

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate  
Voriconazole Accord 200 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat conține voriconazol 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut  
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 63 mg.

Voriconazole Accord 200 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat conține voriconazol 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut  
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 251 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate  
Comprimat filmat rotund, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 7 mm, gravat cu „V50” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

Voriconazole Accord 200 mg comprimate filmate  
Comprimat filmat oval, de culoare albă până la aproape albă, cu lungimea de aproximativ 15,6 mm și lățimea de 7,8 mm, gravat cu „V200” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Voriconazole Accord 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.

Voriconazole Accord 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).

Voriconazol poate fi disponibil și sub formă de pulbere pentru soluție perfuzabilă, pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă, și pulbere pentru suspensie orală, dar nu sub această denumire comercială.

### Tratament

#### *Adulți*

Tratamentul trebuie inițiat cu doza de încărcare specifică administrării intravenoase sau orale de voriconazol necesară atingerii în prima zi a unor concentrații plasmatiche foarte apropiate de concentrația plasmatică 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* |
| <b>Doza de încărcare (primele 24 de ore)</b>        | 6 mg/kg la fiecare 12 ore | 400 mg la fiecare 12 ore                        | 200 mg la fiecare 12 ore      |
| <b>Doza de întreținere (după primele 24 de ore)</b> | 4 mg/kg de două ori pe zi | 200 mg o dată pe zi                             | 100 mg o dată 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 de lungă durată la voriconazol, peste 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### Ajustarea dozei (Adulți)

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

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

Pentru administrarea profilactică, consultați secțiunile de mai jos.

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

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

Dozele recomandate sunt următoarele:

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

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

Se recomandă inițierea tratamentului pe cale intravenoasă, iar administrarea orală să fie luată în considerare numai după o 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. 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. Prin urmare, la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani este recomandată utilizarea suspensiei orale.

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

Voriconazolul trebuie administrat în doze asemănătoare celor pentru adulți.

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

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

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

#### Profilaxia la adulți și copii

Administrarea profilactică trebuie inițiată în ziua transplantului și poate continua până la 100 de zile. Administrarea profilactică trebuie să fie cât mai scurtă posibil, în funcție de riscul dezvoltării infecțiilor fungice invazive (IFI), definit prin neutropenie sau starea de imunosupresie. Numai în cazul persistenței stării de imunosupresie sau apariției bolii grefă contra gazdă (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*

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. Cu toate acestea, 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. Prin urmare, 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 Voriconazole Accord la pacienții cu valori modificate ale testelor funcționale hepatice (aspartat transaminază [AST], alanin transaminază [ALT], fosfatază alcalină [FA] sau bilirubină totală > 5 ori limita superioară a normalului).

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

### Copii și adolescenți

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

### Mod de administrare

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

## **4.3 Contraindicații**

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

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4, terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă sau chinidină, deoarece creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente poate duce la prelungirea intervalului QTc și, rareori, la torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5).

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

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

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

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

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

Administrarea concomitentă cu sunătoare (vezi pct. 4.5).

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

### Hipersensibilitatea

Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord 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, Voriconazole Accord a fost asociat cu fototoxicitate, inclusiv cu reacții cum sunt efelidele, lentigo, keratoza actinică și pseudoporfirie. Este recomandat ca toți pacienții, inclusiv copiii să evite expunerea directă la lumina soarelui, în timpul tratamentului cu Voriconazole Accord 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) 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 Voriconazole Accord și administrarea altor medicamente antifungice și pacientul trebuie îndrumat către un medic dermatolog. În situația în care tratamentul cu Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord trebuie întrerupt dacă sunt identificate leziuni cutanate premaligne sau carcinom cu celule scuamoase (vezi mai jos secțiunea Tratamentul de lungă durată).

- Reacții cutanate exfoliative

La utilizarea voriconazolului au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), cum este sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Dacă un

pacient dezvoltă erupții cutanate tranzitorii, trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă leziunile se agravează, tratamentul cu Voriconazole Accord trebuie întrerupt.

#### Tratamentul de lungă durată

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

Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS) a fost raportat în relație cu tratamentul de lungă durată cu Voriconazole Accord.

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 Voriconazole Accord, după consultul multidisciplinar.

#### Reacții adverse vizuale

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

#### Reacții adverse renale

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

#### Monitorizarea funcției renale

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

#### Monitorizarea funcției pancreatice

Pacienții, în special copiii, 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 Voriconazole Accord. 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 și adolescenți 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 va fi 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).

#### 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 doze mici 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 plasmaticice ale everolimusului. În prezent nu sunt disponibile date suficiente pentru a face recomandări privind dozele în această situație (vezi pct. 4.5).

#### Metadona (substrat al CYP3A4)

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

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

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

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

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

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

Administrarea concomitentă a voriconazolului pe cale orală și a fluconazolului pe cale orală a determinat o creștere semnificativă a  $C_{max}$  și  $ASC_T$  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).

