	anormalități ale valorilor testelor funcționale hepatice	icter, icter colestatic, hepatită 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 , reacții 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		dureri de spate	artrită, periostită*,**		
Tulburări renale și ale căilor urinare		insuficiență renală acută, hematurie	necroză tubulară renală, proteinurie, nefrită		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră	dureri toracice, edem facial ¹¹ , astenie, frisoane	reacție la nivelul locului de administrare, sindrom pseudogripal		
Investigații diagnostice		hipercreatininemie	hiperuremie, hipercolesterolemie		

*RA identificate după punerea pe piață

**Categorია de frecvență se bazează pe un studiu observațional care folosește date reale din surse de date secundare din Suedia

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-au administrat concomitent multe medicamente. Majoritatea erupțiilor cutanate au fost de intensitate ușoară sau moderată. În cursul tratamentului cu VFEND, pacienții au dezvoltat reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindrom Stevens-Johnson (SSJ) (mai puțin frecvent), necroliză epidermică toxică (NET) (rară), reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (rare) și eritem polimorf (rar) (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției erupției cutanate tranzitorii, pacienții trebuie atent monitorizați, iar dacă leziunile evoluează, tratamentul cu VFEND 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 VFEND 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, de hepatită și insuficiență hepatică care au dus deces (vezi pct. 4.4).

Profilaxie

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

Copii și adolescenți

Siguranța voriconazolului a fost investigată la 288 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani (169) și 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. În cazul supradozajului, hemodializa poate fi eficientă pentru eliminarea voriconazolului din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Voriconazol este un medicament antifungic cu structură triazolică. Modul său principal de acțiune este reprezentat de inhibarea 14-demetilării alfa-lanosterolului mediată de citocromul P 450 din fungi, o etapă esențială în biosinteza ergosterolului fungic. Acumularea de 14 alfa-metil-steroli se corelează cu pierderea ulterioară de ergosterol în membrana celulei fungice și poate fi responsabilă pentru activitatea antifungică a voriconazolului. S-a dovedit că voriconazolul prezintă selectivitate mai mare pentru enzimele citocromului P 450 din fungi decât pentru diversele sisteme enzimice ale citocromului P 450 de la mamifere.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

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

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

Valori prag

Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuate culturi fungice și alte analize de laborator relevante (serologice, histopatologice) pentru izolarea și identificarea microorganismelor implicate. Tratamentul

trebuie inițiat înaintea obținerii rezultatelor culturilor sau ale altor analize de laborator; totuși, imediat ce aceste rezultate devin disponibile, tratamentul antiinfecțios trebuie adaptat corespunzător.

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

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

Valorile prag EUCAST

Speciile de <i>Candida</i> și <i>Aspergillus</i>	Valoarea prag a Concentrației Minime Inhibitoare (CMI)(mg/l)	
	≤ S (Sensibilă)	> R (Rezistentă)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Date insuficiente (DI)	DI
<i>Candida krusei</i>	DI	DI
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	DI	DI
Valori prag pentru alte specii <i>Candida</i> ³	DI	DI
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	DI ⁵	DI ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	DI ⁵	DI ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	DI ⁵	DI ⁵
Valori prag pentru alte specii ⁶	DI	DI

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

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

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

⁴ Zona de incertitudine tehnică (ATU) este 2. Raportați ca R cu următorul comentariu: „În unele situații clinice (unele forme de infecții neinvazive), voriconazolul poate fi utilizat cu condiția asigurării unei expuneri suficiente”.

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

⁶ Nu au fost stabilite valorile prag pentru alte specii.

Experiența clinică

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

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

In vitro, voriconazolul are acțiune fungicidă față de *Aspergillus* spp. Eficacitatea și rata de supraviețuire în cazul voriconazolului față de cele ale amfotericinei B convenționale, utilizate în tratamentul primar al aspergilozei acute invazive, au fost demonstrate într-un studiu deschis, randomizat, multicentric, cu 277 pacienți imunocompromiși tratați timp de 12 săptămâni. Voriconazolul a fost administrat pe cale intravenoasă în doză de încărcare de 6 mg/kg la fiecare 12 ore în primele 24 de ore, urmat de o doză de întreținere de 4 mg/kg administrată la fiecare 12 ore timp de cel puțin 7 zile. Tratamentul a putut fi apoi schimbat cu forme farmaceutice orale administrate în doză de 200 mg la fiecare 12 ore. Durata medie a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă a fost de 10 zile (limite cuprinse între 2 și 85 zile). După tratamentul cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă, durata medie a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale orală a fost de 76 de zile (limite cuprinse între 2 și 232 de zile).

Un răspuns global satisfăcător (rezoluție completă sau parțială a tuturor semnelor și simptomelor, anomaliiilor radiografice/bronhoscopice prezente inițial) a fost observat la 53% din pacienții tratați cu voriconazol, față de 31% dintre pacienții tratați cu o medicație de comparație. Rata de supraviețuire de 84 zile în cazul voriconazolului a fost semnificativ 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 grefă 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:

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

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 modificată (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 medicamentul de studiu	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Supraviețuire până în ziua 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile până în ziua 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile până în ziua 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile în timpul administrării medicamentului de studiu	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

Criteriul final principal al studiului

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

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

LMA

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

* Criteriul final principal al studiului

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

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

Regimuri de condiționare mieloablative

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

* Criteriul final principal al studiului

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

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

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

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

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

Durata tratamentului

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

Copii și adolescenți

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

Studii clinice privind influența asupra intervalului QTc

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici farmacocinetice generale

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

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

Absorbție

Voriconazolul este absorbit rapid și aproape complet în urma administrării orale, concentrațiile 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 plasmatice 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 nelineare, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este util în aprecierea acumulării sau a eliminării voriconazolului.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

Într-un studiu cu doze orale multiple, $C_{\max}$ și ASC_{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 plasmatice la femei și bărbați au fost similare. De aceea, nu se recomandă nicio ajustare a dozei în funcție de sex.

Vârstnici

Într-un studiu cu doze 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 pulbere pentru suspensie orală) au fost evaluate în cadrul a 3 studii farmacocinetice la copii și adolescenți. Doze de încărcare de 6 mg/kg administrate intravenos de două ori pe zi, în prima zi, urmate de doze de 4 mg/kg administrate intravenos de două ori pe zi și de doze de 300 mg administrate oral de două ori pe zi sub formă de comprimate au fost evaluate în cadrul unui studiu farmacocinetic la adolescenți. A fost observată o variabilitate interindividuală mai mare la copii și adolescenți, comparativ cu adulții.

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

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

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

Insuficiență renală

Într-un studiu cu doze orale unice (200 mg) la subiecți cu funcție renală normală și cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 41-60 ml/min) până la severă (clearance-ul creatininei

< 20 ml/min), farmacocinetica voriconazolului nu a fost influențată semnificativ de insuficiența renală. Legarea voriconazolului de proteinele plasmatică a fost similară la pacienți cu diferite grade de insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Amidon pregelatinizat
Croscarmeloză sodică
Povidonă
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Lactoză monohidrat
Triacetat de gliceril

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită cerințe speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC/Aluminiu cu 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 sau 100 comprimate filmate.
Cutii cu blistere din PVC/Aluminiu/PVC/PVDC cu 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 sau 100 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VFEND 50 mg comprimate filmate

EU/1/02/212/001-009

EU/1/02/212/028-036

VFEND 200 mg comprimate filmate

EU/1/02/212/013-021

EU/1/02/212/037-045

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Martie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 Februarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VFEND 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 221 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

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

Tratamentul aspergilozei invazive.

Tratamentul candidemiei la pacienți fără neutropenie.

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

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

VFEND este tratamentul de primă intenție al pacienților cu infecții progresive, care pot pune în pericol viața.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

Tratament

Adulți

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

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

	Intravenos	Oral	
		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 pacienților. Expunerea pe termen lung la voriconazol, peste 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Ajustarea dozei (Adulți)

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

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

Dacă pacientul nu tolerează tratamentul la o doză mai mare, doza orală de întreținere se reduce treptat cu câte 50 mg până la doza de 200 mg de două ori pe zi (sau la 100 mg de două ori pe zi, la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg).

Pentru administrarea profilactică, consultați secțiunile de mai jos.

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

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

Dozele recomandate sunt următoarele:

	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 o îmbunătățire clinică semnificativă. Trebuie să se ia în considerare faptul că administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg va determina o expunere la voriconazol de aproximativ 2 ori mai mare decât în cazul administrării orale a unei doze de 9 mg/kg.

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

Voriconazolul trebuie administrat în doze asemănătoare celor pentru adulți.

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

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

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

Profilaxia la adulți și copii

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

Doze

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

Durata profilaxiei

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

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

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

Ajustarea dozei

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

Ajustarea dozei în cazul administrării concomitente

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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

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

Insuficiență hepatică

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

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

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

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării VFEND 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

VFEND trebuie reconstituit și diluat (vezi pct. 6.6) înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă. Nu se injectează *in bolus*.

4.3 Contraindicații

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

Administrarea concomitentă a voriconazolului este contraindicată cu medicamente care depind în mare măsură de CYP3A4 pentru metabolizare și pentru care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu reacții grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).

- Terfenadină, astemizol
- Cisapridă
- Pimozidă, lurasidonă
- Quinidină
- Ivabradină
- Alcaloizi de ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină)
- Sirolimus
- Naloxegol
- Tolvaptan
- Finerenonă
- Venetoclax: Administrarea concomitentă este contraindicată la inițiere și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax.

Administrarea concomitentă a voriconazolului este contraindicată cu medicamente care induc CYP3A4 și reduc semnificativ concentrațiile plasmatice ale voriconazolului:

- Administrarea concomitentă cu rifampicină, carbamazepină, barbiturice cu acțiune îndelungată, de exemplu, fenobarbital și sunătoare (vezi pct. 4.5).
- Efavirenz:
Administrarea concomitentă a dozelor standard de voriconazol cu doze de efavirenz de 400 mg o dată pe zi sau mai mari este contraindicată (vezi pct. 4.5). Pentru informații despre administrarea concomitentă a voriconazolului și doze mai mici de efavirenz vezi pct. 4.4.
- Ritonavir:
Administrarea concomitentă cu doze mari de ritonavir (minimum 400 mg, de două ori pe zi) este contraindicată (vezi pct. 4.5). Pentru informații despre administrarea concomitentă cu doze mai mici de ritonavir vezi pct. 4.4.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitatea

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

Durata tratamentului

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

Funcția cardiovasculară

Voriconazolul a fost asociat cu prelungirea intervalului QTc. Rareori, au fost raportate cazuri de torsadă a vârfurilor la pacienți tratați cu voriconazol și care prezentau factori de risc, cum sunt: antecedente de cardiotoxicitate indusă de chimioterapie, cardiomiopatie, hipokaliemie și administrarea concomitentă de medicamente cu risc potențial. Voriconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu factori de risc în apariția aritmiilor, cum sunt:

- Prolungirea intervalului QTc de natură congenitală sau dobândită.
- Cardiomiopatia, în special în prezența insuficienței cardiace.
- Bradicardia sinusală.
- Prezența aritmiilor simptomatice.

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

Reacții legate de perfuzie

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

Toxicitatea hepatică

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

Dacă valorile testelor funcționale hepatice cresc marcat, tratamentul cu VFEND 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, VFEND a fost asociat cu fototoxicitate, inclusiv cu 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 VFEND și să utilizeze măsuri de protecție, cum sunt hainele și produsele cu factor înalt de protecție solară (FPS).

- Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS)

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

- Reacții adverse cutanate severe

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

Evenimente suprarenaliene

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

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

Tratamentul de lungă durată

Expunerea de lungă durată (tratament sau profilaxie), mai mult de 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și, de aceea, medicii trebuie să ia în considerare necesitatea de a limita expunerea la VFEND (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 VFEND (vezi pct. 4.8).

Periostita neinfecțioasă cu concentrații crescute de fluor și fosfatază alcalină a fost raportată la pacienții la care s-a efectuat un transplant. Dacă un pacient dezvoltă durere osoasă și semne radiologice sugestive de periostită, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu VFEND, după consultul multidisciplinar (vezi pct. 4.8).

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 VFEND. Este posibil ca pacienții tratați cu voriconazol să fie tratați concomitent și cu alte medicamente cu potențial nefrototoxic și să prezinte afecțiuni concomitente care să ducă la diminuarea funcției renale (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcției renale

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

Monitorizarea funcției pancreatice

Pacienții, în special copii, cu factori de risc pentru pancreatita acută (de exemplu, chimioterapie recentă, transplant de celule stem hematopoietice [THSC]) trebuie să fie monitorizați cu atenție în

timpul tratamentului cu VFEND. În această situație clinică, poate fi luată în considerare monitorizarea amilazei sau lipazei serice.

Copii și adolescenți

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

- Reacții adverse dermatologice grave (inclusiv CCS)

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

Profilaxie

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

Fenitoina (substrat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP450)

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

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

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

Glasdegib (substrat al CYP3A4)

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

Inhibitori de tirozin kinază (substrat al CYP3A4)

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

Rifabutina (inductor puternic al CYP450)

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

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

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

Everolimus (substrat al CYP3A4, substrat al glicoproteinei P)

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

Metadona (substrat al CYP3A4)

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

Opioide cu durată scurtă de acțiune (substrat CYP3A4)

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

Opioide cu durată lungă de acțiune (substrat CYP3A4)

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

Fluconazol (inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4)

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

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 221 mg per flacon, echivalent la 11% 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, care este echivalent cu 160 mg/ml atunci când este reconstituită în 20 ml, vezi pct. 2 și 6.1) care poate influența proprietățile (cum ar toxicitatea) substanței active și ale altor medicamente. Aspectele de siguranță ale ciclodextrinelor au fost luate în considerare în timpul dezvoltării și evaluării siguranței medicamentului.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

izoenzime ale CYP450, în special pentru substanțele metabolizate de către CYP3A4, deoarece voriconazolul este un inhibitor puternic al CYP3A4, deși creșterea ASC este dependentă de substrat (vezi tabelul de mai jos).

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

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de voriconazol și medicamente care prelungește 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_1 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.

Medicament	Modificările mediei geometrice a interacțiunii (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Antiacide		
Cimetidină (400 mg BID) [inhibitor nespecific al CYP450 și crește pH-ul gastric]	Voriconazol C_{max} $\uparrow$ 18% Voriconazol ASC_{τ} $\uparrow$ 23%	Nu este necesară ajustarea dozelor
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor al CYP2C19; substrat al CYP2C19 și CYP3A4]	Omeprazol C_{max} $\uparrow$ 116% Omeprazol ASC_{τ} $\uparrow$ 280% Voriconazol C_{max} $\uparrow$ 15% Voriconazol ASC_{τ} $\uparrow$ 41% Alți inhibitori de pompă de protoni care sunt substraturi ale CYP2C19 pot fi, de asemenea, inhibați de voriconazol, ceea ce poate duce la creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente.	Nu sunt recomandate ajustări ale dozei de voriconazol. 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.
Ranitidină (150 mg BID) [crește pH-ul gastric]	Voriconazol C_{max} și ASC_{τ} $\leftrightarrow$	Nu este necesară ajustarea dozelor
Antiaritmice		
Digoxină (0,25 mg QD) [substrat al gp P]	Digoxină C_{max} $\leftrightarrow$ Digoxină ASC_{τ} $\leftrightarrow$	Nu este necesară ajustarea dozelor
Chinidină [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de chinidină pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

Antibacteriene		
Flucloxacilină [inductor al CYP450]	S-au raportat concentrații plasmatice de voriconazol semnificativ scăzute.	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă a voriconazolului cu flucloxacilină, pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al pierderii posibile a eficacității voriconazolului (de exemplu prin monitorizarea terapeutică a medicamentului); poate fi necesară creșterea dozei de voriconazol.
Antibiotice macrolide Azitromicină (500 mg QD) Eritromicină (1 g BID) [inhibitor al CYP3A4]	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
Rifabutină [inductor puternic al CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 350 mg BID)* 300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 78% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 32% Rifabutină C_{max} ↑ 195% Rifabutină ASC_{τ} ↑ 331% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol ASC_{τ} ↑ 87%	Administrarea concomitentă a voriconazolului cu rifabutină trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. Doza de întreținere de voriconazol poate fi crescută la 5 mg/kg intravenos BID sau de la 200 mg la 350 mg pe cale orală BID (de la 100 mg la 200 mg pe cale orală BID la pacienții cu greutatea mai mică de 40 kg) (vezi pct. 4.2). În cazul administrării concomitente a rifabutinei cu voriconazol, se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei complete și a reacțiilor adverse la rifabutină (de exemplu uveită).
Rifampicină (600 mg QD) [inductor puternic al CYP450]	Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 96%	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente antineoplazice		
Glasdegib [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de glasdegib și creșterea riscului de prelungire a intervalului QTc.	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG (vezi pct. 4.4).