Comprimatele de Voriconazole Accord conțin lactoză și, prin urmare, nu trebuie administrate pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

#### 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.

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) (vezi mai jos și pct. 4.3).

##### Tabel privind interacțiunile

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

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

| <b>Medicament</b><br><i>[Mecanismul interacțiunii]</i>  | <b>Interacțiune</b><br><b>Modificări ale mediei geometrice</b><br><b>(%)</b>   | <b>Recomandări privind</b><br><b>administrarea concomitentă</b> |
|---|--|---|
| Astemizol, cisapridă, pimozidă, chinidină și terfenadină<br><i>[substraturi CYP3A4]</i>   | Deși nu au fost realizate studii în acest sens, creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente poate duce la prelungirea intervalului QTc și, rareori, la apariția torsadei vârfurilor | <b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)                            |
| Carbamazepină și medicamente barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu fenobarbital, mefobarbital)<br><i>[inductori potenți ai CYP450]</i> | Deși nu au fost realizate studii în acest sens, carbamazepina și medicamentele barbiturice cu durată lungă de acțiune pot scădea semnificativ concentrațiile plasmatice ale voriconazolului.         | <b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)                            |
| Efavirenz (inhibitor non-nucleozidic al reverstranscriptazei) <i>[inductor al CYP450, inhibitor și substrat al CYP3A4]</i>                          |  |   |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>Efavirenz 400 mg QD, administrare concomitentă cu voriconazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID*</p>  | <p>Efavirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38%<br/> Efavirenz <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 44%<br/> Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 61%<br/> Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 77%</p> <p>Comparativ cu efavirenz 600 mg QD,<br/> Efavirenz <math>C_{max}</math> ↔<br/> Efavirenz <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 17%</p> <p>Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,<br/> Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 23%<br/> Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 7%</p>                 | <p>Administrarea concomitentă de voriconazol în doze standard cu efavirenz în doze de 400 mg QD sau mai mari este <b>contraindicată</b> (vezi pct. 4.3).</p> <p>Voriconazol poate fi administrat concomitent cu efavirenz dacă doza de întreținere a voriconazolului este crescută la 400 mg BID și doza de efavirenz este scăzută la 300 mg QD. Când tratamentul cu voriconazol este întrerupt, va fi reinstabilit dozașul inițial al efavirenzului (vezi pct. 4.2 și 4.4).</p>   |
| <p>Alcaloizii din ergot (de exemplu ergotamină și dihidroergotamină)<br/> <i>[substraturi ale CYP3A4]</i></p>  | <p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatice a alcaloizilor din ergot, putând duce la ergotism.</p>   | <p><b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)</p>  |
| <p>Rifabutină<br/> <i>[inductor potent al CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)*</p> | <p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 69%<br/> Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 78%</p> <p>Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,<br/> Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 4%<br/> Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 32%</p> <p>Rifabutină <math>C_{max}</math> ↑ 195%<br/> Rifabutină <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 331%<br/> Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,<br/> Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 104%<br/> Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 87%</p> | <p>Administrarea concomitentă de voriconazol și rifabutină trebuie evitată cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile. Doza de întreținere a voriconazolului poate fi crescută la 5mg/kg BID, administrate intravenos sau de la 200 mg la 350 mg BID, administrate oral (de la 100 mg la 200 mg BID, administrate oral, la pacienții cu greutatea sub 40 kg) (vezi pct. 4.2). În cazul administrării concomitente de rifabutină și voriconazol, se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei complete și a reacțiilor adverse la rifabutină (de exemplu uveită).</p> |
| <p>Rifampicină (600 mg QD)<br/> <i>[inductor potent al CYP450]</i></p>   | <p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 93%<br/> Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 96%</p>  | <p><b>Contraindicată</b> (vezi pct. 4.3)</p>   |
| <p>Ritonavir (inhibitor de protează)<br/> <i>[inductor potent al CYP450; inhibitor și substrat al CYP3A4]</i></p> <p>Doză mare (400 mg BID)</p>  | <p>Ritonavir <math>C_{max}</math> și <math>ASC_{\tau}</math> ↔<br/> Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 66%<br/> Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↓ 82%</p>   | <p>Administrarea concomitentă de voriconazol și doze mari de ritonavir (minimum 400 mg BID) este <b>contraindicată</b> (vezi pct. 4.3).</p>  |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Doză mică (100 mg BID)*   | Ritonavir $C_{max}$ ↓ 25%<br>Ritonavir $ASC_{\tau}$ ↓ 13%<br>Voriconazol $C_{max}$ ↓ 24%<br>Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↓ 39%   | Administrarea concomitentă de voriconazol și doze mici de ritonavir (100 mg BID) trebuie evitată, cu excepția situației în care evaluarea la pacient a raportului beneficiu/risc justifică administrarea de voriconazol.  |
| Sunătoare<br>[inductor al CYP450; inductor al glicoproteinei P]<br>300 mg TID (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg doză unică)              | Într-un studiu publicat independent, voriconazol $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59%  | <b>Contraindicat</b> (vezi pct. 4.3)  |
| Everolimus<br>[substrat CYP3A4, substrat al glicoproteinei P]   | Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatice ale everolimusului.   | Administrarea concomitentă de voriconazol și everolimus nu este recomandată deoarece este de așteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentrațiile plasmatice ale everolimusului (vezi pct. 4.4).   |
| Fluconazol (200 mg QD)<br>[inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4]  | Voriconazol $C_{max}$ ↑ 57%<br>Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↑ 79%<br>Fluconazol $C_{max}$ ND<br>Fluconazol $ASC_{\tau}$ ND   | Nu s-a stabilit dacă prin reducerea dozei și/sau a frecvenței administrării voriconazolului și fluconazolului se elimină acest efect. Monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului este recomandată dacă voriconazolul este administrat consecutiv fluconazolului.   |
| Fenitoină<br>[substrat al CYP2C9 și inductor potent al CYP450]<br><br>300 mg QD<br><br>300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)* | Voriconazol $C_{max}$ ↓ 49%<br>Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↓ 69%<br><br>Fenitoină $C_{max}$ ↑ 67%<br>Fenitoină $ASC_{\tau}$ ↑ 81%<br>Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,<br>Voriconazol $C_{max}$ ↑ 34%<br>Voriconazol $ASC_{\tau}$ ↑ 39% | Administrarea concomitentă de voriconazol și fenitoină trebuie evitată, cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de fenitoină.<br><br>Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazolul atunci când doza de întreținere de voriconazol este crescută la 5 mg/kg BID, administrate intravenos sau de la 200 mg la 400 mg BID, administrate oral (de la 100 mg la 200 mg BID, administrate oral, la pacienții cu greutatea sub 40 kg) (vezi pct. 4.2). |
| Anticoagulante<br><br>Warfarina (30 mg doză unică,  | Creșterea maximă a timpului de   | La pacienții tratați cu   |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>administrată concomitent cu 300 mg BID voriconazol)<br/>[substrat al CYP2C9]</p> <p>Alte anticoagulante cumarinice orale (de exemplu fenprocumonă, acenocoumarol)<br/>[substraturi ale CYP2C9 și CYP3A4]</p>  | <p>protrombină a fost de aproximativ 2 ori.</p> <p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, voriconazolul poate duce la creșterea concentrației plasmaticice a cumarinicelor și, prin urmare, poate determina creșterea timpului de protrombină.</p>  | <p>cumarinice concomitent cu voriconazol, timpul de protrombină trebuie monitorizat atent iar dozele de anticoagulante trebuie ajustate corespunzător.</p>   |
| <p>Benzodiazepine (exemplu midazolam, triazolam, alprazolam)<br/>[substraturi ale CYP3A4]</p>  | <p>Deși nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmaticice ale benzodiazepinelor metabolizate de CYP3A4 și prelungirea efectului sedativ.</p>  | <p>Trebuie luată în considerare scăderea dozelor de benzodiazepine.</p>  |
| <p>Imunodeprimante<br/>[substraturi ale CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (2 mg doză unică)</p> <p>Ciclosporină (la pacienții cu transplant renal, în fază stabilă, aflați în tratament de lungă durată cu ciclosporină)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg doză unică)</p> | <p>Într-un studiu publicat independent, Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6 ori<br/>Sirolimus <math>ASC_{0-\infty}</math> ↑ 11 ori</p> <p>Ciclosporină <math>C_{max}</math> ↑ 13%<br/>Ciclosporină <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 70%</p> <p>Tacrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117%<br/>Tacrolimus <math>ASC_t</math> ↑ 221%</p> | <p>Administrarea concomitentă de voriconazol și sirolimus este <b>contraindicată</b> (vezi pct. 4.3).</p> <p>La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienți aflați deja în tratament cu ciclosporină, se recomandă ca dozele de ciclosporină să fie reduse la jumătate, iar concentrațiile plasmaticice de ciclosporină să fie atent monitorizate. Creșterea concentrațiilor plasmaticice de ciclosporină a fost asociată cu nefrotoxicitate. <u>Când se întrerupe tratamentul cu voriconazol, concentrațiile plasmaticice de ciclosporină trebuie atent monitorizate și, dacă este necesar, dozele trebuie crescute.</u></p> <p>La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienții deja aflați în tratament cu tacrolimus, se recomandă reducerea dozei de tacrolimus la o treime din doza inițială, precum și monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmaticice de tacrolimus. Creșterea concentrațiilor plasmaticice de tacrolimus a fost asociată cu nefrotoxicitate. <u>Când se întrerupe tratamentul cu voriconazol, concentrațiile</u></p> |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | <u>plasmatică de tacrolimus trebuie atent monitorizată și, dacă este necesar, dozele trebuie crescute.</u>   |
| <p>Opioizi cu durată lungă de acțiune<br/>[substraturi ale CYP3A4]</p> <p>Oxicodonă (10 mg doză unică)</p>  | <p>Într-un studiu publicat independent,<br/>Oxicodonă <math>C_{max}</math> ↑ 1,7 ori<br/>Oxicodonă <math>ASC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6 ori</p>   | <p>Poate fi necesară reducerea dozei de oxicodonă și a altor opioizi cu durată lungă de acțiune metabolizați pe calea CYP3A4 (de exemplu hidrocodonă). Se recomandă monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse asociate opioizilor.</p>              |
| <p>Metadonă (32-100 mg QD)<br/>[substrat al CYP3A4]</p>   | <p>R-metadonă (metabolitul farmacologic activ) <math>C_{max}</math> ↑ 31%<br/>R-metadonă (metabolitul farmacologic activ) <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 47%<br/>S-metadonă <math>C_{max}</math> ↑ 65%<br/>S-metadonă <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 103%</p>  | <p>Se recomandă monitorizarea frecventă pentru reacții adverse și toxicitate, inclusiv pentru prelungirea intervalului QTc, asociate metadonei. Reducerea dozei de metadonă poate fi necesară.</p>   |
| <p>Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)<br/>[substraturi ale CYP2C9]</p> <p>Ibuprofen (400 mg doză unică)</p> <p>Diclofenac (50 mg doză unică)</p> | <p>S-Ibuprofen <math>C_{max}</math> ↑ 20%<br/>S-Ibuprofen <math>ASC_{0-\infty}</math> ↑ 100%</p> <p>Diclofenac <math>C_{max}</math> ↑ 114%<br/>Diclofenac <math>ASC_{0-\infty}</math> ↑ 78%</p>  | <p>Este recomandată monitorizarea frecventă a evenimentelor adverse și a toxicității legate de AINS. Ajustarea dozelor de AINS poate fi necesară.</p>  |
| <p>Omeprazol (40 mg QD)*<br/>[inhibitor al CYP2C19; substrat al CYP2C19 și CYP3A4]</p>  | <p>Omeprazol <math>C_{max}</math> ↑ 116%<br/>Omeprazol <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 280%<br/>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 15%<br/>Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 41%</p> <p>Metabolizarea altor inhibitori ai pompei de protoni, care sunt și substraturi ale CYP2C19, poate fi, de asemenea, inhibată de voriconazol.</p> | <p>Nu se recomandă ajustarea dozelor de voriconazol.</p> <p>La inițierea tratamentului cu voriconazol la pacienții aflați deja în tratament cu omeprazol în doze de 40 mg sau mai mari, se recomandă reducerea la jumătate a dozelor de omeprazol.</p> |
| <p>Contraceptive orale*<br/>[substrat al CYP3A4; inhibitor al CYP2C19]</p> <p>Noretisteronă/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)</p>                              | <p>Etinilestradiol <math>C_{max}</math> ↑ 36%<br/>Etinilestradiol <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 61%<br/>Noretisteronă <math>C_{max}</math> ↑ 15%<br/>Noretisteronă <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 53%<br/>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 14%<br/>Voriconazol <math>ASC_{\tau}</math> ↑ 46%</p>  | <p>Suplimentar monitorizării reacțiilor adverse legate de voriconazol, este recomandată și monitorizarea reacțiilor adverse legate de contraceptivele orale.</p>   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>Opioizi cu durată scurtă de acțiune<br/>[substraturi ale CYP3A4]</p> <p>Alfentanil (20 µg/kg doză unică, administrat concomitent cu naloxona)</p> <p>Fentanil (5 µg/kg doză unică)</p> | <p>Într-un studiu publicat independent, alfentanil <math>ASC_{0-\infty} \uparrow 6</math> ori</p> <p>Într-un studiu publicat independent, fentanil <math>ASC_{0-\infty} \uparrow 1,34</math> ori</p>   | <p>Trebuie luată în considerare reducerea dozei de alfentanil, fentanil și a altor opioizi cu durată scurtă de acțiune cu structură similară cu alfentanilul și metabolizați de către citocromul CYP3A4 (de exemplu sufentanil).</p> <p>Se recomandă monitorizarea suplimentară și frecvență a pacienților pentru deprimarea respiratorie și alte reacții adverse asociate opioizilor.</p> |
| <p>Statine (de exemplu lovastatină)<br/>[substraturi ale CYP3A4]</p>  | <p>Deși nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatice a statinelor metabolizate de CYP3A4 și să provoace rabdomioliză.</p>  | <p>Se recomandă ajustarea dozelor de statine.</p>  |
| <p>Sulfonilureice (de exemplu tolbutamidă, gliburidă, gliburidă)<br/>[substraturi ale CYP2C9]</p>   | <p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrației plasmatice a sulfonilureicelor și să provoace hipoglicemie.</p>  | <p>Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Se recomandă ajustarea dozelor de sulfonilureice.</p>  |
| <p>Alcaloizi din vinca (de exemplu vincristină și vinblastină)<br/>[substraturi ale CYP3A4]</p>   | <p>Deși nu au fost realizate studii în acest sens, este de așteptat ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale alcaloizilor din vinca și apariția de neurotoxicitate.</p>  | <p>Se recomandă ajustarea dozelor de alcaloizi din vinca.</p>  |
| <p>Alți inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu saquinavir, amprenavir și nelfinavir)*<br/>[Substraturi și inhibitori ai CYP3A4]</p>  | <p>Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> sugerează că voriconazolul poate inhiba metabolizarea inhibitorilor proteazei HIV și că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată de inhibitorii proteazei HIV.</p>   | <p>Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru a preveni orice fenomene de toxicitate medicamentoasă și/sau pierderea eficacității și ajustarea dozelor.</p>  |
| <p>Alți inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT) (de exemplu delavirdină, nevirapină)*<br/>[substraturi ale CYP3A4, inhibitori sau inductori ai CYP450]</p>            | <p>Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> demonstrează că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată de INNRT și că voriconazolul poate inhiba metabolizarea INNRT. Rezultatele privind efectul efavirenz asupra voriconazol indică faptul că metabolizarea voriconazolului poate fi stimulată de INNRT.</p> | <p>Se recomandă monitorizarea atentă a apariției oricărui fenomen de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă a eficacității și ajustarea dozelor.</p>   |
| <p>Cimetidină (400 mg BID)<br/>[inhibitor nespecific al CYP450, care crește pH-ul gastric]</p>  | <p>Voriconazol <math>C_{max} \uparrow 18\%</math><br/>Voriconazol <math>ASC_{\tau} \uparrow 23\%</math></p>  | <p>Nu este necesară ajustarea dozelor.</p>   |
| <p>Digoxină (0,25 mg QD)<br/>[substrat pentru glicoproteina P]</p>  | <p>Digoxină <math>C_{max} \leftrightarrow</math><br/>Digoxină <math>ASC_{\tau} \leftrightarrow</math></p>  | <p>Nu este necesară ajustarea dozelor.</p>   |
| <p>Indinavir (800 mg TID)<br/>[inhibitor și substrat al CYP3A4]</p>   | <p>Indinavir <math>C_{max} \leftrightarrow</math><br/>Indinavir <math>ASC_{\tau} \leftrightarrow</math><br/>Voriconazol <math>C_{max} \leftrightarrow</math></p>   | <p>Nu este necesară ajustarea dozelor.</p>   |