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.
Inhibitori de tirozin-kinază (incluzând, fără limitare: axitinibul, bosutinibul, cabozantinibul, ceritinibul, cobimetinibul, dabrafenibul, dasatinibul, nilotinibul, sunitinibul, ibrutinibul, ribociclibul) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, voriconazolul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de inhibitori de tirozin-kinază metabolizați prin intermediul CYP3A4.	Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă, se recomandă reducerea dozei de inhibitor de tirozin-kinază și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).
Venetoclax [substrat al CYP3A]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de venetoclax.	Administrarea concomitentă a voriconazolului este contraindicată la inițierea administrării și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax (vezi pct. 4.3). Este necesară reducerea dozei de venetoclax, conform instrucțiunilor din informațiile privind prescrierea venetoclaxului în timpul administrării zilnice constante; se recomandă monitorizarea atentă a eventualelor semne de toxicitate.
Alcaloizi de vinca (incluzând, fără limitare: vincristina și vinblastina) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de alcaloizi de vinca și să ducă la neurotoxicitate.	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de alcaloizi de vinca.
Anticoagulante		
Warfarină (doză unică de 30 mg, administrată concomitent cu 300 mg BID de voriconazol) [substrat al CYP2C9]	Creșterea maximă a timpului de protrombină a fost de aproximativ 2 ori.	Se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a altor teste adecvate de anticoagulare, iar doza de anticoagulante trebuie ajustată în consecință.
Alte cumarinice orale (incluzând, fără limitare: fenprocumona, acenocumarolul) [substraturi ale CYP2C9 și CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, voriconazolul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de cumarinice, ceea ce poate determina o creștere a timpului de protrombină.	
Anticonvulsivante		
Carbamazepină și barbiturice cu durată lungă de acțiune (incluzând, fără limitare: fenobarbitalul, mefobarbitalul) [inductori puternici ai CYP450]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca barbituricele cu durată lungă de acțiune și carbamazepina să determine scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de voriconazol.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

Fenitoină [substrat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol ASC_τ ↓ 69% Fenitoină C_{max} ↑ 67% Fenitoină ASC_τ ↑ 81% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol ASC_τ ↑ 39%	Administrarea concomitentă a voriconazolului cu fenitoină trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă monitorizarea atentă a nivelurilor plasmatice de fenitoină. 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 mai mică de 40 kg) (vezi pct. 4.2).
Antidiabetice		
Sulfoniluree (incluzând, fără limitare: tolbutamida, glipizida, gliburida) [substraturi ale CYP2C9]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de sulfoniluree și să ducă la hipoglicemie.	Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree.
Antifungice		
Fluconazol (200 mg QD) [inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4]	Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol ASC_τ ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol ASC_τ ND	Nu au fost stabilite doza și/sau frecvența redusă de administrare a voriconazolului și a fluconazolului care ar elimina acest efect. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului, dacă voriconazolul este utilizat secvențial după fluconazol.
Antihistaminice		
Astemizol [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de astemizol pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Terfenadină [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de terfenadină pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente anti-HIV		
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor și substrat al CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASC_τ ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol ASC_τ ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor

Ritonavir (inhibitor de protează) [inductor puternic al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4] Doză crescută (400 mg BID) Doză scăzută (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} și $ASC_t \leftrightarrow$ Voriconazol $C_{max} \downarrow 66\%$ Voriconazol $ASC_t \downarrow 82\%$ Ritonavir $C_{max} \downarrow 25\%$ Ritonavir $ASC_t \downarrow 13\%$ Voriconazol $C_{max} \downarrow 24\%$ Voriconazol $ASC_t \downarrow 39\%$	Administrarea concomitentă de voriconazol cu doze crescute de ritonavir (400 mg și peste BID) este contraindicată (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă de voriconazol și ritonavir în doză scăzută (100 mg BID) trebuie evitată, cu excepția cazului în care o evaluare a raportului beneficii/riscuri justifică utilizarea voriconazolului.
Alți inhibitori de protează HIV (incluzând, fără limitare: 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.
Efavirenz (un inhibitor non-nucleozidic de revers transcriptază, (INNRT)) [inductor al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, administrat concomitent cu voriconazol 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, administrat concomitent cu voriconazol 400 mg BID*	Efavirenz $C_{max} \uparrow 38\%$ Efavirenz $ASC_t \uparrow 44\%$ Voriconazol $C_{max} \downarrow 61\%$ Voriconazol $ASC_t \downarrow 77\%$ Comparativ cu efavirenz 600 mg QD, Efavirenz $C_{max} \leftrightarrow$ Efavirenz $ASC_t \uparrow 17\%$ Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{max} \uparrow 23\%$ Voriconazol $ASC_t \downarrow 7\%$	Utilizarea dozelor standard de voriconazol cu doze de efavirenz de 400 mg QD sau mai mari este contraindicată (vezi pct. 4.3). Voriconazolul poate fi administrat concomitent cu efavirenz dacă doza de întreținere de voriconazol este crescută la 400 mg BID, iar doza de efavirenz este scăzută la 300 mg QD. Atunci când este oprit tratamentul cu voriconazol, trebuie să se revină la doza inițială de efavirenz (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alți inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (incluzând, fără limitare: 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.
Antipsihotice		
Lurasidonă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de lurasidonă.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Pimozidă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de pimozidă pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Antivirale		
Letermovir [inductor al CYP2C9 și CYP2C19]	Voriconazol C _{max} ↓ 39% Voriconazol ASC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazol C ₁₂ ↓ 51%	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă a voriconazolului cu letermovir, pacienții trebuie monitorizați pentru a depista eventuala pierdere a eficacității voriconazolului.
Benzodiazepine		
[substraturi ale CYP3A4] Midazolam (doză unică de 0,05 mg/kg i.v.) Midazolam (doză unică de 7,5 mg pe cale orală) Alte benzodiazepine (incluzând, fără limitare: triazolam, alprazolam)	Într-un studiu independent publicat, Midazolam ASC _{0-∞} ↑ 3,7 ori Într-un studiu independent publicat, Midazolam C _{max} ↑ 3,8 ori Midazolam ASC _{0-∞} ↑ 10,3 ori 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.	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de benzodiazepine.
Medicamente cardiovasculare		
Ivabradină [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de ivabradină pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Potențiatori ai regulatorului de conductanță transmembranară în fibroza chistică		

Ivacaftor [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de ivacaftor, cu risc de reacții adverse crescute.	Se recomandă reducerea dozei de ivacaftor.
Derivați de ergot		
Alcaloizi de ergot (incluzând, fără limitare: ergotamina și dihidroergotamina) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de alcaloizi de ergot și să ducă la ergotism.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente pentru motilitatea GI		
Cisapridă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de cisapridă pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfulor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente din plante		
Sunătoare [inductor al CYP450; inductor al gp P] 300 mg TID (administrată concomitent cu o doză unică de voriconazol 400 mg)	Într-un studiu independent publicat, Voriconazol ASC _{0-∞} ↓ 59%	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

Imunosupresoare		
<i>[substraturi ale CYP3A4]</i>		
Ciclosporină (la beneficiarii de transplant renal stabili cărora li se administrează tratament 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 <i>[și substrat al gp P]</i>	Cu toate că nu au fost studiate, 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_t ↑ 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 monitorizat cu atenție. Nivelurile crescute de tacrolimus s-au asociat cu nefrotoxicitate. <u>La oprirea administrării voriconazolului, nivelurile de tacrolimus trebuie monitorizate cu atenție, iar doza trebuie crescută după cum este necesar.</u>
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
Medicamente de reducere a lipidelor/inhibitori ai HMG-CoA reductazei		

Statine (de exemplu, lovastatină) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice 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 reducerea dozei de statină.
Antagoniști nesteroidieni selectivi ai receptorilor de mineralocorticoizi (RM)		
Finerenonă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de finerenonă.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)		
[substraturi ale CYP2C9] Ibuprofen (doză unică de 400 mg) Diclofenac (doză unică de 50 mg)	S-ibuprofen $C_{\max}$ ↑ 20% S-ibuprofen $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac $C_{\max}$ ↑ 114% Diclofenac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Se recomandă monitorizarea frecvență a reacțiilor adverse și a toxicității asociate AINS. Poate fi necesară reducerea dozei de AINS.
Opioide		
Opioide cu durată lungă de acțiune [substraturi ale CYP3A4] Oxicodonă (doză unică de 10 mg)	Într-un studiu independent publicat, Oxicodonă $C_{\max}$ ↑ 1,7 ori Oxicodonă $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 ori	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de oxicodonă și alte opioide cu durată lungă de acțiune, metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu hidrocodonă). Poate fi necesară monitorizarea frecvență a reacțiilor adverse asociate opioidelor.
Metadonă (32-100 mg QD) [substrat al CYP3A4]	R-metadonă (activă) $C_{\max}$ ↑ 31% R-metadonă (activă) ASC_{τ} ↑ 47% S-metadonă $C_{\max}$ ↑ 65% S-metadonă ASC_{τ} ↑ 103%	Se recomandă monitorizarea frecvență a reacțiilor adverse și a toxicității asociate metadonei, incluzând prelungirea QTc. Poate fi necesară reducerea dozei de metadonă.
Opioide cu durată scurtă de acțiune [substraturi ale CYP3A4] Alfentanil (doză unică de 20 μg/kg cu naloxonă administrată concomitent) Fentanil (doză unică de 5 μg/kg)	Într-un studiu independent publicat, Alfentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 ori Într-un studiu independent publicat, Fentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 ori	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de alfentanil, fentanil și alte opioide cu durată scurtă de acțiune, similare ca structură cu alfentanilul și metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu sufentanil). Se recomandă monitorizarea prelungită și frecvență pentru depistarea eventualei detrese respiratorii și a altor reacții adverse asociate opioidelor.
Antagoniști ai receptorilor de opioide		
Naloxegol [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de naloxegol.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Contraceptive orale		

Contraceptive orale* [substrat al CYP3A4; inhibitor al CYP2C19] Noretisteronă/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C _{max} ↑ 36% Etinilestradiol ASC _τ ↑ 61% Noretisteronă C _{max} ↑ 15% Noretisteronă ASC _τ ↑ 53% Voriconazol C _{max} ↑ 14% Voriconazol ASC _τ ↑ 46%	Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate contraceptivelor orale, în plus față de cele legate de voriconazol.
Steroizi		
Corticosteroizi Prednisolon (doză unică de 60 mg) [substrat al CYP3A4]	Prednisolon C _{max} ↑ 11% Prednisolon ASC _{0-∞} ↑ 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 intranasali) 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).
Antagoniști ai receptorilor de vasopresină		
Tolvaptan [substrat al CYP3A]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de tolvaptan.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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

Femei aflate la vârstă fertilă

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

În studiul efectuat la animale nu s-a demonstrat modificarea fertilității la șobolani masculi și femele (vezi pct. 5.3).

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

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

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

Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu voriconazol:

Aparate, sisteme și organe	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 $< 1/1000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
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)*,**			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥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			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥1/10000 și <1/1000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări gastro-intestinale	diaree, vărsături, durere abdominală, greață	cheilită, dispepsie, constipație, gingivită	peritonită, pancreatită, edem lingual, duodenită, gastroenterită, glosită		
Tulburări hepatobiliare	anormalități ale valorilor testelor funcționale hepatice	icter, icter colestatic, hepatită 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 , reacții 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		dureri de spate	artrită, periostită*,**		
Tulburări renale și ale căilor urinare		insuficiență renală acută, hematurie	necroză tubulară renală, proteinurie, nefrită		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră	dureri toracice, edem facial ¹¹ , astenie, frisoane	reacție la nivelul locului de administrare, sindrom pseudogripal		
Investigații diagnostice		hipercreatininemie	hiperuremie, hipercolesterolemie		

*RA identificate după punerea pe piață

**Categorია de frecvență se bazează pe un studiu observațional care folosește date reale din surse de date secundare din Suedia

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 plasmatică 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 VFEND, 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 VFEND 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 VFEND 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 plasmatică 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 durată 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 mediată de citocromul P 450 din fungi, o etapă esențială în biosinteza ergosterolului fungic. Acumularea de 14 alfa-metil-steroli se corelează cu pierderea ulterioară de ergosterol în membrana celulei fungice și poate fi responsabilă pentru activitatea antifungică a voriconazolului. S-a dovedit că voriconazolul prezintă selectivitate mai mare pentru enzimele citocromului P 450 din fungi decât pentru diversele sisteme enzimice ale citocromului P 450 de la mamifere.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

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

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

Valori prag

Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuate culturi fungice și alte analize de laborator relevante (serologice, histopatologice) pentru izolarea și identificarea microorganismelor implicate. Tratamentul

trebuie inițiat înaintea obținerii rezultatelor culturilor sau ale altor analize de laborator; totuși, imediat ce aceste rezultate devin disponibile, tratamentul antiinfecțios trebuie adaptat corespunzător.

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

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

Valorile prag EUCAST

Speciile de <i>Candida</i> și <i>Aspergillus</i>	Valoarea prag a Concentrației Minime Inhibitoare (CMI) (mg/l)	
	≤ S (Sensibilă)	> R (Rezistentă)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Date insuficiente DI	DI
<i>Candida krusei</i>	DI	DI
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	DI	DI
Valori prag pentru <i>Candida</i> – alte specii ³	DI	DI
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	DI ⁵	DI ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	DI ⁵	DI ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	DI ⁵	DI ⁵
Valori prag pentru alte specii ⁶	DI	DI

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

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

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

⁴ Zona de incertitudine tehnică (ATU) este 2. Raportați ca R cu următorul comentariu: „În unele situații clinice (unele forme de infecții neinvazive), voriconazolul poate fi utilizat cu condiția asigurării unei expuneri suficiente”.

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

⁶ Nu au fost stabilite valorile prag pentru alte specii.

Experiența clinică

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

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

In vitro, voriconazolul are acțiune fungicidă față de *Aspergillus* spp. Eficacitatea și rata de supraviețuire în cazul voriconazolului față de cele ale amfotericinei B convenționale, utilizate în tratamentul primar al aspergilozei acute invazive, au fost demonstrate într-un studiu deschis, randomizat, multicentric, cu 277 pacienți imunocompromiși tratați timp de 12 săptămâni. Voriconazolul a fost administrat pe cale intravenoasă în doză de încărcare de 6 mg/kg la fiecare 12 ore în primele 24 de ore, urmat de o doză de întreținere de 4 mg/kg administrată la fiecare 12 ore timp de cel puțin 7 zile. Tratamentul a putut fi apoi schimbat cu forme farmaceutice orale administrate în doză de 200 mg la fiecare 12 ore. Durata medie a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă a fost de 10 zile (limite cuprinse între 2 și 85 zile). După tratamentul cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă, durata medie a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale orală a fost de 76 de zile (limite cuprinse între 2 și 232 de zile).

Un răspuns global satisfăcător (rezoluție completă sau parțială a tuturor semnelor și simptomelor, anomaliiilor radiografice/bronhoscopice prezente inițial) a fost observat la 53% din pacienții tratați cu voriconazol, față de 31% dintre pacienții tratați cu o medicație de comparație. Rata de supraviețuire de 84 zile în cazul voriconazolului a fost semnificativ 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 grefă 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:

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

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 medicamentul de studiu	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Supraviețuire până în ziua 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile până în ziua 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile până în ziua 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile în timpul administrării medicamentului de studiu	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Criteriul final principal al studiului

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

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

LMA

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

* Criteriul final principal al studiului

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

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

Regimuri de condiționare mieloablative

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

* Criteriul final principal al studiului

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

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

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

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

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

Durata tratamentului

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

Copii și adolescenți

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

Studii clinice privind influența asupra intervalului QTc

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici farmacocinetice generale

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

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

Absorbție

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

Distribuție

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

Probele de lichid cefalorahidian de la 8 pacienți dintr-un program de 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_t) la voriconazol de 4 ori mai mare decât în cazul homozigoților metabolizatori rapizi. Heterozigoții metabolizatori rapizi au, în general, o expunere (ASC_t) 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 nelineare, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este util în aprecierea acumulării sau a eliminării voriconazolului.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

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

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

Vârstnici

Într-un studiu cu doze orale multiple C_{max} și ASC_T la bărbații vârstnici sănătoși (≥ 65 ani) au fost cu 61%, respectiv cu 86% mai mari decât la bărbații tineri sănătoși (18-45 ani). Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește C_{max} și ASC_T între femeile vârstnice sănătoase (≥ 65 ani) și femeile tinere sănătoase (18-45 ani).

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

Copii și adolescenți

Dozele recomandate la copii și adolescenți au fost stabilite pe baza datelor din analiza farmacocineticii populaționale, la 112 copii imunocompromiși, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani și la 26 adolescenți imunocompromiși, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 17 ani. Doze repetate de 3, 4, 6, 7 și 8 mg/kg administrate intravenos de două ori pe zi, precum și doze repetate de 4 mg/kg, 6 mg/kg și 200 mg administrate oral de două ori pe zi (utilizând 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. a 3, respectiv 4 mg/kg de două ori pe zi. Expunerea totală anticipată la copii și adolescenți în urma administrării orale a dozei de întreținere de 9 mg/kg (maximum 350 mg) de două ori pe zi a fost comparabilă cu cea obținută la adulți în urma administrării orale a 200 mg, de două ori pe zi. Administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg va determina o expunere la voriconazol de aproximativ 2 ori mai mare decât în cazul administrării orale a unei doze de 9 mg/kg.

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

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sulfobutileter beta ciclodextrină sodică (SBECD)

6.2 Incompatibilități

VFEND nu trebuie perfuzat prin aceeași linie sau canulă cu alte soluții perfuzabile. Punga trebuie verificată pentru a verifica faptul că perfuzia este terminată.

După terminarea perfuziei cu VFEND, linia poate fi utilizată pentru administrarea altor soluții perfuzabile.

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

Înainte de inițierea terapiei cu voriconazol trebuie corectate perturbările electrolitice cum sunt: hipopotasemia, hipomagneziemia și hipocalcemia (vezi pct. 4.2 și 4.4)

VFEND nu trebuie administrat simultan cu nici un preparat perfuzabil de sânge sau orice perfuzie scurtă cu soluții concentrate de electroliți, chiar dacă se utilizează dispozitive de perfuzie separate.

Nutriția parenterală totală:

Perfuzia cu suplimente nutritive totale *nu* este necesar să fie întreruptă când se administrează cu VFEND, dar trebuie utilizate dispozitive de perfuzie separate (vezi pct. 6.2). În cazul perfuziei printr-un cateter cu lumen multiplu, perfuzia cu suplimente nutritive totale trebuie administrată printr-o intrare diferită de cea utilizată pentru VFEND. VFEND nu trebuie diluat cu soluție perfuzabilă intravenoasă de Bicarbonat de Sodiu 4,2%. Nu se cunoaște compatibilitatea cu alte concentrații.

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

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

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flaconul nereconstituit nu necesită condiții speciale pentru păstrare referitoare la temperatură.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon unidoză din sticlă transparentă de tip I, cu capacitatea de 30 ml, închis cu dop din cauciuc, capac din aluminiu și sigiliu din plastic.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Pulberea se reconstituie cu 19 ml apă pentru preparate injectabile sau cu 19 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), rezultând un volum extractibil de 20 ml de concentrat limpede, care conține 10 mg voriconazol/ml. Flaconul de VFEND trebuie aruncat dacă vidul creat nu permite pătrunderea solventului în flacon. Se recomandă utilizarea unei seringi standard de 20 ml (neautomată), pentru a asigura introducerea unei cantități precise (19 ml) de apă pentru preparate injectabile sau de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (9 mg/ml [0,9%]). Acest medicament este de unică folosință și orice soluție nefolosită trebuie aruncată. Trebuie folosite doar soluțiile cu aspect limpede și fără particule.

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

Soluția reconstituită poate fi diluată cu:

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

Soluție perfuzabilă compusă de lactat de sodiu

Soluție Ringer-lactat perfuzabilă și glucoză 5%

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

Soluție perfuzabilă de glucoză 5%

Glucoză 5% în soluție perfuzabilă de clorură de potasiu 20 mEq

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45%

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

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

Volumele necesare de VFEND concentrat 10 mg/ml

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/212/025

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Martie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 Februarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VFEND 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține voriconazol 40 mg în cazul reconstituirii cu apă.

Fiecare flacon conține voriconazol 3 g.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de suspensie conține sucroză 0,54 g.

Fiecare ml de suspensie conține benzoat de sodiu 2,40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală.