|   | Voriconazol ASC $\tau$ $\leftrightarrow$   |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| Antibiotice macrolide<br>Eritromicină (1 g BID)<br><i>[inhibitor al CYP3A4]</i><br>Azitromicină (500 mg QD) | Voriconazol C <sub>max</sub> și ASC $\tau$ $\leftrightarrow$<br><br>Voriconazol C <sub>max</sub> și ASC $\tau$ $\leftrightarrow$<br><br>Nu se cunoaște efectul voriconazolului asupra eritromicinei sau azitromicinei. | Nu este necesară ajustarea dozelor. |
| Acid micofenolic (1 g doză unică)<br><i>[substrat al UDP-glucuronil transferazei]</i>                       | Acid micofenolic C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$<br>Acid micofenolic ASC $\tau$ $\leftrightarrow$   | Nu este necesară ajustarea dozelor. |
| Prednisolon (60 mg doză unică)<br><i>[substrat al CYP3A4]</i>   | Prednisolon C <sub>max</sub> ↑ 11%<br>Prednisolon ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 34%   | Nu este necesară ajustarea dozelor. |
| Ranitidină (150 mg BID)<br><i>[crește pH-ul gastric]</i>  | Voriconazol C <sub>max</sub> și ASC $\tau$ $\leftrightarrow$   | Nu este necesară ajustarea dozelor. |

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcină

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

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

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

##### Femei aflate la vârsta fertilă

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

##### Alăptare

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

Voriconazole Accord are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Poate determina tulburări tranzitorii și reversibile ale vederii, incluzând vedere încețoșată, creșterea 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 reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

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

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

Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu voriconazol:

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

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>    | <b>Foarte frecvente ≥ 1/10</b> | <b>Frecvente ≥ 1/100 și &lt; 1/10</b>   | <b>Mai puțin frecvente ≥ 1/1,000 și &lt; 1/100</b>   | <b>Rare ≥ 1/10,000 și &lt; 1/1,000</b>  | <b>Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b> |
|--------------------------------------|--------------------------------|---|--|---|---|
| Tulburări endocrine                  |                                |   | insuficiență corticosuprarenaliană, hipotiroidie   | hipertiroidie   |   |
| Tulburări metabolice și nutriționale | edem periferic                 | hipoglicemie, hipokaliemie, hiponatremie  |  |   |   |
| Tulburări psihice                    |                                | depresie, halucinații, anxietate, insomnie, agitație, confuzie                        |  |   |   |
| Tulburări ale sistemului nervos      | cefalee                        | convulsii, sincopă, tremor, hipertonie <sup>3</sup> , parestezie, somnolență, amețeli | edem cerebral, encefalopatie <sup>4</sup> , tulburări extrapiramidale <sup>5</sup> , neuropatie periferică, ataxie, hipoestezie, disgeuzie                   | encefalopatie hepatică, sindrom Guillain-Barre, nistagmus                     |   |
| Tulburări oculare                    | afectarea vederii <sup>6</sup> | hemoragie retiniană   | tulburări ale nervului optic <sup>7</sup> , edem papilar <sup>8</sup> , crize oculogire, diplopie, sclerită, blefarită                                       | atrofie optică, opacifiere corneană   |   |
| Tulburări acustice și vestibulare    |                                |   | hipoacuzie, vertij, tinitus  |   |   |
| Tulburări cardiace                   |                                | aritmie supraventriculară, tahicardie, bradicardie                                    | fibrilație ventriculară, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, tahicardie supraventriculară | torsada vârfurilor, bloc atrioventricular complet, bloc de ramură, ritm nodal |   |
| Tulburări vasculare                  |                                | hipotensiune arterială, flebită   | tromboflebită, limfangită  |   |   |