Pulbere albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Tratamentul aspergilozei invazive.

Tratamentul candidemiei la pacienți fără neutropenie.

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

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

VFEND este tratamentul de primă intenție al pacienților cu infecții progresive, care pot pune în pericol viața.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

VFEND este disponibil și sub formă de comprimate filmate a 50 mg și 200 mg și 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Tratament

Adulți

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

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

	Intravenos	Suspensie 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	10 ml (400 mg) la fiecare 12 ore	5 ml (200 mg) la fiecare 12 ore
Doza de întreținere (după primele 24 de ore)	4 mg/kg de două ori pe zi	5 ml (200 mg) de două ori pe zi	2,5 ml (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 pacienților. Expunerea pe termen lung la voriconazol, peste 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Ajustarea dozei (Adulți)

Dacă răspunsul la tratament este inadecvat, doza de întreținere în cazul administrării orale poate fi crescută la 7,5 ml (300 mg) de două ori pe zi. La pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg, doza orală poate fi crescută la 3,75 ml (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 1,25 ml (50 mg) până la doza de 5 ml (200 mg) de două ori pe zi [sau la 2,5 ml (100 mg) de două ori pe zi, la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg].

Pentru administrarea profilactică, consultați secțiunile de mai jos.

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

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

Dozele recomandate sunt următoarele:

	Intravenos	Suspensie orală
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	0,225 ml/kg (9 mg/kg) de două ori pe zi [o doză maximă de 8,75 ml (350 mg) de două ori pe zi]

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

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

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

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

Voriconazolul trebuie administrat în doze asemănătoare celor pentru adulți.

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

Dacă răspunsul la tratament este inadecvat, doza poate fi crescută cu câte 0,025 ml/kg (1 mg/kg) [sau cu câte 1,25 ml (50 mg) dacă a fost utilizată inițial doza orală maximă de 8,75 ml (350 mg)]. Dacă tratamentul nu este tolerat de pacient, doza trebuie redusă cu câte 0,025 ml/kg (1 mg/kg) [sau cu câte 1,25 ml (50 mg) dacă a fost utilizată inițial doza orală maximă de 8,75 ml (350 mg)].

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

Profilaxia la adulți și copii

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

Doze

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

Durata profilaxiei

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

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

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

Ajustarea dozei

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

Ajustarea dozei în cazul administrării concomitente

Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazol dacă doza de întreținere a voriconazolului este crescută de la 5 ml (200 mg) la 10 ml (400 mg) administrat pe cale orală, de două ori pe zi [de la 2,5 ml (100 mg) la 5 ml (200 mg) administrat pe cale orală, de două ori pe zi la pacienții cu o greutate

mai mică de 40 kg], vezi pct. 4.4 și 4.5.

Trebuie evitată, dacă este posibil, administrarea concomitentă a voriconazolului cu rifabutină. Totuși, dacă acest tratament asociat este absolut necesar, doza de întreținere a voriconazolului poate fi crescută de la 5 ml (200 mg) la 8,75 ml (350 mg) administrat pe cale orală, de două ori pe zi [de la 2,5 ml (100 mg) la 5 ml (200 mg) administrat pe cale orală, de două ori pe zi la pacienții cu o greutate mai mică de 40 kg], vezi pct. 4.4 și 4.5.

Efavirenz poate fi administrat concomitent cu voriconazol dacă doza de întreținere a voriconazolului este crescută la 10 ml (400 mg) la 12 ore și doza de efavirenz este redusă cu 50%, adică la 300 mg o dată pe zi. La întreruperea tratamentului cu voriconazol, trebuie restabilită doza inițială de efavirenz (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Farmacocinetica voriconazolului administrat pe cale orală nu este modificată în cazul insuficienței renale. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei orale la pacienții cu insuficiență renală ușoară - severă (vezi pct. 5.2).

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

Insuficiență hepatică

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

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

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

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării VFEND 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

VFEND suspensie orală se administrează cu cel puțin o oră înainte de sau două ore după masă.

4.3 Contraindicații

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

Administrarea concomitentă a voriconazolului este contraindicată cu medicamente care depind în mare măsură de CYP3A4 pentru metabolizare și pentru care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu reacții grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).

- Terfenadină, astemizol
- Cisapridă
- Pimozidă, lurasidonă
- Quinidină
- Ivabradină
- Alcaloizi de ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină)
- Sirolimus
- Naloxegol
- Tolvaptan
- Finerenonă
- Venetoclax: Administrarea concomitentă este contraindicată la inițiere și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax.

Administrarea concomitentă a voriconazolului este contraindicată cu medicamente care induc CYP3A4 și reduc semnificativ concentrațiile plasmatice ale voriconazolului:

- Administrarea concomitentă cu rifampicină, carbamazepină, barbiturice cu acțiune îndelungată, de exemplu, fenobarbital și sunătoare (vezi pct. 4.5).
- Efavirenz:
Administrarea concomitentă a dozelor standard de voriconazol cu doze de efavirenz de 400 mg o dată pe zi sau mai mari este contraindicată (vezi pct. 4.5). Pentru informații despre administrarea concomitentă a voriconazolului și doze mai mici de efavirenz vezi pct. 4.4.
- Ritonavir:
Administrarea concomitentă cu doze mari de ritonavir (minimum 400 mg, de două ori pe zi) este contraindicată (vezi pct. 4.5). Pentru informații despre administrarea concomitentă cu doze mai mici de ritonavir vezi pct. 4.4.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitatea

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

Funcția cardiovasculară

Voriconazolul a fost asociat cu prelungirea intervalului QTc. Rareori, au fost raportate cazuri de torsadă a vârfurilor la pacienți tratați cu voriconazol și care prezentau factori de risc, cum sunt: antecedente de cardiotoxicitate indusă de chimioterapie, cardiomiopatie, hipokaliemie și administrarea concomitentă de medicamente cu risc potențial. Voriconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu factori de risc în apariția aritmiilor, cum sunt:

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

Toxicitatea hepatică

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

Dacă valorile testelor funcționale hepatice cresc marcat, tratamentul cu VFEND 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, VFEND a fost asociat cu fototoxicitate, inclusiv cu 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 fotosensibilizatori (de exemplu, metotrexat, etc.). Este recomandat ca toți pacienții, inclusiv copiii să evite expunerea directă la lumina soarelui, în timpul tratamentului cu VFEND și să utilizeze măsuri de protecție, cum sunt hainele și produsele cu factor înalt de protecție solară (FPS).

- Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS)

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

- Reacții adverse cutanate severe

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

Evenimente suprarenaliene

Au fost raportate cazuri reversibile de insuficiență suprarenaliană la pacienți cărora li se administrau azoli, inclusiv voriconazol.

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

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

Tratamentul de lungă durată

Expunerea de lungă durată (tratament sau profilaxie), mai mult de 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și, de aceea, medicii trebuie să ia în considerare necesitatea de a limita expunerea la VFEND (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 VFEND (vezi pct. 4.8).

Periostita neinfecțioasă cu concentrații crescute de fluor și fosfatază alcalină a fost raportată la pacienții la care s-a efectuat un transplant . Dacă un pacient dezvoltă durere osoasă și semne radiologice sugestive de periostită, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu VFEND, după consultul multidisciplinar (vezi pct. 4.8).

Reacții adverse vizuale

Au fost raportate cazuri de reacții adverse vizuale prelungite, care au inclus vedere încetoșată, 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 VFEND. Este posibil ca pacienții tratați cu voriconazol să fie tratați concomitent și cu alte medicamente cu potențial nefrototoxic și să prezinte afecțiuni concomitente care să ducă la diminuarea funcției renale (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcției renale

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

Monitorizarea funcției pancreatice

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

Copii și adolescenți

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

- Reacții adverse dermatologice grave (inclusiv CCS)

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

Profilaxie

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

Fenitoina (substrat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP450)

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

Efavirenz (inductor al CYP450; inhibitor și substrat CYP3A4)

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

Glasdegib (substrat al CYP3A4)

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

Inhibitori de tirozin kinază (substrat al CYP3A4)

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

Rifabutina (inductor puternic al CYP450)

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

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

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

Everolimus (substrat al CYP3A4, substrat al glicoproteinei P)

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

Metadona (substrat al CYP3A4)

Se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse și toxicității asociate metadonei, inclusiv a prelungirii intervalului QTc, atunci când aceasta se administrează concomitent cu voriconazolul, deoarece în cazul administrării concomitente s-a demonstrat o creștere a concentrațiilor de metadonă.

Poate fi necesară reducerea dozei de metadonă (vezi pct. 4.5).

Opioide cu durată scurtă de acțiune (substrat al CYP3A4)

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

Opioide cu durată lungă de acțiune (substrat al CYP3A4)

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

Fluconazol (inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4)

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

Excipienți

Sucroză

Acest medicament conține 0.54 g sucroză per ml. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat. Pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență de sucrază-izomaltază nu trebuie să ia acest medicament. Poate fi dăunător pentru dinți.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe 5 ml suspensie, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de voriconazol și medicamente care prelungesc intervalul QTc. Administrarea concomitentă este contraindicată atunci când există și posibilitatea ca voriconazolul să crească concentrațiile 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.

Medicament	Modificările mediei geometrice a interacțiunii (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Antiacide		
Cimetidină (400 mg BID) <i>[inhibitor nespecific al CYP450 și crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol C_{max} $\uparrow$ 18% Voriconazol ASC_{τ} $\uparrow$ 23%	Nu este necesară ajustarea dozelor
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor al CYP2C19; substrat al CYP2C19 și CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} $\uparrow$ 116% Omeprazol ASC_{τ} $\uparrow$ 280% Voriconazol C_{max} $\uparrow$ 15% Voriconazol ASC_{τ} $\uparrow$ 41% Alți inhibitori de pompă de protoni care sunt substraturi ale CYP2C19 pot fi, de asemenea, inhibați de voriconazol, ceea ce poate duce la creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente.	Nu sunt recomandate ajustări ale dozei de voriconazol. 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.
Ranitidină (150 mg BID) <i>[crește pH-ul gastric]</i>	Voriconazol C_{max} și ASC_{τ} $\leftrightarrow$	Nu este necesară ajustarea dozelor
Antiaritmice		
Digoxină (0,25 mg QD) <i>[substrat al gp P]</i>	Digoxină C_{max} $\leftrightarrow$ Digoxină ASC_{τ} $\leftrightarrow$	Nu este necesară ajustarea dozelor
Chinidină <i>[substrat al CYP3A4]</i>	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de chinidină pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

Antibacteriene		
Flucloxacilină [inductor al CYP450]	S-au raportat concentrații plasmatice de voriconazol semnificativ scăzute.	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă a voriconazolului cu flucloxacilină, pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al pierderii posibile a eficacității voriconazolului (de exemplu prin monitorizarea terapeutică a medicamentului); poate fi necesară creșterea dozei de voriconazol.
Antibiotice macrolide Azitromicină (500 mg QD) Eritromicină (1 g BID) [inhibitor al CYP3A4]	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
Rifabutină [inductor puternic al CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 350 mg BID)* 300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 78% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 32% Rifabutină C_{max} ↑ 195% Rifabutină ASC_{τ} ↑ 331% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol ASC_{τ} ↑ 87%	Administrarea concomitentă a voriconazolului cu rifabutină trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. Doza de întreținere de voriconazol poate fi crescută la 5 mg/kg intravenos BID sau de la 200 mg la 350 mg pe cale orală BID (de la 100 mg la 200 mg pe cale orală BID la pacienții cu greutatea mai mică de 40 kg) (vezi pct. 4.2). În cazul administrării concomitente a rifabutinei cu voriconazol, se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei complete și a reacțiilor adverse la rifabutină (de exemplu uveită).
Rifampicină (600 mg QD) [inductor puternic al CYP450]	Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 96%	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente antineoplazice		
Glasdegib [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de glasdegib și creșterea riscului de prelungire a intervalului QTc.	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG (vezi pct. 4.4).

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.
Inhibitori de tirozin-kinază (incluzând, fără limitare: axitinibul, bosutinibul, cabozantinibul, ceritinibul, cobimetinibul, dabrafenibul, dasatinibul, nilotinibul, sunitinibul, ibrutinibul, ribociclibul) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, voriconazolul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de inhibitori de tirozin-kinază metabolizați prin intermediul CYP3A4.	Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă, se recomandă reducerea dozei de inhibitor de tirozin-kinază și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).
Venetoclax [substrat al CYP3A]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de venetoclax.	Administrarea concomitentă a voriconazolului este contraindicată la inițierea administrării și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax (vezi pct. 4.3). Este necesară reducerea dozei de venetoclax, conform instrucțiunilor din informațiile privind prescrierea venetoclaxului în timpul administrării zilnice constante; se recomandă monitorizarea atentă a eventualelor semne de toxicitate.
Alcaloizi de vinca (incluzând, fără limitare: vincristina și vinblastina) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de alcaloizi de vinca și să ducă la neurotoxicitate.	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de alcaloizi de vinca.
Anticoagulante		
Warfarină (doză unică de 30 mg, administrată concomitent cu 300 mg BID de voriconazol) [substrat al CYP2C9]	Creșterea maximă a timpului de protrombină a fost de aproximativ 2 ori.	Se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a altor teste adecvate de anticoagulare, iar doza de anticoagulante trebuie ajustată în consecință.
Alte cumarinice orale (incluzând, fără limitare: fenprocumona, acenocumarolul) [substraturi ale CYP2C9 și CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, voriconazolul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de cumarinice, ceea ce poate determina o creștere a timpului de protrombină.	
Anticonvulsivante		
Carbamazepină și barbiturice cu durată lungă de acțiune (incluzând, fără limitare: fenobarbitalul, mefobarbitalul) [inductori puternici ai CYP450]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca barbituricele cu durată lungă de acțiune și carbamazepina să determine scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de voriconazol.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

Fenitoină [substrat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol ASC_t ↓ 69% Fenitoină C_{max} ↑ 67% Fenitoină ASC_t ↑ 81% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol ASC_t ↑ 39%	Administrarea concomitentă a voriconazolului cu fenitoină trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă monitorizarea atentă a nivelurilor plasmatice de fenitoină. 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 mai mică de 40 kg) (vezi pct. 4.2).
Antidiabetice		
Sulfoniluree (incluzând, fără limitare: tolbutamida, glipizida, gliburida) [substraturi ale CYP2C9]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de sulfoniluree și să ducă la hipoglicemie.	Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree.
Antifungice		
Fluconazol (200 mg QD) [inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4]	Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol ASC_t ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol ASC_t ND	Nu au fost stabilite doza și/sau frecvența redusă de administrare a voriconazolului și a fluconazolului care ar elimina acest efect. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului, dacă voriconazolul este utilizat secvențial după fluconazol.
Antihistaminice		
Astemizol [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de astemizol pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Terfenadină [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de terfenadină pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente anti-HIV		
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor și substrat al CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASC_t ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol ASC_t ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor

Alți inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (incluzând, fără limitare: 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.
Antipsihotice		
Lurasidonă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de lurasidonă.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Pimozidă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de pimozidă pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Antivirale		
Letermovir [inductor al CYP2C9 și CYP2C19]	Voriconazol C _{max} ↓ 39% Voriconazol ASC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazol C ₁₂ ↓ 51%	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă a voriconazolului cu letermovir, pacienții trebuie monitorizați pentru a depista eventuala pierdere a eficacității voriconazolului.
Benzodiazepine		
[substraturi ale CYP3A4] Midazolam (doză unică de 0,05 mg/kg i.v.) Midazolam (doză unică de 7,5 mg pe cale orală) Alte benzodiazepine (incluzând, fără limitare: triazolam, alprazolam)	Într-un studiu independent publicat, Midazolam ASC _{0-∞} ↑ 3,7 ori Într-un studiu independent publicat, Midazolam C _{max} ↑ 3,8 ori Midazolam ASC _{0-∞} ↑ 10,3 ori 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.	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de benzodiazepine.
Medicamente cardiovasculare		
Ivabradină [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de ivabradină pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Potențiatori ai regulatorului de conductanță transmembranară în fibroza chistică		

Ivacaftor [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de ivacaftor, cu risc de reacții adverse crescute.	Se recomandă reducerea dozei de ivacaftor.
Derivați de ergot		
Alcaloizi de ergot (incluzând, fără limitare: ergotamina și dihidroergotamina) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de alcaloizi de ergot și să ducă la ergotism.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente pentru motilitatea GI		
Cisapridă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de cisapridă pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfulor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente din plante		
Sunătoare [inductor al CYP450; inductor al gp P] 300 mg TID (administrată concomitent cu o doză unică de voriconazol 400 mg)	Într-un studiu independent publicat, Voriconazol ASC _{0-∞} ↓ 59%	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

Imunosupresoare		
<i>[substraturi ale CYP3A4]</i>		
Ciclosporină (la beneficiarii de transplant renal stabili cărora li se administrează tratament 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 <i>[și substrat al gp P]</i>	Cu toate că nu au fost studiate, 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_t ↑ 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 monitorizat cu atenție. Nivelurile crescute de tacrolimus s-au asociat cu nefrotoxicitate. <u>La oprirea administrării voriconazolului, nivelurile de tacrolimus trebuie monitorizate cu atenție, iar doza trebuie crescută după cum este necesar.</u>
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
Medicamente de reducere a lipidelor/inhibitori ai HMG-CoA reductazei		

Statine (de exemplu, lovastatină) [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice 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 reducerea dozei de statină.
Antagoniști nesteroidieni selectivi ai receptorilor de mineralocorticoizi (RM)		
Finerenonă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de finerenonă.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)		
[substraturi ale CYP2C9] Ibuprofen (doză unică de 400 mg) Diclofenac (doză unică de 50 mg)	S-ibuprofen $C_{\max}$ ↑ 20% S-ibuprofen $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac $C_{\max}$ ↑ 114% Diclofenac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Se recomandă monitorizarea frecvență a reacțiilor adverse și a toxicității asociate AINS. Poate fi necesară reducerea dozei de AINS.
Opioide		
Opioide cu durată lungă de acțiune [substraturi ale CYP3A4] Oxicodonă (doză unică de 10 mg)	Într-un studiu independent publicat, Oxicodonă $C_{\max}$ ↑ 1,7 ori Oxicodonă $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 ori	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de oxicodonă și alte opioide cu durată lungă de acțiune, metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu hidrocodonă). Poate fi necesară monitorizarea frecvență a reacțiilor adverse asociate opioidelor.
Metadonă (32-100 mg QD) [substrat al CYP3A4]	R-metadonă (activă) $C_{\max}$ ↑ 31% R-metadonă (activă) ASC_{τ} ↑ 47% S-metadonă $C_{\max}$ ↑ 65% S-metadonă ASC_{τ} ↑ 103%	Se recomandă monitorizarea frecvență a reacțiilor adverse și a toxicității asociate metadonei, incluzând prelungirea QTc. Poate fi necesară reducerea dozei de metadonă.
Opioide cu durată scurtă de acțiune [substraturi ale CYP3A4] Alfentanil (doză unică de 20 μg/kg cu naloxonă administrată concomitent) Fentanil (doză unică de 5 μg/kg)	Într-un studiu independent publicat, Alfentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 ori Într-un studiu independent publicat, Fentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 ori	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de alfentanil, fentanil și alte opioide cu durată scurtă de acțiune, similare ca structură cu alfentanilul și metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu sufentanil). Se recomandă monitorizarea prelungită și frecvență pentru depistarea eventualei detrese respiratorii și a altor reacții adverse asociate opioidelor.
Antagoniști ai receptorilor de opioide		
Naloxegol [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de naloxegol.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Contraceptive orale		

Contraceptive orale* [substrat al CYP3A4; inhibitor al CYP2C19] Noretisteronă/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C _{max} ↑ 36% Etinilestradiol ASC _τ ↑ 61% Noretisteronă C _{max} ↑ 15% Noretisteronă ASC _τ ↑ 53% Voriconazol C _{max} ↑ 14% Voriconazol ASC _τ ↑ 46%	Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate contraceptivelor orale, în plus față de cele legate de voriconazol.
Steroizi		
Corticosteroizi Prednisolon (doză unică de 60 mg) [substrat al CYP3A4]	Prednisolon C _{max} ↑ 11% Prednisolon ASC _{0-∞} ↑ 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).
Antagoniști ai receptorilor de vasopresină		
Tolvaptan [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de tolvaptan.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

În studiul efectuat la animale nu s-a demonstrat modificarea fertilității la șobolani masculi și femele (vezi pct. 5.3).