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                        | <b>Foarte frecvente ≥ 1/10</b>                           | <b>Frecvente ≥ 1/100 și &lt; 1/10</b>                                    | <b>Mai puțin frecvente ≥ 1/1,000 și &lt; 1/100</b>   | <b>Rare ≥ 1/10,000 și &lt; 1/1,000</b>   | <b>Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b> |
|--|--|--|--|--|---|
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale         | detresă respiratorie <sup>9</sup>                        | sindrom de detresă respiratorie acută, edem pulmonar                     |  |  |   |
| 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 <sup>10</sup>                          | insuficiență hepatică, hepatomegalie, colecistită, colelitiază   |  |   |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | erupție cutanată tranzitorie                             | dermatită exfoliativă, erupții maculo-papulare, prurit, alopecie, eritem | sindrom Stevens-Johnson, fototoxicitate, purpură, urticarie, dermatită alergică, erupții maculo-papulare, eczemă | necroliză epidermică toxică, angioedem, keratoză actinică*, pseudoporfirie, eritem polimorf, psoriasis, erupție medicamentoasă, reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) | 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              | febră  | dureri toracice, edem facial <sup>11</sup> , astenie, frisoane           | reacție la nivelul locului de administrare, sindrom  |  |   |

| Aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente ≥ 1/10 | Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10 | Mai puțin frecvente ≥ 1/1,000 și < 1/100 | Rare ≥ 1/10,000 și < 1/1,000 | Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|--|------------------------------|--|
| administrare               |                         |                             | pseudogripal                             |                              |  |
| Investigații diagnostice   |                         | hipercreatinemie            | hiperuremie, hipercolesterolemie         |                              |  |

\*RA identificate după punerea pe piață

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Descrierea reacțiilor adverse selecționate

#### *Tulburări vizuale*

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

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

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

#### *Reacții dermatologice*

Reacțiile dermatologice la pacienții tratați cu voriconazol în cadrul studiilor clinice au fost foarte frecvente, dar pacienții respectivi aveau afecțiuni subiacente grave și li s-au administrat concomitent multe medicamente. Majoritatea erupțiilor cutanate au fost de intensitate ușoară sau moderată. În

cursul tratamentului cu voriconazol, pacienții au dezvoltat reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindrom Stevens-Johnson (SSJ) (mai puțin frecvent), necroliză epidermică toxică (NET) (rară), reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (rare) și eritem polimorf (rar) (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției erupției cutanate tranzitorii, pacienții trebuie atent monitorizați, iar dacă leziunile evoluează, tratamentul cu Voriconazole Accord 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 la pacienții tratați cu Voriconazole Accord timp îndelungat; mecanismul nu a fost stabilit (vezi pct. 4.4).

#### *Teste funcționale hepatice*

Incidența generală a creșterilor transaminazelor  $>3 \times \text{LSN}$  (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 și hepatită și insuficiență hepatică care au dus la deces (vezi pct. 4.4).

#### *Profilaxie*

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

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța voriconazolului a fost investigată la 288 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 12$  ani (169) și 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 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, așa 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 P450 din fungi, o etapă esențială în biosinteza ergosterolului fungic. Acumularea de 14 alfa-metil-steroli se corelează cu pierderea ulterioară de ergosterol în membrana celulei fungice și poate fi responsabilă pentru activitatea antifungică a voriconazolului. S-a dovedit că voriconazolul prezintă selectivitate mai mare pentru enzimele citocromului P 450 din fungi decât pentru diversele sisteme enzimactice ale citocromului P450 de la mamifere.

#### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

În cadrul a 10 studii terapeutice, media concentrațiilor plasmatic 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 plasmatic 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 patogenifungici emergenți, precum *Scedosporium* sau *Fusarium* care au sensibilitate scăzută la agenții antifungici cunoscuți.

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

*C. inconspicua* și *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., incluzând *S. apiospermum*, *S. prolificans* și *Fusarium* spp.