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

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

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

Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu voriconazol:

Aparate, sisteme și organe	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 $< 1/1000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
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)*,**			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥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			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥1/10000 și <1/1000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări gastro-intestinale	diaree, vărsături, durere abdominală, greață	cheilită, dispepsie, constipație, gingivită	peritonită, pancreatită, edem lingual, duodenită, gastroenterită, glosită		
Tulburări hepatobiliare	anormalități ale valorilor testelor funcționale hepatice	icter, icter colestatic, hepatită 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 , reacții 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		dureri de spate	artrită, periostită*,**		
Tulburări renale și ale căilor urinare		insuficiență renală acută, hematurie	necroză tubulară renală, proteinurie, nefrită		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră	dureri toracice, edem facial ¹¹ , astenie, frisoane	reacție la nivelul locului de administrare, sindrom pseudogripal		
Investigații diagnostice		hipercreatininemie	hiperuremie, hipercolesterolemie		

*RA identificate după punerea pe piață

**Categorია de frecvență se bazează pe un studiu observațional care folosește date reale din surse de date secundare din Suedia

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

Modificarea percepției gustative

Date combinate din trei studii de bioechivalență cu pulbere pentru suspensie orală au arătat alterarea percepției gustative la 12 (14%) din subiecții tratați.

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 plasmatice și/sau doze mari.

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

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

Reacții dermatologice

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

În cazul apariției erupției cutanate tranzitorii, pacienții trebuie atent monitorizați, iar dacă leziunile evoluează, tratamentul cu VFEND 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 VFEND 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 plasmatice 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).

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 durată de 10 minute.

Nu se cunoaște niciun antidot pentru voriconazol.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Voriconazol este un medicament antifungic cu structură triazolică. Modul său principal de acțiune este reprezentat de inhibarea 14-demetilării alfa-lanosterolului mediată de citocromul P 450 din fungi, o etapă esențială în biosinteza ergosterolului fungic. Acumularea de 14 alfa-metil-steroli se corelează cu pierderea ulterioară de ergosterol în membrana celulei fungice și poate fi responsabilă pentru activitatea antifungică a voriconazolului. S-a dovedit că voriconazolul prezintă selectivitate mai mare pentru enzimele citocromului P 450 din fungi decât pentru diversele sisteme enzimice ale citocromului P 450 de la mamifere.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

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

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

Valori prag

Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuate culturi fungice și alte analize de laborator relevante

(serologice, histopatologice) pentru izolarea și identificarea microorganismelor implicate. Tratamentul trebuie inițiat înaintea obținerii rezultatelor culturilor sau ale altor analize de laborator; totuși, imediat ce aceste rezultate devin disponibile, tratamentul antiinfecțios trebuie adaptat corespunzător.

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

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

Valorile prag EUCAST

Speciile de <i>Candida</i> și <i>Aspergillus</i>	Valoarea prag a Concentrației Minime Inhibitoare (CMI) (mg/l)	
	≤ S (Sensibilă)	> R (Rezistentă)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Date insuficiente (DI)	DI
<i>Candida krusei</i>	DI	DI
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	DI	DI
Valori prag pentru alte specii <i>Candida</i> ³	DI	DI
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	DI ⁵	DI ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	DI ⁵	DI ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	DI ⁵	DI ⁵
Valori prag pentru alte specii ⁶	DI	DI

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

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

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

⁴ Zona de incertitudine tehnică (ATU) este 2. Raportați ca R cu următorul comentariu: „În unele situații clinice (unele forme de infecții neinvazive), voriconazolul poate fi utilizat cu condiția asigurării unei expuneri suficiente”.

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

⁶ Nu au fost stabilite valorile prag pentru alte specii.

Experiența clinică

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

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

In vitro, voriconazolul are acțiune fungicidă față de *Aspergillus* spp. Eficacitatea și rata de supraviețuire în cazul voriconazolului față de cele ale amfotericinei B convenționale, utilizate în tratamentul primar al aspergilozei acute invazive, au fost demonstrate într-un studiu deschis, randomizat, multicentric, cu 277 pacienți imunocompromiși tratați timp de 12 săptămâni. Voriconazolul a fost administrat pe cale intravenoasă în doză de încărcare de 6 mg/kg la fiecare 12 ore în primele 24 de ore, urmat de o doză de întreținere de 4 mg/kg administrată la fiecare 12 ore timp de cel puțin 7 zile. Tratamentul a putut fi apoi schimbat cu forme farmaceutice orale administrate în doză de 200 mg la fiecare 12 ore. Durata medie a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă a fost de 10 zile (limite cuprinse între 2 și 85 zile). După tratamentul cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă, durata medie a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale orală a fost de 76 de zile (limite cuprinse între 2 și 232 de zile).

Un răspuns global satisfăcător (rezoluție completă sau parțială a tuturor semnelor și simptomelor, anomaliiilor radiografice/bronhoscopice prezente inițial) a fost observat la 53% din pacienții tratați cu voriconazol, față de 31% dintre pacienții tratați cu o medicație de comparație. Rata de supraviețuire de 84 zile în cazul voriconazolului a fost semnificativ 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 grefă 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:

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

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 medicamentul de studiu	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Supraviețuire până în ziua 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile până în ziua 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile până în ziua 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Dezvoltarea IFI dovedite sau probabile în timpul administrării medicamentului de studiu	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Criteriul final principal al studiului

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

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

LMA

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

* Criteriul final principal al studiului

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

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

Regimuri de condiționare mieloablative

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

* Criteriul final principal al studiului

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

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

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

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

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

Durata tratamentului

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

Copii și adolescenți

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

Studii clinice privind influența asupra intervalului QTc

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici farmacocinetice generale

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

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

Absorbție

Voriconazolul este absorbit rapid și aproape complet în urma administrării orale, concentrațiile 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%. A fost stabilită bioechivalența între comprimatul de 200 mg și suspensia orală de 40 mg/ml, atunci când este administrată în doză de 200 mg. La administrarea de doze repetate de voriconazol suspensie orală în timpul meselor bogate în lipide, $C_{\max}$ și ASC_{τ} se reduc cu 58%, respectiv cu 37%. Absorbția voriconazolului nu este influențată de modificarea pH-ului gastric.

Distribuție

Volumul de distribuție al voriconazolului în faza de platou este estimat la 4,6 l/kg, sugerând distribuția largă în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatice este estimată la 58%. Probele de lichid cefalorahidian de la 8 pacienți dintr-un program de 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 nelineare, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este util în aprecierea acumulării sau a eliminării voriconazolului.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

Într-un studiu cu doze orale multiple, $C_{\max}$ și ASC_{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 plasmatice la femei și bărbați au fost similare. De aceea, nu se recomandă nicio ajustare a dozei în funcție de sex.

Vârstnici

Într-un studiu cu doze 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 pulbere pentru suspensie orală) au fost evaluate în cadrul a 3 studii farmacocinetice la copii și adolescenți. Doze de încărcare de 6 mg/kg administrate intravenos de două ori pe zi, în prima zi, urmate de doze de 4 mg/kg administrate intravenos de două ori pe zi și de doze de 300 mg administrate oral de două ori pe zi sub formă de comprimate au fost evaluate în cadrul unui studiu farmacocinetic la adolescenți. A fost observată o variabilitate interindividuală mai mare la copii și adolescenți, comparativ cu adulții.

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

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

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

Insuficiență renală

Într-un studiu cu doze orale unice (200 mg) la subiecți cu funcție renală normală și cu insuficiență

renală ușoară (clearance-ul creatininei de 41-60 ml/min) până la severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min), farmacocinetica voriconazolului nu a fost influențată semnificativ de insuficiența renală. Legarea voriconazolului de proteinele plasmatică a fost similară la pacienți cu diferite grade de insuficiență renală (vezi doze și recomandări de monitorizare la pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Dioxid de titan (E171)
Gumă xantan
Citrat de sodiu
Acid citric anhidru
Benzoat de sodiu (E211)
Aromă naturală de portocale

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Perioada de valabilitate a suspensiei constituite este 14 zile.

Suspensia constituită: A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C; a nu se păstra la frigider, a nu se congela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2-8°C).

Pentru condițiile de păstrare după constituire, vezi pct. 6.3.

A se păstra flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capacitate de 100 ml, cu sistem de închidere protejat împotriva deschiderii de către copii, conținând 45 g pulbere pentru suspensie orală.

Din ambalaj mai fac parte: o măsură dozatoare pentru volumul de 23 ml, o seringă de 5 ml pentru administrare orală și un adaptor care poate fi împins spre interiorul flaconului.

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.

Instrucțiuni pentru constituire:

1. Se lovesc ușor pereții flaconului pentru a desprinde pulberea de pe aceștia.
2. Adăugați 2 măsuri dozatoare de apă, asigurând un volum total de 46 ml.
3. Flaconul se agită energic aproximativ 1 minut.
4. Se înlătură dispozitivul de închidere protector. Se fixează adaptorul în gâtul flaconului.
5. Se înlocuiește capacul.
6. Se scrie data expirării suspensiei constituite pe eticheta flaconului (14 zile de la constituire).

După constituire, volumul rezultat este de 75 ml, volumul util fiind de 70 ml.

Instrucțiuni de folosire:

Înainte de fiecare administrare, se agită energic flaconul timp de aproximativ 10 secunde.

După constituire, VFEND suspensie orală trebuie administrat numai cu ajutorul seringii din ambalajul produsului. Pentru detalii privind instrucțiunile de folosire, a se vedea prospectul pentru pacient.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/212/026

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Martie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 Februarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Comprimat

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Germania

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Italia

Pulbere pentru soluție perfuzabilă și pulbere pentru suspensie orală:

Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Franța

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**
 - Card de avertizare al pacientului privind fototoxicitatea și CCS de piele:
 - Reamintește pacienților despre riscul de fototoxicitate și CCS de piele pe durata tratamentului cu voriconazol.
 - Reamintește pacienților când și cum trebuie să raporteze semnele și simptomele relevante pentru fototoxicitate și cancer de piele.
 - Reamintește pacienților ce trebuie făcut pentru a reduce la minimum riscul de apariție a reacțiilor cutanate și CCS de piele (prin evitarea expunerii directe la soare, utilizarea metodelor de protecție solară și a hainelor protectoare) pe durata tratamentului cu voriconazol și informarea profesioniștilor din domeniul sănătății la apariția reacții cutanate anormale relevante.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu blistere pentru comprimate filmate 50 mg – Cutie cu 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VFEND 50 mg comprimate filmate
voriconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține voriconazol 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

2 comprimate filmate
10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
20 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

Ambalaj sigilat
A nu se utiliza dacă ambalajul a fost deschis.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/212/001 [2 comprimate filmate]
EU/1/02/212/002 [10 comprimate filmate]
EU/1/02/212/003 [14 comprimate filmate]
EU/1/02/212/004 [20 comprimate filmate]
EU/1/02/212/005 [28 comprimate filmate]
EU/1/02/212/006 [30 comprimate filmate]
EU/1/02/212/007 [50 comprimate filmate]
EU/1/02/212/008 [56 comprimate filmate]
EU/1/02/212/009 [100 comprimate filmate]
EU/1/02/212/028 [2 comprimate filmate]
EU/1/02/212/029 [10 comprimate filmate]
EU/1/02/212/030 [14 comprimate filmate]
EU/1/02/212/031 [20 comprimate filmate]
EU/1/02/212/032 [28 comprimate filmate]
EU/1/02/212/033 [30 comprimate filmate]
EU/1/02/212/034 [50 comprimate filmate]
EU/1/02/212/035 [56 comprimate filmate]
EU/1/02/212/036 [100 comprimate filmate]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

VFEND 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE

Blister pentru comprimate filmate 50 mg (toate cutiile cu blistere)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VFEND 50 mg comprimate filmate
voriconazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sigla DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu blistere pentru comprimate filmate 200 mg – Cutie cu 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VFEND 200 mg comprimate filmate
voriconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține voriconazol 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

2 comprimate filmate
10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
20 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

Ambalaj sigilat.
A nu se utiliza dacă ambalajul a fost deschis.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/212/013 [2 comprimate filmate]
EU/1/02/212/014 [10 comprimate filmate]
EU/1/02/212/015 [14 comprimate filmate]
EU/1/02/212/016 [20 comprimate filmate]
EU/1/02/212/017 [28 comprimate filmate]
EU/1/02/212/018 [30 comprimate filmate]
EU/1/02/212/019 [50 comprimate filmate]
EU/1/02/212/020 [56 comprimate filmate]
EU/1/02/212/021 [100 comprimate filmate]
EU/1/02/212/037 [2 comprimate filmate]
EU/1/02/212/038 [10 comprimate filmate]
EU/1/02/212/039 [14 comprimate filmate]
EU/1/02/212/040 [20 comprimate filmate]
EU/1/02/212/041 [28 comprimate filmate]
EU/1/02/212/042 [30 comprimate filmate]
EU/1/02/212/043 [50 comprimate filmate]
EU/1/02/212/044 [56 comprimate filmate]
EU/1/02/212/045 [100 comprimate filmate]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

VFEND 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE

Blister pentru comprimate filmate 200 mg (toate cutiile cu blistere)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VFEND 200 mg comprimate filmate
voriconazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sigla DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutia de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VFEND 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
voriconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține voriconazol 200 mg.
După reconstituire, fiecare ml conține voriconazol 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipient: sulfobutileter beta ciclodextrină sodică. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se reconstitui și dilua înainte de utilizare.
Pentru uz intravenos.
Nu se injectează *in bolus*.

Flacon de unică folosință.
A se perfuza cu o viteză maximă de 3 mg/kg și oră.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
Valabilitatea după reconstituire: 24 ore când este păstrat la 2°C - 8°C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/212/025

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta de flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

VFEND 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
voriconazol
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se reconstitui și dilua înainte de utilizare – vezi prospectul.
A se perfuza cu o viteză maximă de 3 mg/kg și oră

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg (10 mg/ml)

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutia de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VFEND 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală
voriconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml de suspensie constituită conține voriconazol 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și zahăr, benzoat de sodiu (E211). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru suspensie orală
1 flacon a 45 g
O măsură dozatoare pentru volumul de 23 ml, o seringă de 5 ml pentru administrare orală și un adaptor care poate fi împins spre interiorul flaconului

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare orală după constituire.
A se agita flaconul aproximativ 10 secunde înainte de utilizare.
A se folosi seringă pentru administrarea orală, pentru a măsura corect doza.

Instrucțiuni pentru reconstituire:
Lovii ușor pereții flaconului pentru a desprinde pulberea de pe aceștia.
Adăugați 46 ml apă și agitați bine aproximativ 1 minut.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se arunca suspensia neutilizată după 14 zile de la constituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Pulberea: a se păstra la frigider la 2°C - 8°C înainte de constituire.

Suspensia orală reconstituită:

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se păstra la frigider și a nu se congela.

A se păstra în ambalajul original.

A se păstra flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/212/026

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

VFEND 40 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VFEND 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală
voriconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml de suspensie constituită conține voriconazol 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și zahăr, benzoat de sodiu (E211). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru suspensie orală.
45 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare orală după constituire.
A se agita flaconul aproximativ 10 secunde înainte de utilizare.
A se folosi seringă pentru administrare orală, pentru a măsura corect doza.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se arunca suspensia neutilizată după 14 zile de la constituire.
Data de expirare a suspensiei constituite:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Pulberea: a se păstra la frigider la 2°C - 8°C înainte de constituire.

Suspensia orală reconstituită:

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se păstra la frigider și a nu se congela.

A se păstra în ambalajul original.

A se păstra flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/212/026

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

VFEND 50 mg comprimate filmate VFEND 200 mg comprimate filmate voriconazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este VFEND și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați VFEND
3. Cum să luați VFEND
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează VFEND
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este VFEND și pentru ce se utilizează

VFEND conține substanța activă voriconazol. VFEND este un medicament antifungic. Acesta acționează prin distrugerea sau oprirea creșterii fungilor care produc infecții.

Este utilizat în tratamentul pacienților (adulți, adolescenți și copii cu vârsta mai mare de 2 ani) cu:

- aspergiloză invazivă (o formă de infecție fungică provocată de *Aspergillus sp*),
- candidemie (o altă formă de infecție fungică provocată de *Candida sp*) la pacienți fără neutropenie (pacienți care nu prezintă un număr scăzut de globule albe),
- infecții invazive grave provocate de *Candida sp*. în cazul în care fungul este rezistent la fluconazol (un alt medicament antifungic),
- infecții fungice grave provocate de *Scedosporium sp.* sau *Fusarium sp.* (alte două specii diferite de fungi).

VFEND este destinat pacienților cu infecții fungice care se agravează și care pot amenința viața.

Prevenirea infecțiilor fungice la pacienții cu risc crescut cu transplant de măduvă osoasă.

Acest medicament poate fi luat doar sub supravegherea medicului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați VFEND

Nu luați VFEND

- dacă sunteți alergic la voriconazol sau la oricare dintre celelalte componentele ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat orice alt medicament, inclusiv dintre cele care se eliberează fără prescripție medicală sau preparate pe bază de plante.

Medicamentele următoare nu trebuie luate în timpul tratamentului cu VFEND:

- Terfenadină (folosită pentru tratamentul alergiilor)
- Astemizol (folosit pentru tratamentul alergiilor)
- Cisapridă (folosită pentru tratamentul problemelor de stomac)
- Pimozidă (folosită pentru tratamentul bolilor psihice)
- Chinidină (folosită pentru tratamentul bătăilor neregulate ale inimii)
- Ivabradină (folosită pentru simptomele insuficienței cardiace cronice)
- Rifampicină (folosită pentru tratamentul tuberculozei)
- Efavirenz (folosit pentru tratamentul infecției cu HIV) în doze de 400 mg și peste, o dată pe zi
- Carbamazepină (folosită pentru tratamentul crizelor epileptice)
- Fenobarbital (folosit pentru tratamentul insomniilor severe și crizelor epileptice)
- Alcaloizi din ergot (de exemplu, ergotamină, dihidroergotamină; folosiți pentru tratamentul migrenei)
- Sirolimus (folosit la pacienții cu transplant)
- Ritonavir (folosit pentru tratamentul infecțiilor cu HIV), în doze de minimum 400 mg, de două ori pe zi
- Sunătoare (preparat pe bază de plante medicinale)
- Naloxegol (utilizat pentru tratamentul constipației provocate în mod specific de medicamentele analgezice denumite opioide (de exemplu, morfină, oxicodonă, fentanil, tramadol, codeină))
- Tolvaptan (utilizat pentru tratamentul hiponatremiei (valori scăzute ale sodiului în sânge) sau pentru a încetini slăbirea funcției renale la pacienții cu boală renală polichistică))
- Lurasidonă (utilizată pentru tratamentul depresiei)
- Finerenonă (utilizată pentru tratarea bolii cronice de rinichi)
- Venetoclax (utilizat pentru tratarea pacienților cu leucemie limfocitară cronică-LLC)

Atenționări și precauții

Înainte să luați VFEND, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- ați avut o reacție alergică la alte medicamente azolice
- suferiți sau ați suferit de boli ale ficatului. Dacă aveți boli ale ficatului, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande o doză mai mică de VFEND. De asemenea, în timpul tratamentului cu VFEND, medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze funcția ficatului prin efectuarea de teste de sânge.
- dacă aveți cardiomiopatie, bătăi neregulate ale inimii, bătăi rare ale inimii sau dacă la examenul electrocardiogramei (ECG) s-a constatat prezența tulburării denumite „sindromul de prelungire a intervalului QTc”.

În timpul tratamentului trebuie să evitați orice expunere la soare și lumina soarelui. Este important să acoperiți suprafețele de piele expuse la soare și să utilizați produse cu factor înalt de protecție solară (FPS), pentru că poate să apară o sensibilitate crescută a pielii la radiațiile UV solare. Aceasta poate fi accentuată suplimentar de alte medicamente care sensibilizează pielea la lumina soarelui, precum metotrexat. De asemenea, aceste precauții sunt aplicabile și la copii.

În timpul tratamentului cu VFEND:

- spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați apariția
 - arsurilor solare
 - erupțiilor trecătoare severe pe piele sau a bășicilor
 - durerii osoase.

Dacă vă apar afecțiuni la nivelul pielii de tipul celor descrise mai sus este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande un dermatolog care, după consultație, să decidă că este important pentru dumneavoastră să fiți evaluat(ă) în mod regulat. Există o mică posibilitate ca în urma utilizării pe termen lung a VFEND să apară cancerul de piele.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar semne de „insuficiență suprarenaliană” în care glandele suprarenale nu produc cantități corespunzătoare din anumiți hormoni steroidieni cum este cortizolul (care poate duce la simptome cum sunt: oboseală cronică sau de lungă durată, slăbiciune musculară, pierderea poftei de mâncare, pierdere în greutate, durere abdominală).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați semne de „sindrom Cushing”, în care corpul produce prea mult hormon numit cortizol, care poate duce la simptome precum: creștere în greutate, acumulare de grăsime între umeri, față rotunjită, închiderea la culoare a pielii pe abdomen, coapse, sâni și brațe, subțierea pielii, învinețirea cu ușurință, valori mari ale zahărului din sânge, creștere excesivă a părului, transpirații excesive.

Medicul dumneavoastră va urmări funcția ficatului sau rinichilor prin efectuarea de analize de sânge.

Copii și adolescenți

VFEND nu trebuie utilizat de către copiii cu vârsta mai mică de 2 ani.

VFEND împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Unele medicamente, dacă sunt luate în același timp cu VFEND, pot influența acțiunea VFEND sau VFEND poate influența acțiunea acestora.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următorul medicament, deoarece tratamentul cu VFEND în același timp trebuie evitat pe cât posibil:

- Ritonavir (folosit pentru tratamentul infecțiilor cu HIV), în doze de 100 mg, de două ori pe zi
- Glasdegib (folosit pentru tratamentul cancerului) – dacă trebuie să folosiți ambele medicamente, medicul dumneavoastră vă va monitoriza frecvent bătăile inimii

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece tratamentul simultan cu VFEND trebuie evitat dacă este posibil, iar ajustarea dozelor de VFEND poate fi necesară:

- Rifabutină (folosită pentru tratamentul tuberculozei). Dacă urmați deja tratament cu rifabutină, trebuie să vi se monitorizeze numărul globulelor din sânge și reacțiile adverse la rifabutină.
- Fenitoină (folosită pentru tratamentul epilepsiei). Dacă urmați deja tratament cu fenitoină, în timpul tratamentului cu VFEND trebuie să vi se monitorizeze concentrația de fenitoină din sânge, putând fi necesară ajustarea dozei.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele următoare, deoarece poate fi necesară ajustarea dozelor sau supravegherea medicală atentă pentru a vedea dacă beneficiile medicamentelor și/sau VFEND se mențin:

- Warfarină și alte anticoagulate (de exemplu, fenprocumonă, acenocumarol; folosite pentru încetinirea coagulării sângelui)
- Ciclosporină (folosită la pacienții cu transplant)
- Tacrolimus (folosit la pacienții cu transplant)

- Sulfoniluree (de exemplu, tolbutamidă, glipizidă și gliburidă) (folosite în tratamentul diabetului zaharat)
- Statine (de exemplu, atorvastatină, simvastatină) (folosite pentru scăderea colesterolului)
- Benzodiazepine (de exemplu, midazolam, triazolam) (folosite pentru tratamentul insomniei severe sau stresului)
- Omeprazol (folosit pentru tratamentul ulcerului)
- Contraceptive orale (daca luați VFEND în același timp cu contraceptive orale, puteți avea reacții adverse cum sunt greața și tulburările menstruale)
- Alcaloizi din vinca (de exemplu, vincristină și vinblastină) (folosiți pentru tratamentul cancerului)
- Inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (folosiți pentru tratamentul cancerului)
- Tretinoină (folosită pentru tratamentul leucemiei)
- Indinavir sau alți inhibitori ai proteazei HIV (folosiți pentru tratamentul infecțiilor cu HIV)
- Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (de exemplu, efavirenz, delavirdină, nevirapină) (folosiți pentru tratamentul infecțiilor cu HIV) (anumite doze de efavirenz NU pot fi luate în același timp cu VFEND)
- Metadonă (folosită pentru tratamentul tulburărilor rezultate din abținerea la heroină)
- Alfentanil, fentanil și alte opioide cu durată scurtă de acțiune, precum sufentanil (analgezice utilizate în cadrul procedurilor chirurgicale)
- Oxicononă și alte opioide cu durată lungă de acțiune, precum hidrocodonă (folosită pentru tratamentul durerii moderate până la severe)
- Antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, ibuprofen, diclofenac) (utilizate pentru tratamentul durerii și a inflamației)
- Fluconazol (folosit pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- Everolimus (utilizat pentru tratamentul cancerului renal în stadiu avansat și la pacienții cu transplant)
- Letermovir (utilizat pentru prevenirea bolii cu citomegalovirus (CMV) după transplantul de măduvă osoasă)
- Ivacaftor: utilizat pentru tratamentul fibrozei chistice
- Flucloxacilină (antibiotic utilizat împotriva infecțiilor bacteriene)

Sarcina și alăptarea

VFEND nu trebuie luat în timpul sarcinii decât la indicația medicului. Femeile care pot rămâne gravide trebuie să folosească metode eficiente de contracepție. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu VFEND, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

VFEND poate determina tulburări ale vederii sau senzație de disconfort la lumină. Dacă apar aceste fenomene, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în aceste situații.

VFEND conține lactoză.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, spuneți medicului înainte de a lua VFEND.

VFEND conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat de 50 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat de 200 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați VFEND

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră este cel care decide ce doze trebuie să luați, în funcție de greutatea dumneavoastră sau de tipul de infecție de care suferiți.

Dozele recomandate pentru adulți (inclusiv pentru cei vârstnici) sunt:

	Comprimate	
	Pacienți cu greutatea mai mare sau egală cu 40 kg	Pacienți cu greutatea sub 40 kg
Doza în primele 24 de ore (doza de încărcare)	400 mg la fiecare 12 ore pentru primele 24 ore	200 mg la fiecare 12 ore pentru primele 24 ore
Doza după primele 24 de ore (doza de întreținere)	200 mg de două ori pe zi	100 mg de două ori pe zi

În funcție de cât de eficace este tratamentul pentru dumneavoastră, medicul vă poate mări doza la 300 mg de două ori pe zi.

Medicul poate decide să reducă doza recomandată dacă aveți ciroză formă ușoară sau moderată.

Utilizarea la copii și adolescenți

Dozele recomandate pentru copii și adolescenți sunt:

	Comprimate	
	Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 12 ani și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani, cântărind mai puțin de 50 kg	Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani, cântărind mai mult de 50 kg; toți adolescenții cu vârstă mai mare de 14 ani
Doza în primele 24 de ore (doza de încărcare)	Tratamentul va fi început sub formă de perfuzie	400 mg la fiecare 12 ore pentru primele 24 ore
Doza după primele 24 de ore (doza de întreținere)	9 mg/kg de două ori pe zi (o doză maximă de 350 mg de două ori pe zi)	200 mg de două ori pe zi

În funcție de cât de eficace este tratamentul pentru dumneavoastră, medicul vă poate mări sau scădea doza zilnică.

- Comprimatele trebuie date copiilor doar dacă aceștia le pot înghiți.

Comprimatele se iau cu cel puțin o oră înainte sau o oră după mese. Comprimatele se înghit întregi, cu o cantitate suficientă de apă.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați VFEND pentru prevenirea infecțiilor fungice, este posibil ca medicul dumneavoastră să oprească administrarea VFEND dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vă apar reacții adverse la tratament.

Dacă luați mai mult VFEND decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât v-a fost prescris (sau dacă altcineva ia comprimatele dumneavoastră), solicitați imediat consult medical sau adresați-vă imediat celei mai apropiate unități medicale. Luați cu dumneavoastră și ambalajul de VFEND. Dacă ați luat VFEND mai mult decât trebuie este posibil să manifestați intoleranță anormală la lumină.

Dacă uitați să luați VFEND

Este important să luați comprimatele de VFEND în mod regulat, la aceleași ore ale zilei. Dacă uitați să luați o doză, luați următoarea doză la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați VFEND

S-a demonstrat că administrarea tuturor dozelor recomandate la aceleași intervale de timp poate crește mult eficacitatea medicamentului. De aceea, dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă întreruperea tratamentului, continuați să luați în mod corect VFEND, conform indicațiilor prezentate.

Continuați să luați VFEND pe toată durata stabilită de către medicul dumneavoastră. Nu întrerupeți tratamentul mai devreme, deoarece infecția poate să nu fie vindecată. Pacienții cu sistem imun slăbit sau cei cu infecții dificil de tratat pot necesita un tratament cu o durată mai mare, pentru a preveni revenirea infecțiilor.

Dacă tratamentul cu VFEND este întrerupt la recomandarea medicului, nu ar trebui să prezentați niciun efect nedorit.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar orice reacții adverse, cel mai probabil, acestea sunt minore sau temporare. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita intervenția medicului.

Reacții adverse grave – Nu mai luați VFEND și adresați-vă imediat medicului

- Erupție trecătoare pe piele
- Icter; modificări ale testelor funcției ficatului
- Pancreatită

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10

- Tulburări de vedere (modificări ale vederii incluzând vedere încețoșată, modificarea percepției vizuale a culorilor, intoleranță anormală la perceperea vizuală a luminii, daltonism, tulburare oculară, vedere cu halouri, orbire nocturnă, vedere oscilantă, vedere cu scântei, aură vizuală, reducerea acuității vizuale, strălucire vizuală, pierderea unei părți din câmpul vizual obișnuit, pete înaintea ochilor)
- Febră
- Erupții trecătoare pe piele
- Greață, vărsături, diaree
- Dureri de cap
- Umflarea extremităților
- Dureri de stomac
- Dificultăți de respirație
- Concentrații crescute ale enzimelor ficatului

Frecvente: pot afecta până la 1 utilizator din 10

- Inflamație a sinusurilor, inflamație a gingiilor, frisoane, slăbiciune
- Număr redus, inclusiv sever, al unor anumite celule roșii (uneori în legătură cu imunitatea) și/sau albe (uneori însoțit de febră), număr redus al unor celule denumite plachete care ajută sângele să se coaguleze
- Concentrație scăzută a zahărului în sânge, concentrație scăzută a potasiului în sânge, concentrație scăzută a sodiului în sânge
- Anxietate, depresie, confuzie, agitație, incapacitatea de a dormi, halucinații
- Crize, tremurături sau mișcări necontrolate ale mușchilor, senzație de furnicături sau senzații anormale pe piele, creșterea tonusului muscular, somnolență, amețală
- Sângerări la nivelul ochilor
- Tulburări ale ritmului cardiac inclusiv bătaii foarte rapide ale inimii, bătaii foarte rare ale inimii, leșin
- Tensiune arterială mică, inflamație a venelor (care poate fi asociată cu formarea unui cheag de sânge)
- Dificultăți în respirație acute, durere de piept, umflarea feței (a gurii, buzelor și în jurul ochilor), acumulare de lichid în plămâni
- Constipație, indigestie, inflamația buzelor
- Icter, inflamație a ficatului și vătămare a ficatului
- Erupții trecătoare pe piele care pot duce la formarea unor vezicule și descuamarea pielii caracterizată printr-o zonă plană, de culoare roșie pe piele, acoperită cu mici bășici confluențe, înroșire a pielii
- Mâncărime
- Cădere a părului
- Durere de spate
- Insuficiență renală, sânge în urină, modificări ale testelor funcției rinichilor
- Arsuri solare sau reacții pe piele severe după expunerea la lumină sau la soare
- Cancer de piele

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 utilizator din 100

- Simptome asemănătoare gripei, iritație și inflamație la nivelul tractului gastro-intestinal, inflamația tractului gastro-intestinal, cauzând apariția diareei asociate cu administrarea de antibiotice, inflamația vaselor limfatice
- Inflamația țesutului subțire care acoperă peretele interior al abdomenului și organele abdominale
- Ganglioni limfatici măriți (uneori dureroși), insuficiență a măduvei osoase, număr crescut de eozinofile
- Inhibare a funcției glandei suprarenale, funcționare redusă a glandei tiroide
- Funcționare anormală a creierului, simptome asemănătoare bolii Parkinson, leziuni ale nervilor manifestate prin amorțeală, durere, senzație de furnicături sau arsură la nivelul mâinilor sau picioarelor

- Probleme de echilibru sau de coordonare
- Edem cerebral
- Vedere dublă, afecțiuni severe ale ochilor, inclusiv durere și inflamație a ochilor și pleoapelor, mișcare neobișnuită a ochilor, afectare a nervului optic determinând afectarea vederii, umflarea discului optic
- Scădere a sensibilității la atingere
- Modificări ale gustului
- Tulburări ale auzului, sunete în urechi, amețeli
- Inflamație a anumitor organe interne - pancreas și duoden, umflare și inflamație a limbii
- Ficat mărit, insuficiență hepatică, tulburări ale veziculei biliare, “pietre” în vezicula biliară
- Inflamație a articulațiilor, inflamația venelor de sub piele (care poate fi asociată cu formarea unui cheag de sânge)
- Inflamație a rinichilor, prezența proteinelor în urină, vătămare a rinichiului
- Bătăi foarte rapide ale inimii sau întreruperea bătăilor inimii, uneori cu impulsuri electrice haotice
- Rezultate anormale ale electrocardiografei (ECG)
- Creștere a colesterolului din sânge, creștere a ureei din sânge
- Reacții alergice (uneori severe), inclusiv o afecțiune a pielii care pune în pericol viața și care provoacă bășici și ulceratii dureroase ale pielii și mucoaselor, mai ales la nivelul gurii, inflamație a pielii, bășici, înroșirea și iritarea pielii, modificări de culoare roșie sau violet ale pielii, care pot fi cauzate de scăderea numărului de plachete din sânge, eczeme
- Reacții la nivelul locului de perfuzie
- Reacție alergică sau răspuns imunologic exagerat
- Inflamația țesuturilor care înconjoară osul

Rare: pot afecta până la 1 utilizator din 1000

- Funcționare crescută a glandei tiroide
- Deteriorare a funcției creierului, care reprezintă o complicație gravă a bolii ficatului
- Pierderea majorității fibrelor nervului optic, opacifiere a corneei, mișcări involuntare ale ochilor
- Fotosensibilitate buloasă
- O afecțiune în care sistemul imun al organismului atacă părți ale sistemului nervos periferic
- Probleme ale ritmului de bătaie sau ale conducției electrice a inimii (pot pune uneori viața în pericol)
- Reacții alergice care pun în pericol viața
- Tulburări de coagulare a sângelui
- Reacții alergice la nivelul pielii (uneori severe), incluzând umflarea rapidă (edem) a dermului și țesutului subcutanat, a mucoaselor și țesuturilor submucoase, zone de piele îngroșată, roșie, cu mâncărimi sau inflamată, cu plăci argintii de piele, iritarea pielii și a mucoaselor, o afecțiune a pielii care pune în pericol viața și care determină detașarea unor porțiuni mari ale epidermei, straturile de suprafață ale pielii, de straturile de dedesubt ale pielii
- Pete uscate, solzoase, de mici dimensiuni pe piele, uneori groase, cu țepi sau „coarne”

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

- Pistrui și pete pigmentate

Alte reacții adverse semnificative a căror frecvență nu este cunoscută, dar care trebuie raportate imediat medicului dumneavoastră:

- Pete roșii, solzoase sau circulare ce apar pe piele, care pot reprezenta simptome ale unei afecțiuni autoimune denumite lupus eritematos cutanat

Deoarece se cunoaște că VFEND poate afecta ficatul sau rinichii, medicul dumneavoastră trebuie să urmărească cu atenție starea ficatului și a rinichilor prin efectuarea analizelor de sânge. Informați medicul dumneavoastră dacă observați apariția durerilor de stomac sau dacă se modifică consistența scaunului.