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

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

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

### Valori prag

Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuate culturi fungice și alte analize de laborator relevante (serologice, histopatologice) pentru izolarea și identificarea microorganismelor implicate. Tratamentul trebuie inițiat înainte de obținerea rezultatelor culturilor sau ale altor analize de laborator; cu toate acestea, 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. glabrata* și *C. krusei*, toate manifestând concentrații minime inhibitorii (CMI) mai mici de 1 mg/l pentru voriconazol.

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

### Valorile prag EUCAST

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

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

<sup>2</sup>În studiile clinice, răspunsul la voriconazol în cazul pacienților cu infecții cu *C. glabrata* a fost cu 21% mai mic comparativ cu *C. albicans*, *C. parapsilosis* și *C. tropicalis*. Datele *in vitro* au arătat o ușoară creștere a rezistenței *C. glabrata* la voriconazol.

<sup>3</sup> În studiile clinice, răspunsul la voriconazol în infecții cu *C. krusei* a fost similar cu *C. albicans*, *C. parapsilosis* și *C. tropicalis*. Cu toate acestea, deoarece EUCAST a avut la dispoziție numai 9 cazuri pentru analiză, nu există în prezent suficiente date în vederea stabilirii valorilor prag clinice pentru *C. krusei*.

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

### Experiența clinică

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

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

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

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

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

Acest studiu a confirmat rezultatele unui studiu prospectiv anterior, cu rezultate pozitive la subiecții cu risc crescut pentru un prognostic nefavorabil, inclusiv boala de rejet de 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



acestui) voriconazolul și schema de tratament 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</i><br>( <i>N</i> = 248) | <i>Amfotericină B</i> →<br><i>fluconazol</i><br>( <i>N</i> = 122) |
|--|---|---|
| La terminarea tratamentului                    | 178 (72%)                               | 88 (72%)  |
| La 2 săptămâni de la terminarea tratamentului  | 125 (50%)                               | 62 (51%)  |
| La 6 săptămâni de la terminarea tratamentului  | 104 (42%)                               | 55 (45%)  |
| La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului | 104 (42%)                               | 51 (42%)  |

#### Infecții grave refractare cu *Candida*

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

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

Voriconazolul este eficace față următorii fungi patogeni rari:

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

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

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

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

Voriconazol a fost comparat cu itraconazol ca profilaxie primară într-un studiu deschis, comparativ, multicentric, efectuat la pacienții adulți și adolescenți cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice fără IFI anterior dovedite sau probabile. Succesul tratamentului a fost definit prin capacitatea de a continua tratamentul profilactic cu medicamentul de studiu timp de 100 de zile după TCSH (fără întreruperi > 14 zile) și supraviețuirea fără IFI dovedite sau probabile timp de 180 de zile după TCSH. Grupul cu intenție de tratament modificată (IDTM) a inclus 465 pacienți cu TCSH alogenic, 45% dintre pacienți având LMA. Dintre toți pacienții, la 58% le-au fost administrate 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 de evaluare finale secundare sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

Criteriul de evaluare final principal al studiului

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

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

#### LMA

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

\* Criteriul de evaluare final principal al studiului

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

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

#### Regimuri de condiționare mieloablative

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

\* Criteriul de evaluare final principal al studiului

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

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

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

Voriconazol a fost investigat ca profilaxie secundară într-un studiu deschis, necomparativ, multicentric, efectuat la pacienții adulți cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice cu IFI anterior dovedite sau probabile. Criteriul de evaluare 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, la 164 de pacienți fiind administrat 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 pacienți 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 nelinere au fost concordante în ceea ce privește viteza și amplitudinea cu cele observate la subiecții sănătoși.

Farmacocinetica voriconazolului este nelinere datorită saturării metabolizării sale. Creșteri ale expunerii mai mult decât proporționale au fost observate odată cu creșterea dozei. Se estimează că, în medie, creșterea dozei orale de la 200 mg de două ori pe zi la 300 mg de două ori pe zi duce la creșterea expunerii ( $ASC_{\tau}$ ) de 2,5 ori. Doza de întreținere de 200 mg administrată pe cale orală (sau 100 mg la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg) determină o expunere la voriconazol comparabilă cu cea determinată de administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de 3 mg/kg. O doză de întreținere de 300 mg administrată pe cale orală (sau 150 mg la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 40 kg) determină o expunere la voriconazol comparabilă cu cea determinată de administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de 4 mg/kg. La dozele de încărcare recomandate, intravenos sau oral,

concentrații 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 plasmatiche constante ale voriconazolului fiind atinse până în ziua a 6-a la majoritatea subiecților.

#### Absorbție

Voriconazolul este absorbit rapid și aproape complet în urma administrării orale, concentrațiile plasmatiche maxime ( $C_{max}$ ) fiind atinse la 1-2 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a voriconazolului în urma administrării orale este estimată la 96%. La administrarea de doze repetate de voriconazol în timpul meselor bogate în lipide,  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  se reduc cu 34%, respectiv cu 24%. Absorbția voriconazolului nu este influențată de modificarea pH-ului gastric.