La pacienții tratați cu VFEND timp îndelungat au fost raportate cazuri de cancer de piele.

Arsurile solare sau reacțiile pe piele severe apărute în urma expunerii la lumină sau la soare au apărut mai frecvent la copii. În cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați leziuni ale pielii, este posibil ca medicul să vă trimită la un dermatolog, care, în urma consultului, poate decide că este foarte important ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să fiți consultați în mod regulat. De asemenea, la copii s-au observat mai frecvent concentrații crescute ale enzimelor ficatului.

Dacă aceste efecte nedorite persistă sau devin supărătoare, spuneți medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează VFEND

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține VFEND

- Substanța activă este voriconazolul. Fiecare comprimat conține voriconazol 50 mg (pentru VFEND 50 mg comprimate filmate) sau voriconazol 200 mg (pentru VFEND 200 mg comprimate filmate).
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, amidon pregelatinizat, croscarmeloză sodică, povidonă și stearat de magneziu, care alcătuiesc nucleul comprimatului și hipromeloză, dioxid de titan (E 171), lactoză monohidrat și triacetat de gliceril, care alcătuiesc filmul comprimatului (vezi pct. 2, VFEND 50 mg comprimate filmate sau VFEND 200 mg comprimate filmate conțin lactoză și sodiu).

Cum arată VFEND și conținutul ambalajului

VFEND 50 mg comprimate filmate este disponibil sub formă de comprimate filmate, rotunde, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu “Pfizer” pe una dintre fețe și VOR50 pe cealaltă față.

VFEND 200 mg comprimate filmate este disponibil sub formă de comprimate filmate, în formă de capsulă, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu “Pfizer” pe una dintre fețe și VOR200 pe cealaltă față.

VFEND comprimate filmate 50 mg și comprimate filmate 200 mg sunt disponibile în ambalaje de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 și 100 comprimate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia.

Fabricanții

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Germania

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

VFEND 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă voriconazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este VFEND și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați VFEND
3. Cum să utilizați VFEND
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează VFEND
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este VFEND și pentru ce se utilizează

VFEND conține substanța activă voriconazol. VFEND este un medicament antifungic. Acesta acționează prin distrugerea sau oprirea creșterii fungilor care produc infecții.

Este utilizat în tratamentul pacienților (adulți, adolescenți și copii cu vârsta mai mare de 2 ani) cu:

- aspergiloză invazivă (o formă de infecție fungică provocată de *Aspergillus sp*),
- candidemie (o altă formă de infecție fungică provocată de *Candida sp*) la pacienți fără neutropenie (pacienți care nu prezintă un număr scăzut de globule albe),
- infecții invazive grave provocate de *Candida sp*. în cazul în care fungul este rezistent la fluconazol (un alt medicament antifungic),
- infecții fungice grave provocate de *Scedosporium sp*. sau *Fusarium sp*. (alte două specii diferite de fungi).

VFEND este destinat pacienților cu infecții fungice care se agravează și care pot amenința viața.

Prevenirea infecțiilor fungice la pacienții cu risc crescut cu transplant de măduvă osoasă.

Acest medicament poate fi luat doar sub supravegherea medicului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați VFEND

Nu luați VFEND

- dacă sunteți alergic la substanța activă voriconazol sau la sulfobutyleter beta ciclodextrină sodică (enumerat la pct. 6).

Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat orice alt medicament, inclusiv dintre cele care se eliberează fără prescripție medicală sau preparate pe bază de plante.

Medicamentele următoare nu trebuie luate în timpul tratamentului cu VFEND:

- Terfenadină (folosită pentru tratamentul alergiilor)
- Astemizol (folosit pentru tratamentul alergiilor)
- Cisapridă (folosită pentru tratamentul problemelor de stomac)
- Pimozidă (folosită pentru tratamentul bolilor psihice)
- Chinidină (folosită pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii)
- Ivabradină (folosită pentru simptomele insuficienței cardiace cronice)
- Rifampicină (folosită pentru tratamentul tuberculozei)
- Efavirenz (folosit pentru tratamentul infecției cu HIV) în doze de 400 mg și peste, o dată pe zi
- Carbamazepină (folosită pentru tratamentul crizelor epileptice)
- Fenobarbital (folosit pentru tratamentul insomniilor severe și crizelor epileptice)
- Alcaloizi din ergot (de exemplu, ergotamină, dihidroergotamină; folosiți pentru tratamentul migrenei)
- Sirolimus (folosit la pacienții cu transplant)
- Ritonavir (folosit pentru tratamentul infecțiilor cu HIV), în doze de minimum 400 mg, de două ori pe zi
- Sunătoare (preparat pe bază de plante medicinale)
- Naloxegol (utilizat pentru tratamentul constipației provocate în mod specific de medicamentele analgezice denumite opioide (de exemplu, morfină, oxicodonă, fentanil, tramadol, codeină))
- Tolvaptan (utilizat pentru tratamentul hiponatremiei (valori scăzute ale sodiului în sânge) sau pentru a încetini slăbirea funcției renale la pacienții cu boală renală polichistică)
- Lurasidonă (utilizată pentru tratamentul depresiei)
- Finerenonă (utilizată pentru tratarea bolii cronice de rinichi)
- Venetoclax (utilizat pentru tratarea pacienților cu leucemie limfocitară cronică-LLC)

Atenționări și precauții

Înainte să luați VFEND, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- ați avut o reacție alergică la alte medicamente azolice
- suferiți sau ați suferit de boli ale ficatului. Dacă aveți boli ale ficatului, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande o doză mai mică de VFEND. De asemenea, în timpul tratamentului cu VFEND, medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze funcția ficatului prin efectuarea de teste de sânge.
- dacă aveți cardiomiopatie, bătaii neregulate ale inimii, bătaii rare ale inimii sau dacă la examenul electrocardiogramei (ECG) s-a constatat prezența tulburării denumite „sindromul de prelungire a intervalului QTc”.

În timpul tratamentului trebuie să evitați orice expunere la soare și lumina soarelui. Este important să acoperiți suprafețele de piele expuse la soare și să utilizați produse cu factor înalt de protecție solară (FPS), pentru că poate să apară o sensibilitate crescută a pielii la radiațiile UV solare. Aceasta poate fi accentuată suplimentar de alte medicamente care sensibilizează pielea la lumina soarelui, precum metotrexat. De asemenea, aceste precauții sunt aplicabile și la copii.

În timpul tratamentului cu VFEND:

- spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați apariția
 - arsurilor solare
 - erupțiilor trecătoare severe pe piele sau a bășicilor
 - durerii osoase.

Dacă vă apar afecțiuni la nivelul pielii de tipul celor descrise mai sus este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande un dermatolog care, după consultație, să decidă că este important pentru dumneavoastră să fiți evaluat(ă) în mod regulat. Există o mică posibilitate ca în urma utilizării pe termen lung a VFEND să apară cancerul de piele.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar semne de „insuficiență suprarenaliană” în care glandele suprarenale nu produc cantități corespunzătoare din anumiți hormoni steroidieni cum este cortizolul (care poate duce la simptome cum sunt: oboseală cronică sau de lungă durată, slăbiciune musculară, pierderea poftei de mâncare, pierdere în greutate, durere abdominală).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați semne de „sindrom Cushing”, în care corpul produce prea mult hormon numit cortizol, care poate duce la simptome precum: creștere în greutate, acumulare de grăsime între umeri, față rotunjită, închiderea la culoare a pielii pe abdomen, coapse, sâni și brațe, subțierea pielii, învinețirea cu ușurință, valori mari ale zahărului din sânge, creștere excesivă a părului, transpirații excesive.

Medicul dumneavoastră va urmări funcția ficatului sau rinichilor prin efectuarea de analize de sânge.

Copii și adolescenți

VFEND nu trebuie utilizat de către copiii cu vârsta mai mică de 2 ani.

VFEND împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Unele medicamente, dacă sunt luate în același timp cu VFEND, pot influența acțiunea VFEND sau VFEND poate influența acțiunea acestora.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următorul medicament, deoarece tratamentul cu VFEND în același timp trebuie evitat pe cât posibil:

- Ritonavir (folosit pentru tratamentul infecțiilor cu HIV), în doze de 100 mg, de două ori pe zi
- Glasdegib (folosit pentru tratamentul cancerului) – dacă trebuie să folosiți ambele medicamente, medicul dumneavoastră vă va monitoriza frecvent bătăile inimii

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece tratamentul simultan cu VFEND trebuie evitat dacă este posibil, iar ajustarea dozelor de VFEND poate fi necesară:

- Rifabutină (folosită pentru tratamentul tuberculozei). Dacă urmați deja tratament cu rifabutină, trebuie să vi se monitorizeze numărul globulelor din sânge și reacțiile adverse la rifabutină.
- Fenitoină (folosită pentru tratamentul epilepsiei). Dacă urmați deja tratament cu fenitoină, în timpul tratamentului cu VFEND trebuie să vi se monitorizeze concentrația de fenitoină din sânge, putând fi necesară ajustarea dozei.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele următoare, deoarece poate fi necesară ajustarea dozelor sau supravegherea medicală atentă pentru a vedea dacă beneficiile medicamentelor și/sau VFEND se mențin:

- Warfarină și alte anticoagulate (de exemplu, fenprocumonă, acenocumarol; folosite pentru încetinirea coagulării sângelui)
- Ciclosporină (folosită la pacienții cu transplant)
- Tacrolimus (folosit la pacienții cu transplant)

- Sulfoniluree (de exemplu, tolbutamidă, glibizidă și gliburidă) (folosite în tratamentul diabetului zaharat)
- Statine (de exemplu, atorvastatină, simvastatină) (folosite pentru scăderea colesterolului)
- Benzodiazepine (de exemplu, midazolam, triazolam) (folosite pentru tratamentul insomniei severe sau stresului)
- Omeprazol (folosit pentru tratamentul ulcerului)
- Contraceptive orale (daca luați VFEND în același timp cu contraceptive orale, puteți avea reacții adverse cum sunt greața și tulburările menstruale)
- Alcaloizi din vinca (de exemplu, vincristină și vinblastină) (folosiți pentru tratamentul cancerului)
- Inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (folosiți pentru tratamentul cancerului)
- Tretinoină (folosită pentru tratamentul leucemiei)
- Indinavir sau alți inhibitori ai proteazei HIV (folosiți pentru tratamentul infecțiilor cu HIV)
- Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (de exemplu, efavirenz, delavirdină, nevirapină) (folosiți pentru tratamentul infecțiilor cu HIV) (anumite doze de efavirenz NU pot fi luate în același timp cu VFEND)
- Metadonă (folosită pentru tratamentul tulburărilor rezultate din abținerea la heroină)
- Alfentanil, fentanil și alte opioide cu durată scurtă de acțiune, precum sufentanil (analgezice utilizate în cadrul procedurilor chirurgicale)
- Oxicononă și alte opioide cu durată lungă de acțiune, precum hidrocodonă (folosită pentru tratamentul durerii moderate până la severe)
- Antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, ibuprofen, diclofenac) (utilizate pentru tratamentul durerii și a inflamației)
- Fluconazol (folosit pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- Everolimus (utilizat pentru tratamentul cancerului renal în stadiu avansat și la pacienții cu transplant)
- Letermovir (utilizat pentru prevenirea bolii cu citomegalovirus (CMV) după transplantul de măduvă osoasă)
- Ivacaftor: utilizat pentru tratamentul fibrozei chistice
- Flucloxacilină (antibiotic utilizat împotriva infecțiilor bacteriene)

Sarcina și alăptarea

VFEND nu trebuie luat în timpul sarcinii decât la indicația medicului. Femeile care pot rămâne gravide trebuie să folosească metode eficiente de contracepție. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu VFEND, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

VFEND poate determina tulburări ale vederii sau senzație de disconfort la lumină. Dacă apar aceste fenomene, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în aceste situații.

VFEND conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 221 mg (componentul principal al sării de bucatărie/de masă) per flacon. Acesta este echivalent cu 11% din aportul zilnic maxim recomandat de sodiu pentru un adult.

VFEND conține ciclodextrină

Acest medicament conține ciclodextrină 3200 mg în fiecare flacon, care este echivalent cu 160 mg/ml atunci când este reconstituit în 20 ml. Dacă aveți probleme cu rinichii, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a primi acest medicament.

3. Cum să utilizați VFEND

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră este cel care decide ce doze trebuie să luați, în funcție de greutatea dumneavoastră sau de tipul de infecție de care suferiți.

În funcție de boala dumneavoastră, medicul poate modifica dozele.

Dozele recomandate pentru adulți (inclusiv pentru cei vârstnici) sunt:

	Intravenos
Doza în primele 24 de ore (doza de încărcare)	6 mg/kg la fiecare 12 ore pentru primele 24 de ore
Doza după primele 24 de ore (doza de întreținere)	4 mg/kg de două ori pe zi

În funcție de cât de eficace este tratamentul pentru dumneavoastră, medicul vă poate micșora doza la 3 mg/kg de două ori pe zi.

Medicul poate decide să reducă doza recomandată dacă aveți ciroză formă ușoară sau moderată.

Utilizarea la copii și adolescenți

Dozele recomandate pentru copii și adolescenți sunt:

	Intravenos	
	Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 12 ani și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani, cântărind mai puțin de 50 kg	Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani, cântărind mai mult de 50 kg; toți adolescenții cu vârstă mai mare de 14 ani
Doza în primele 24 de ore (doza de încărcare)	9 mg/kg la fiecare 12 ore pentru primele 24 de ore	6 mg/kg la fiecare 12 ore pentru primele 24 de ore
Doza după primele 24 de ore (doza de întreținere)	8 mg/kg de două ori pe zi	4 mg/kg de două ori pe zi

În funcție de cât de eficace este tratamentul pentru dumneavoastră, medicul vă poate mări sau scădea doza zilnică.

VFEND pulbere pentru soluție perfuzabilă se reconstituie și se diluează până la concentrația corectă de către farmacistul spitalului sau asistenta medicală. (A se vedea informațiile de la sfârșitul acestui prospect.)

Soluția se administrează prin perfuzie intravenoasă (în venă), cu o viteză maximă de 3 mg/kg și oră, în timp de 1-3 ore.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați VFEND pentru prevenirea infecțiilor fungice, este posibil ca medicul dumneavoastră să oprească administrarea VFEND dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vă apar reacții adverse la tratament.

Dacă o doză de VFEND a fost omisă

Deoarece tratamentul se face sub strictă supraveghere medicală, este puțin probabil ca o doză să fie omisă. Totuși, în această situație, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați VFEND

Durata tratamentului cu VFEND este stabilită de către medic, totuși, durata tratamentului cu VFEND pulbere pentru soluție perfuzabilă nu trebuie să depășească 6 luni.

Pacienții cu sistem imun slăbit sau cei cu infecții dificil de tratat pot necesita un tratament cu o durată mai mare, pentru a preveni revenirea infecțiilor. Medicul poate decide să treceți de la tratamentul injectabil la cel cu comprimate dacă situația dumneavoastră se ameliorează.

Dacă tratamentul cu VFEND este întrerupt la recomandarea medicului, nu ar trebui să prezentați niciun efect nedorit.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar orice reacții adverse, cel mai probabil, acestea sunt minore sau temporare. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita intervenția medicului.

Reacții adverse grave – Nu mai luați VFEND și adresați-vă imediat medicului

- Erupecie trecătoare pe piele
- Icter, modificări ale testelor funcției ficatului
- Pancreatită

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10

- Tulburări de vedere (modificări ale vederii incluzând vedere încețoșată, modificarea percepției vizuale a culorilor, intoleranță anormală la perceperea vizuală a luminii, daltonism, tulburare oculară, vedere cu halouri, orbire nocturnă, vedere oscilantă, vedere cu scânteii, aură vizuală,

reducerea acuității vizuale, strălucire vizuală, pierderea unei părți din câmpul vizual obișnuit, pete înaintea ochilor)

- Febră
- Erupții trecătoare pe piele
- Greață, vărsături, diaree
- Dureri de cap
- Umflarea extremităților
- Dureri de stomac
- Dificultăți de respirație
- Concentrații crescute ale enzimelor ficatului

Frecvente: pot afecta până la 1 utilizator din 10

- Inflamație a sinusurilor, inflamație a gingiilor, frisoane, slăbiciune
- Număr redus, inclusiv sever, al unor anumite celule roșii (uneori în legătură cu imunitatea) și/sau albe (uneori însoțit de febră), număr redus al unor celule denumite plachete care ajută sângele să se coaguleze
- Concentrație scăzută a zahărului în sânge, concentrație scăzută a potasiului în sânge, concentrație scăzută a sodiului în sânge
- Anxietate, depresie, confuzie, agitație, incapacitatea de a dormi, , halucinații
- Crize, tremurături sau mișcări necontrolate ale mușchilor, senzație de furnicături sau senzații anormale pe piele, creșterea tonusului muscular, somnolență, amețeală
- Sângerări la nivelul ochilor
- Tulburări ale ritmului cardiac inclusiv bătăi foarte rapide ale inimii, bătăi foarte rare ale inimii, leșin
- Tensiune arterială mică, inflamație a venelor (care poate fi asociată cu formarea unui cheag de sânge)
- Dificultăți în respirație acute, durere de piept, umflarea feței (a gurii, buzelor și în jurul ochilor), acumulare de lichid în plămâni
- Constipație, indigestie, inflamația buzelor
- Icter, inflamație a ficatului și vătămarea ficatului
- Erupții trecătoare pe piele care pot duce la formarea unor vezicule și descuamarea pielii caracterizată printr-o zonă plană, de culoare roșie pe piele, acoperită cu mici bășici confluențe, înroșire a pielii
- Mâncărime
- Cădere a părului
- Durere de spată
- Insuficiență renală, sânge în urină, modificări ale testelor funcției rinichilor
- Arsuri solare sau reacții pe piele severe după expunere la lumină sau la soare
- Cancer de piele

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 utilizator din 100

- Simptome asemănătoare gripei, iritație și inflamație la nivelul tractului gastro-intestinal, inflamația tractului gastro-intestinal, cauzând apariția diareei asociate cu administrarea de antibiotice, inflamația vaselor limfatice
- Inflamația țesutului subțire care acoperă peretele interior al abdomenului și organele abdominale
- Ganglioni limfatici măriți (uneori dureroși), insuficiență a măduvei osoase, număr crescut de eozinofile
- Inhibare a funcției glandei suprarenale, funcționare redusă a glandei tiroide
- Funcționare anormală a creierului, simptome asemănătoare bolii Parkinson, leziuni ale nervilor manifestate prin amorțeală, durere, senzație de furnicături sau arsură la nivelul mâinilor sau picioarelor
- Probleme de echilibru sau de coordonare
- Edem cerebral

- Vedere dublă, afecțiuni severe ale ochilor, inclusiv durere și inflamație a ochilor și pleoapelor, mișcare neobișnuită a ochilor, afectare a nervului optic determinând afectarea vederii, umflarea discului optic
- Scădere a sensibilității la atingere
- Modificări ale gustului
- Tulburări ale auzului, sunete în urechi, amețeli
- Inflamație a anumitor organe interne - pancreas și duoden, umflare și inflamație a limbii
- Ficat mărit, insuficiență hepatică, tulburări ale veziculei biliare, “pietre” în vezicula biliară
- Inflamație a articulațiilor, inflamația venelor de sub piele (care poate fi asociată cu formarea unui cheag de sânge)
- Inflamație a rinichilor, prezența proteinelor în urină, vătămare a rinichiului
- Bătăi foarte rapide ale inimii sau întreruperea bătăilor inimii, uneori cu impulsuri electrice haotice
- Rezultate anormale ale electrocardiografei (ECG)
- Creșterea colesterolului din sânge, creșterea ureei din sânge
- Reacții alergice (uneori severe), inclusiv o afecțiune a pielii care pune în pericol viața și care provoacă bășici și ulceratii dureroase ale pielii și mucoaselor, mai ales la nivelul gurii, inflamație a pielii, bășici, înroșirea și iritarea pielii, modificări de culoare roșie sau violet ale pielii, care pot fi cauzate de scăderea numărului de plachete din sânge, eczeme
- Reacții la nivelul locului de perfuzie
- Reacție alergică sau răspuns imunologic exagerat
- Inflamația țesuturilor care înconjoară osul

Rare: pot afecta până la 1 utilizator din 1000

- Funcționare crescută a glandei tiroide
- Deteriorare a funcției creierului care reprezintă o complicație gravă a bolii ficatului
- Pierderea majorității fibrelor nervului optic, opacifiere a corneei, mișcări involuntare ale ochilor
- Fotosensibilitate buloasă
- O afecțiune în care sistemul imun al organismului atacă părți ale sistemului nervos periferic
- Probleme ale ritmului de bătaie sau ale conducției electrice a inimii (pot pune uneori viața în pericol)
- Reacții alergice care pun în pericol viața
- Tulburări de coagulare a sângelui
- Reacții alergice la nivelul pielii (uneori severe) incluzând umflarea rapidă (edem) a dermului și țesutului subcutanat, a mucoaselor și țesuturilor submucoase, zone de piele îngroșată, roșie, cu mâncărimi sau inflamată, cu plăci argintii de piele, iritarea pielii și a mucoaselor, o afecțiune a pielii care pune în pericol viața și care determină detașarea unor porțiuni mari ale epidermei, straturile de suprafață ale pielii, de straturile de dedesubt ale pielii
- Pete uscate, solzoase, de mici dimensiuni pe piele, uneori groase, cu țepi sau „coarne”

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

- Pistrui și pete pigmentate

Alte reacții adverse semnificative a căror frecvență nu este cunoscută, dar care trebuie raportate imediat medicului dumneavoastră:

- Pete roșii, solzoase sau circulare ce apar pe piele, care pot reprezenta simptome ale unei afecțiuni autoimune denumite lupus eritematos cutanat

Rareori, pot apare reacții în timpul perfuziei cu VFEND (incluzând înroșirea bruscă a feței, febră, transpirații, accelerarea bătăilor inimii și scurtarea respirației). Dacă apar aceste reacții, medicul dumneavoastră poate întrerupe perfuzia.

Deoarece se cunoaște că VFEND poate afecta ficatul sau rinichii, medicul dumneavoastră trebuie să urmărească cu atenție starea ficatului și a rinichilor prin efectuarea analizelor de sânge. Informații

medicul dumneavoastră dacă observați apariția durerilor de stomac sau dacă se modifică consistența scaunului.

La pacienții tratați cu VFEND timp îndelungat au fost raportate cazuri de cancer de piele.

Arsurile solare sau reacțiile pe piele severe apărute în urma expunerii la lumină sau la soare au apărut mai frecvent la copii. În cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați leziuni ale pielii, este posibil ca medicul să vă trimită la un dermatolog, care, în urma consultului, poate decide că este foarte important ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să fiți consultați în mod regulat. De asemenea, la copii s-au observat mai frecvent concentrații crescute ale enzimelor ficatului.

Dacă aceste efecte nedorite persistă sau devin supărătoare, spuneți medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează VFEND

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Odată reconstituit, VFEND trebuie folosit imediat; dacă este nevoie, în unele situații, medicamentul reconstituit poate fi păstrat maximum 24 de ore la temperaturi de 2-8°C (în frigider). Medicamentul reconstituit trebuie diluat cu o soluție de perfuzie adecvată înainte de administrare. (A se vedea informațiile de la sfârșitul acestui prospect).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține VFEND

- Substanța activă este voriconazolul.
- Celălalt component este sulfobutileter beta ciclodextrină sodică (vezi pct. 2, VFEND 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă conține ciclodextrină și sodiu).

Fiecare flacon conține voriconazol 200 mg, echivalent cu 10 mg/ml soluție reconstituită sub îndrumarea farmacistului de spital sau a asistentei medicale (a se vedea informațiile de la sfârșitul acestui prospect).

Cum arată VFEND și conținutul ambalajului

VFEND se prezintă ca o pulbere pentru soluție perfuzabilă într-un flacon din sticlă de unică folosință.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia.

Fabricantul

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Franța.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor sau profesioniștilor din domeniul sănătății:

Informații privind reconstituirea și diluția

- VFEND pulbere pentru soluție perfuzabilă trebuie inițial reconstituită cu 19 ml apă distilată pentru preparate injectabile sau cu 19 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), rezultând un volum extractibil de 20 ml de concentrat limpede, care conține 10 mg voriconazol/ml.
- Dacă vidul creat în flacon nu permite introducerea solventului în flacon, flaconul de VFEND trebuie aruncat.
- Se recomandă utilizarea unei seringi standard de 20 ml (neautomată), pentru a asigura introducerea unei cantități precise (19 ml) de apă distilată pentru preparate injectabile sau de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Pentru administrare, volumul necesar de concentrat reconstituit se adaugă la soluția perfuzabilă compatibilă recomandată (detalii mai jos), pentru a obține o soluție finală de VFEND cu 0,5-5 mg/ml.
- Acest medicament este de unică folosință și orice soluție nefolosită trebuie aruncată; se folosesc doar soluțiile cu aspect limpede și fără particule.
- Nu se va injecta *in bolus*.
- Pentru informații privind păstrarea, a se vedea punctul 5. "Cum se păstrează VFEND".

Volumele necesare de VFEND concentrat 10 mg/ml

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

VFEND este ambalat sub formă de flacoane unidoză, cu pulbere liofilizată sterilă fără conservant. De aceea, din punct de vedere microbiologic, soluțiile reconstituite trebuie administrate imediat după preparare. Dacă nu se administrează imediat, condițiile și timpul de păstrare a soluțiilor sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8°C, cu excepția situațiilor în care reconstituirea are loc în condiții aseptice controlate și validate.

Soluții perfuzabile compatibile:

Soluția reconstituită poate fi diluată cu:

Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
 Soluție perfuzabilă compusă de lactat de sodiu
 Soluție Ringer-lactat perfuzabilă și glucoză 5%
 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45% și glucoză 5%
 Soluție perfuzabilă de glucoză 5%
 Glucoză 5% în soluție perfuzabilă de clorură de potasiu 20 mEq
 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45%
 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9 % și glucoză 5%

Nu se cunoaște compatibilitatea VFEND cu alți solvenți decât cei prezentați mai sus (sau prezențați mai jos la “Incompatibilități”).

Incompatibilități:

VFEND nu trebuie perfuzat prin aceeași linie sau canulă cu alte soluții perfuzabile, inclusiv cele pentru nutriție parenterală (de exemplu, Aminofusin 10% Plus).

Preparatele perfuzabile de sânge și soluțiile de electroliți nu trebuie administrate simultan cu VFEND.

Perfuzia cu suplimente nutritive totale se poate realiza simultan cu VFEND, dar utilizând dispozitive de perfuzie separate.

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

Prospect: Informații pentru utilizator

VFEND 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală voriconazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este VFEND și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați VFEND
3. Cum să luați VFEND
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează VFEND
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este VFEND și pentru ce se utilizează

VFEND conține substanța activă voriconazol. VFEND este un medicament antifungic. Acesta acționează prin distrugerea sau oprirea creșterii fungilor care produc infecții.

Este utilizat în tratamentul pacienților (adulți, adolescenți și copii cu vârsta mai mare de 2 ani) cu:

- aspergiloză invazivă (o formă de infecție fungică provocată de *Aspergillus sp*),
- candidemie (o altă formă de infecție fungică provocată de *Candida sp*) la pacienți fără neutropenie (pacienți care nu prezintă un număr scăzut de globule albe),
- infecții invazive grave provocate de *Candida sp*. în cazul în care fungul este rezistent la fluconazol (un alt medicament antifungic),
- infecții fungice grave provocate de *Scedosporium sp*. sau *Fusarium sp*. (alte două specii diferite de fungi).

VFEND este destinat pacienților cu infecții fungice care se agravează și care pot amenința viața.

Prevenirea infecțiilor fungice la pacienții cu risc crescut cu transplant de măduvă osoasă.

Acest medicament poate fi luat doar sub supravegherea medicului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați VFEND

Nu luați VFEND

- dacă sunteți alergic la voriconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat orice alt medicament, inclusiv dintre cele care se eliberează fără prescripție medicală sau preparate pe bază de plante.

Medicamentele următoare nu trebuie luate în timpul tratamentului cu VFEND:

- Terfenadină (folosită pentru tratamentul alergiilor)
- Astemizol (folosit pentru tratamentul alergiilor)
- Cisapridă (folosită pentru tratamentul problemelor de stomac)
- Pimozidă (folosită pentru tratamentul bolilor psihice)
- Chinidină (folosită pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii)
- Ivabradină (folosită pentru simptomele insuficienței cardiace cronice)
- Rifampicină (folosită pentru tratamentul tuberculozei)
- Efavirenz (folosit pentru tratamentul infecției cu HIV) în doze de 400 mg și peste, o dată pe zi
- Carbamazepină (folosită pentru tratamentul crizelor epileptice)
- Fenobarbital (folosit pentru tratamentul insomniilor severe și crizelor epileptice)
- Alcaloizi din ergot (de exemplu, ergotamină, dihidroergotamină; folosiți pentru tratamentul migrenei)
- Sirolimus (folosit la pacienții cu transplant)
- Ritonavir (folosit pentru tratamentul infecțiilor cu HIV), în doze de minimum 400 mg, de două ori pe zi
- Sunătoare (preparat pe bază de plante medicinale)
- Naloxegol (utilizat pentru tratamentul constipației provocate în mod specific de medicamentele analgezice denumite opioide (de exemplu, morfină, oxicodonă, fentanil, tramadol, codeină))
- Tolvaptan (utilizat pentru tratamentul hiponatremiei (valori scăzute ale sodiului în sânge) sau pentru a încetini slăbirea funcției renale la pacienții cu boală renală polichistică)
- Lurasidonă (utilizată pentru tratamentul depresiei)
- Finerenonă (utilizată pentru tratarea bolii cronice de rinichi)
- Venetoclax (utilizat pentru tratarea pacienților cu leucemie limfocitară cronică-LLC)

Atenționări și precauții

Înainte să luați VFEND, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- ați avut o reacție alergică la alte medicamente azolice
- suferiți sau ați suferit de boli ale ficatului. Dacă aveți boli ale ficatului, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande o doză mai mică de VFEND. De asemenea, în timpul tratamentului cu VFEND, medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze funcția ficatului prin efectuarea de teste de sânge.
- dacă aveți cardiomiopatie, bătaii neregulate ale inimii, bătaii rare ale inimii sau dacă la examenul electrocardiogramei (ECG) s-a constatat prezența tulburării denumite „sindromul de prelungire a intervalului QTc”.

În timpul tratamentului trebuie să evitați orice expunere la soare și lumina soarelui. Este important să acoperiți suprafețele de piele expuse la soare și să utilizați produse cu factor înalt de protecție solară (FPS), pentru că poate să apară o sensibilitate crescută a pielii la radiațiile UV solare. Aceasta poate fi accentuată suplimentar de alte medicamente care sensibilizează pielea la lumina soarelui, precum metotrexat. De asemenea, aceste precauții sunt aplicabile și la copii.

În timpul tratamentului cu VFEND:

- spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați apariția
 - arsurilor solare
 - erupțiilor trecătoare severe pe piele sau a bășicilor
 - durerii osoase.

Dacă vă apar afecțiuni la nivelul pielii de tipul celor descrise mai sus este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande un dermatolog care, după consultație, să decidă că este important pentru dumneavoastră să fiți evaluat(ă) în mod regulat. Există o mică posibilitate ca în urma utilizării pe termen lung a VFEND să apară cancerul de piele.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar semne de „insuficiență suprarenaliană” în care glandele suprarenale nu produc cantități corespunzătoare din anumiți hormoni steroidieni cum este cortizolul care poate duce la simptome cum sunt: oboseală cronică sau de lungă durată, slăbiciune musculară, pierderea poftei de mâncare, pierdere în greutate, durere abdominală.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați semne de „sindrom Cushing”, în care corpul produce prea mult hormon numit cortizol, care poate duce la simptome precum: creștere în greutate, acumulare de grăsime între umeri, față rotunjită, închiderea la culoare a pielii pe abdomen, coapse, sâni și brațe, subțierea pielii, învinețirea cu ușurință, valori mari ale zahărului din sânge, creștere excesivă a părului, transpirații excesive.

Medicul dumneavoastră va urmări funcția ficatului sau rinichilor prin efectuarea de analize de sânge.

Copii și adolescenți

VFEND nu trebuie utilizat de către copiii cu vârsta mai mică de 2 ani.

VFEND împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Unele medicamente, dacă sunt luate în același timp cu VFEND, pot influența acțiunea VFEND sau VFEND poate influența acțiunea acestora.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următorul medicament, deoarece tratamentul cu VFEND în același timp trebuie evitat pe cât posibil:

- Ritonavir (folosit pentru tratamentul infecțiilor cu HIV), în doze de 100 mg, de două ori pe zi
- Glasdegib (folosit pentru tratamentul cancerului) – dacă trebuie să folosiți ambele medicamente, medicul dumneavoastră vă va monitoriza frecvent bătăile inimii

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece tratamentul simultan cu VFEND trebuie evitat dacă este posibil, iar ajustarea dozelor de VFEND poate fi necesară:

- Rifabutină (folosită pentru tratamentul tuberculozei). Dacă urmați deja tratament cu rifabutină, trebuie să vi se monitorizeze numărul globulelor din sânge și reacțiile adverse la rifabutină.
- Fenitoină (folosită pentru tratamentul epilepsiei). Dacă urmați deja tratament cu fenitoină, în timpul tratamentului cu VFEND trebuie să vi se monitorizeze concentrația de fenitoină din sânge, putând fi necesară ajustarea dozei.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele următoare, deoarece poate fi necesară ajustarea dozelor sau supravegherea medicală atentă pentru a vedea dacă beneficiile medicamentelor și/sau VFEND se mențin:

- Warfarină și alte anticoagulate (de exemplu, fenprocumonă, acenocumarol; folosite pentru încetinirea coagulării sângelui)
- Ciclosporină (folosită la pacienții cu transplant)
- Tacrolimus (folosit la pacienții cu transplant)

- Sulfoniluree (de exemplu, tolbutamidă, glipizidă și gliburidă) (folosite în tratamentul diabetului zaharat)
- Statine (de exemplu, atorvastatină, simvastatină) (folosite pentru scăderea colesterolului)
- Benzodiazepine (de exemplu, midazolam, triazolam) (folosite pentru tratamentul insomniei severe sau stresului)
- Omeprazol (folosit pentru tratamentul ulcerului)
- Contraceptive orale (daca luați VFEND în același timp cu contraceptive orale, puteți avea reacții adverse cum sunt greața și tulburările menstruale)
- Alcaloizi din vinca (de exemplu, vincristină și vinblastină) (folosiți pentru tratamentul cancerului)
- Inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (folosiți pentru tratamentul cancerului)
- Tretinoină (folosită pentru tratamentul leucemiei)
- Indinavir sau alți inhibitori ai proteazei HIV (folosiți pentru tratamentul infecțiilor cu HIV)
- Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (de exemplu, efavirenz, delavirdină, nevirapină) (folosiți pentru tratamentul infecțiilor cu HIV) (anumite doze de efavirenz NU pot fi luate în același timp cu VFEND)
- Metadonă (folosită pentru tratamentul tulburărilor rezultate din abținerea la heroină)
- Alfentanil, fentanil și alte opioide cu durată scurtă de acțiune, precum sufentanil (analgice utilizate în cadrul procedurilor chirurgicale)
- Oxicononă și alte opioide cu durată lungă de acțiune, precum hidrocodonă (folosită pentru tratamentul durerii moderate până la severe)
- Antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, ibuprofen, diclofenac) (utilizate pentru tratamentul durerii și a inflamației)
- Fluconazol (folosit pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- Everolimus (utilizat pentru tratamentul cancerului renal în stadiu avansat și la pacienții cu transplant)
- Letermovir (utilizat pentru prevenirea bolii cu citomegalovirus (CMV) după transplantul de măduvă osoasă)
- Ivacaftor: utilizat pentru tratamentul fibrozei chistice
- Flucloxacilină (antibiotic utilizat împotriva infecțiilor bacteriene)

Sarcina și alăptarea

VFEND nu trebuie luat în timpul sarcinii decât la indicația medicului. Femeile care pot rămâne gravide trebuie să folosească metode eficiente de contracepție. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu VFEND, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

VFEND poate determina tulburări ale vederii sau senzație de disconfort la lumină. Dacă apar aceste fenomene, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în aceste situații.

VFEND conține zahăr

Acest medicament conține zahăr 0,54 g în 1 ml suspensie. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, spuneți medicului înainte de a lua VFEND. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat. Poate fi dăunător pentru dinți.

VFEND conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 5 ml suspensie, adică practic „nu conține sodiu”.

VFEND conține sare benzoat/benzoat de sodiu

Acest medicament conține sare benzoat 12 mg în fiecare doză de 5 ml.

3. Cum să luați VFEND

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră este cel care decide ce doze trebuie să luați, în funcție de greutatea dumneavoastră sau de tipul de infecție de care suferiți.

Dozele recomandate pentru adulți (inclusiv pentru cei vârstnici) sunt:

	Suspensie orală	
	Pacienți cu greutatea mai mare sau egală cu 40 kg	Pacienți cu greutatea sub 40 kg
Doza în primele 24 de ore (doza de încărcare)	10 ml (400 mg) la fiecare 12 ore pentru primele 24 ore	5 ml (200 mg) la fiecare 12 ore pentru primele 24 ore
Doza după primele 24 de ore (doza de întreținere)	5 ml (200 mg) de două ori pe zi	2,5 ml (100 mg) de două ori pe zi

În funcție de cât de eficace este tratamentul pentru dumneavoastră, medicul vă poate mări doza la 7,5 ml (300 mg) de două ori pe zi.

Medicul poate decide să reducă doza recomandată dacă aveți ciroză formă ușoară sau moderată.

Utilizarea la copii și adolescenți

Dozele recomandate pentru copii și adolescenți sunt:

	Suspensie orală	
	Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 12 ani și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani, cântărind mai puțin de 50 kg	Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani, cântărind mai mult de 50 kg; toți adolescenții cu vârstă mai mare de 14 ani
Doza în primele 24 de ore (doza de încărcare)	Tratamentul va fi început sub formă de perfuzie	10 ml (400 mg) la fiecare 12 ore pentru primele 24 ore
Doza după primele 24 de ore (doza de întreținere)	0,225 ml/kg (9 mg/kg) de două ori pe zi [o doză maximă de 8,75 ml (350 mg) de două ori pe zi]	5 ml (200 mg) de două ori pe zi

În funcție de cât de eficace este tratamentul pentru dumneavoastră, medicul vă poate mări sau scădea doza zilnică.

Suspensia se ia cu cel puțin o oră înainte sau două ore după mese.

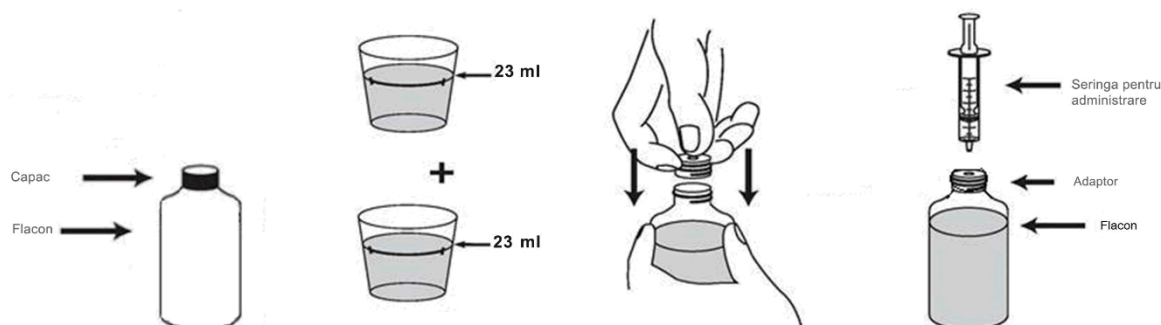
Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați VFEND pentru prevenirea infecțiilor fungice, este posibil ca medicul dumneavoastră să oprească administrarea VFEND dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vă apar reacții adverse la tratament.

VFEND suspensie nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament. Suspensia nu trebuie diluată cu apă sau alte lichide.

Instrucțiuni pentru prepararea suspensiei orale:

Este recomandabil ca farmacistul să vă prepare suspensia orală de VFEND înainte de a v-o da. VFEND suspensie orală este reconstituită atunci când are aspectul de lichid. Dacă VFEND este disponibil sub formă de pulbere, trebuie să preparați suspensia conform instrucțiunilor de mai jos.

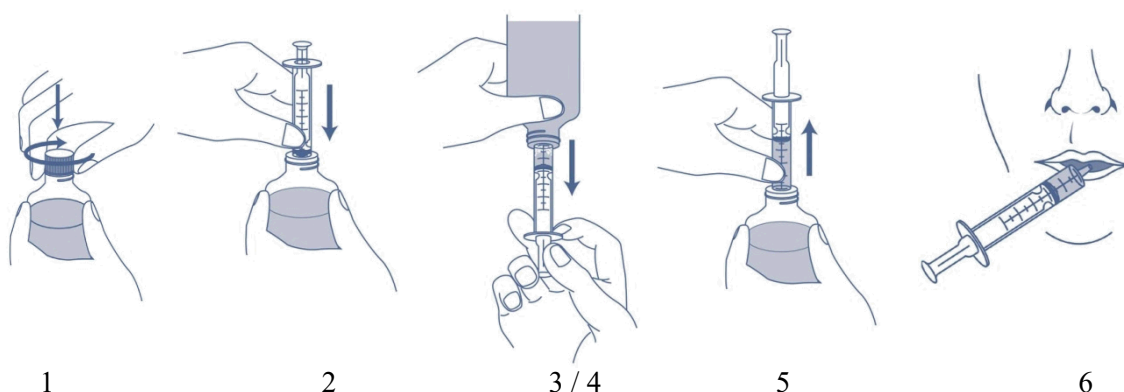
1. Loviți ușor pereții flaconului pentru a desprinde pulberea de pe aceștia.
2. Scoateți capacul.
3. Adăugați 2 măsuri dozatoare (măsura dozatoare este inclusă în cutie) de apă (în total 46 ml) în flacon. Umpleți măsura dozatoare până la linia marcată, apoi introduceți apa în flacon. În total, trebuie să introduceți întotdeauna 46 ml de apă în flacon, indiferent de doza pe care trebuie să o luați.
4. Puneți din nou capacul la flacon și agitați energic flaconul timp de aproximativ 1 minut. După prepararea suspensiei, volumul total al acesteia trebuie să fie de 75 ml.
5. Scoateți capacul. Introduceți adaptorul în gâtul flaconului (ca în imaginea de mai jos). Adaptorul permite umplerea seringii cu suspensie. Puneți din nou capacul.
6. Scrieți data de expirare a suspensiei astfel preparate pe eticheta flaconului (14 zile de la data preparării suspensiei). După această dată, medicamentul nu mai trebuie folosit.



Instrucțiuni de folosire:

Farmacistul trebuie să vă explice cum să măsurați doza de medicament folosind seringă din ambalaj. Vă rugăm să urmați instrucțiunile de mai jos înainte de folosirea VFEND suspensie orală.

- Înainte de a lua medicamentul, agitați flaconul (închis cu capac) cu suspensie timp de aproximativ 10 secunde. Apoi, scoateți capacul.
- Ținând flaconul cu gura în sus pe o suprafață netedă, introduceți seringă în adaptorul din gâtul flaconului.
- Întoarceți flaconul cu gura în jos, menținând seringă introdusă în adaptor. Trageți cu blândețe de pistonul seringii până la gradăția corespunzătoare dozei pe care trebuie să o luați.
- Dacă observați apariția de bule mari în suspensie, împingeți lent pistonul în sus, introducând astfel suspensia înapoi în flacon. Apoi, repetați operațiunea de la punctul (3).
- Întoarceți flaconul din nou cu gura în sus, menținând, de asemenea, seringă în adaptor. Apoi scoateți seringă din adaptor.
- Introduceți vârful seringii în gură, îndreptat spre dosul unuia dintre obraji. Împingeți UȘOR pistonul; nu împingeți pistonul brusc. Dacă medicamentul trebuie dat unui copil, asigurați-vă că este așezat sau ținut în brațe, cu capul în sus.
- După ce administrați doza necesară, puneți din nou capacul la flacon, având grijă să mențineți adaptorul la locul său, în gâtul flaconului. Spălați seringă conform instrucțiunilor de mai jos.



Spălarea și păstrarea seringii:

1. După fiecare folosire, seringă trebuie spălată. Scoateți pistonul din seringă și spălați atât pistonul, cât și corpul seringii, în apă caldă amestecată cu săpun sau detergent de vase. Apoi, clătiți-le cu apă.
2. Lăsați pistonul și corpul seringii să se usuce. Apoi, introduceți pistonul în seringă. Păstrați-le într-un loc curat, împreună cu flaconul cu suspensie.

Dacă luați mai mult VFEND decât trebuie

Dacă luați suspensia într-o cantitate mai mare decât v-a fost prescris (sau dacă altcineva ia suspensia dumneavoastră), solicitați imediat consult medical sau adresați-vă imediat celei mai apropiate unități medicale. Luați cu dumneavoastră și flaconul de VFEND. Dacă ați luat VFEND mai mult decât trebuie este posibil să manifestați intoleranță anormală la lumină.

Dacă uitați să luați VFEND

Este important să luați suspensia de VFEND în mod regulat, la aceleași ore ale zilei. Dacă uitați să luați o doză, luați următoarea doză la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați VFEND

S-a demonstrat că administrarea tuturor dozelor recomandate la aceleași intervale de timp poate crește mult eficacitatea medicamentului. De aceea, dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă întreruperea tratamentului, continuați să luați în mod corect VFEND, conform indicațiilor prezentate.

Continuați să luați VFEND pe toată durata stabilită de către medicul dumneavoastră. Nu întrerupeți tratamentul mai devreme, deoarece infecția poate să nu fie vindecată. Pacienții cu sistem imun slăbit sau cei cu infecții dificil de tratat pot necesita un tratament cu o durată mai mare, pentru a preveni revenirea infecțiilor.

Dacă tratamentul cu VFEND este întrerupt la recomandarea medicului, nu ar trebui să prezentați niciun efect nedorit.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar orice reacții adverse, cel mai probabil, acestea sunt minore sau temporare. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita intervenția medicului.

Reacții adverse grave – Nu mai luați VFEND și adresați-vă imediat medicului

- Erupție trecătoare pe piele
- Icter, modificări ale testelor funcției ficatului
- Pancreatită

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10

- Tulburări de vedere (modificări ale vederii incluzând vedere încețoșată, modificarea percepției vizuale a culorilor, intoleranță anormală la perceperea vizuală a luminii, daltonism, tulburare oculară, vedere cu halouri, orbire nocturnă, vedere oscilantă, vedere cu scântei, aură vizuală, reducerea acuității vizuale, strălucire vizuală, pierderea unei părți din câmpul vizual obișnuit, pete înaintea ochilor)
- Febră
- Erupții trecătoare pe piele

- Greață, vărsături, diaree
- Dureri de cap
- Umflarea extremităților
- Dureri de stomac
- Dificultăți de respirație
- Concentrații crescute ale enzimelor ficatului

Frecvente: pot afecta până la 1 utilizator din 10

- Inflamație a sinusurilor, inflamație a gingiilor, frisoane, slăbiciune
- Număr redus, inclusiv sever, al unor anumite celule roșii (uneori în legătură cu imunitatea) și/sau albe (uneori însoțit de febră), număr redus al unor celule denumite plachete care ajută sângele să se coaguleze
- Concentrație scăzută a zahărului în sânge, concentrație scăzută a potasiului în sânge, concentrație scăzută a sodiului în sânge
- Anxietate, depresie, confuzie, agitație, incapacitatea de a dormi, , halucinații
- Crize, tremurături sau mișcări necontrolate ale mușchilor, senzație de furnicături sau senzații anormale pe piele, creșterea tonusului muscular, somnolență, amețeală
- Sângerări la nivelul ochilor
- Tulburări ale ritmului cardiac inclusiv bătăi foarte rapide ale inimii, bătăi foarte rare ale inimii, leșin
- Tensiune arterială mică, inflamație a venelor (care poate fi asociată cu formarea unui cheag de sânge)
- Dificultăți în respirație acute, durere de piept, umflarea feței (a gurii, buzelor și în jurul ochilor), acumulare de lichid în plămâni
- Constipație, indigestie, inflamația buzelor
- Icter, inflamație a ficatului și vătămare a ficatului
- Erupții trecătoare pe piele care pot duce la formarea unor vezicule și descuamarea pielii caracterizată printr-o zonă plană, de culoare roșie pe piele, acoperită cu mici bășici confluențe, înroșire a pielii
- Mâncărime
- Cădere a părului
- Durere de spate
- Insuficiență renală, sânge în urină, modificări ale testelor funcției rinichilor
- Arsuri solare sau reacții pe piele severe după expunerea la lumină sau la soare
- Cancer de piele

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 utilizator din 100

- Simptome asemănătoare gripei, iritație și inflamație la nivelul tractului gastro-intestinal, inflamația tractului gastro-intestinal , cauzând apariția diareei asociate cu administrarea de antibiotice, inflamația vaselor limfatice
- Inflamația țesutului subțire care acoperă peretele interior al abdomenului și organele abdominale
- Ganglioni limfatici măriți (uneori dureroși), insuficiență a măduvei osoase, număr crescut de eozinofile
- Inhibare a funcției glandei suprarenale, funcționare redusă a glandei tiroide
- Funcționare anormală a creierului, simptome asemănătoare bolii Parkinson, leziuni ale nervilor manifestate prin amorțeală, durere, senzație de furnicături sau arsură la nivelul mâinilor sau picioarelor
- Probleme de echilibru sau de coordonare
- Edem cerebral
- Vedere dublă, afecțiuni severe ale ochilor inclusiv durere și inflamație a ochilor și pleoapelor, mișcare neobișnuită a ochilor, afectare a nervului optic determinând afectarea vederii, umflarea discului optic
- Scădere a sensibilității la atingere
- Modificări ale gustului
- Tulburări ale auzului, sunete în urechi, amețeli

- Inflamație a anumitor organe interne - pancreas și duoden, umflare și inflamație a limbii
- Ficat mărit, insuficiență hepatică, tulburări ale veziculei biliare, “pietre” în vezicula biliară
- Inflamație a articulațiilor, inflamația venelor de sub piele (care poate fi asociată cu formarea unui cheag de sânge)
- Inflamație a rinichilor, prezența proteinelor în urină, vătămare a rinichiului
- Bătăi foarte rapide ale inimii sau întreruperea bătăilor inimii, uneori cu impulsuri electrice haotice
- Rezultate anormale ale electrocardiografei (ECG)
- Creșterea colesterolului din sânge, creșterea ureei din sânge
- Reacții alergice (uneori severe), inclusiv o afecțiune a pielii care pune în pericol viața și care provoacă bășici și ulcerații dureroase ale pielii și mucoaselor, mai ales la nivelul gurii, inflamație a pielii, bășici, înroșirea și iritarea pielii, modificări de culoare roșie sau violet ale pielii, care pot fi cauzate de scăderea numărului de plachete din sânge, eczeme
- Reacții la nivelul locului de perfuzie
- Reacție alergică sau răspuns imunologic exagerat
- Inflamația țesuturilor care înconjoară osul

Rare: pot afecta până la 1 utilizator din 1000

- Funcționare crescută a glandei tiroide
- Deteriorare a funcției creierului care reprezintă o complicație gravă a bolii ficatului
- Pierderea majorității fibrelor nervului optic, opacifiere a corneei, mișcări involuntare ale ochilor
- Fotosensibilitate buloasă
- O afecțiune în care sistemul imun al organismului atacă părți ale sistemului nervos periferic
- Probleme ale ritmului de bătaie sau ale conducției electrice a inimii (pot pune uneori viața în pericol)
- Reacții alergice care pun în pericol viața
- Tulburări de coagulare a sângelui
- Reacții alergice la nivelul pielii (uneori severe), inclusiv umflarea rapidă (edem) a dermului și țesutului subcutanat, a mucoaselor și țesuturilor submucoase, zone de piele îngroșată, roșie, cu mâncărimi sau inflamată, cu plăci argintii de piele, iritarea pielii și a mucoaselor, o afecțiune a pielii care pune în pericol viața și care determină detașarea unor porțiuni mari ale epidermei, stratul de suprafață al pielii, de straturile de dedesubt ale pielii
- Pete uscate, solzoase, de mici dimensiuni pe piele, uneori groase, cu țepi sau „coarne”

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

- Pistrui și pete pigmentate

Alte reacții adverse semnificative a căror frecvență nu este cunoscută, dar care trebuie raportate imediat medicului dumneavoastră:

- Pete roșii, solzoase sau circulare ce apar pe piele, care pot reprezenta simptome ale unei afecțiuni autoimune denumite lupus eritematos cutanat

Deoarece se cunoaște că VFEND poate afecta ficatul sau rinichii, medicul dumneavoastră trebuie să urmărească cu atenție starea ficatului și a rinichilor prin efectuarea analizelor de sânge. Informați medicul dumneavoastră dacă observați apariția durerilor de stomac sau dacă se modifică consistența scaunului.

La pacienții tratați cu VFEND timp îndelungat au fost raportate cazuri de cancer de piele.

Arsurile solare sau reacțiile pe piele severe apărute în urma expunerii la lumină sau la soare au apărut mai frecvent la copii. În cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați leziuni ale pielii, este posibil ca medicul să vă trimită la un dermatolog, care, în urma consultului, poate decide că

este foarte important ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să fiți consultați în mod regulat. De asemenea, la copii s-au observat mai frecvent concentrații crescute ale enzimelor ficatului.

Dacă aceste efecte nedorite persistă sau devin supărătoare, spuneți medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează VFEND

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pulberea pentru suspensie orală: la temperaturi de 2-8°C (la frigider) înainte de constituire.

Suspensia constituită:

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se păstra în frigider, a nu se congela.

A se păstra în flaconul original.

A se păstra flaconul bine închis.

Orice rest de suspensie trebuie aruncat după 14 zile de la constituire.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține VFEND

- Substanța activă este voriconazolul. Un flacon conține 45 g pulbere care prin constituire cu apă conform instrucțiunilor permite obținerea a 70 ml suspensie orală. Un mililitru de suspensie conține voriconazol 40 mg (a se vedea și secțiunea “Cum să utilizați VFEND”).
- Celelalte componente sunt: zahăr; dioxid de siliciu coloidal; dioxid de titan; gumă xantan; citrat de sodiu; benzoat de sodiu; acid citric; aromă naturală de portocale (vezi pct. 2, VFEND 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală conține zahăr, sare benzoat (benzoat de sodiu) și sodiu).

Cum arată VFEND și conținutul ambalajului

VFEND este disponibil sub forma de pulbere albă sau aproape albă, prin constituire cu apă se obține o suspensie albă sau aproape albă, cu aromă de portocale.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia.

Fabricantul

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Franța.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.