#### Distribuție

Volumul de distribuție al voriconazolului în faza de platou este estimat la 4,6 l/kg, sugerând distribuția largă în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatiche este estimată la 58%. Probele de lichid cefalorahidian de la 8 pacienți dintr-un program de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*compassionate programme*) au arătat concentrații detectabile de voriconazol la toți acești pacienți.

#### Metabolizare

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

Variabilitatea interindividuală a farmacocineticii voriconazolului este mare.

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

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

#### Eliminare

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

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

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

#### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

##### *Sex*

Într-un studiu cu doze orale multiple,  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  la femei tinere sănătoase au fost cu 83%, respectiv

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

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

#### *Vârstnici*

Într-un studiu cu doze orale multiple  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  la bărbații vârstnici sănătoși ( $\geq 65$  ani) au fost cu 61%, respectiv cu 86% mai mari decât la bărbații tineri sănătoși (18-45 ani). Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  între femeile vârstnice sănătoase ( $\geq 65$  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 plasmatiche și vârstă. Profilul de siguranță al voriconazolului la pacienții tineri și la cei vârstnici fiind similar, nu este necesară nicio ajustare a dozelor la vârstnici (vezi pct. 4.2).

#### *Copii și adolescenți*

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

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

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

### *Insuficiență renală*

Într-un studiu cu doze orale unice (200 mg) la subiecți cu funcție renală normală și cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 41-60 ml/min) până la severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min), farmacocinetica voriconazolului nu a fost influențată semnificativ de insuficiența renală. Legarea voriconazolului de proteinele plasmatică a fost similară la pacienți cu diferite grade de insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### *Insuficiență hepatică*

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

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile de toxicitate cu doze repetate de voriconazol demonstrează că organul țintă este ficatul. Hepatotoxicitatea se produce la expuneri plasmatică similare celor obținute la dozele terapeutice la om, la fel ca la alte antifungice. La 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 (E171)  
Lactoză monohidrat  
Triacetină

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

4 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 sau blistere cu unități de doză din PVC/aluminiu, în cutii a câte 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 sau 100x1 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

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

Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate  
EU/1/13/835/001-009,  
EU/1/13/835/019-024

Voriconazole Accord 200 mg comprimate filmate  
EU/1/13/835/010-018,  
EU/1/13/835/025-030

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

Data primei autorizări: 16 mai 2013  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 februarie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) 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. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex,  
HA1 4HF  
Marea Britanie

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Olanda

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**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate 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 PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

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

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).
- 
- **Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului**
    - Broșura cu întrebări și răspunsuri pentru profesioniștii din domeniul sănătății, cu privire la fototoxicitate, CCS de piele și toxicitate hepatică:
      - Informează profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la riscurile de fototoxicitate, CCS de piele și toxicitate hepatică asociate cu administrarea voriconazol.
      - Furnizează profesioniștilor din domeniul sănătății recomandările curente privind monitorizarea și managementul acestor riscuri.
      - Reamintește profesioniștilor din domeniul sănătății despre necesitatea utilizării Listei pentru verificare de către profesioniștii din domeniul sănătății și a Cardului de avertizare al pacientului, precum și de modalitatea de obținere a unor copii suplimentare.
    - Lista pentru verificare de către profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la fototoxicitate, CCS de piele și toxicitate hepatică:
      - Reamintește profesioniștilor din domeniul sănătății despre riscurile de fototoxicitate, CCS de piele și toxicitate hepatică asociate cu administrarea de voriconazol.
      - Furnizează profesioniștilor din domeniul sănătății recomandările curente privind monitorizarea și managementul acestor riscuri.
      - Reamintește profesioniștilor din domeniul sănătății să discute cu pacienții/îngrijitorii acestora despre riscurile de fototoxicitate, CCS de piele și toxicitate hepatică, la ce trebuie să aibă grijă și cum și când să solicite de urgență atenție.
      - Reamintește profesioniștilor din domeniul sănătății să furnizeze pacientului un Card de avertizare al pacientului.
    - Card de avertizare al pacientului privind fototoxicitatea și CCS de piele:
      - Reamintește pacienților despre riscul de fototoxicitate și CCS de piele.
      - 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) și informarea profesioniștilor din domeniul sănătății la apariția reacțiilor 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**

Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate  
Voriconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

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  
10x1 comprimate filmate  
14x1 comprimate filmate  
28x1 comprimate filmate  
30x1 comprimate filmate  
56x1 comprimate filmate  
100x1 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

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

EU/1/13/835/001 2 comprimate filmate  
EU/1/13/835/002 10 comprimate filmate  
EU/1/13/835/003 14 comprimate filmate  
EU/1/13/835/004 20 comprimate filmate  
EU/1/13/835/005 28 comprimate filmate  
EU/1/13/835/006 30 comprimate filmate  
EU/1/13/835/007 50 comprimate filmate  
EU/1/13/835/008 56 comprimate filmate  
EU/1/13/835/009 100 comprimate filmate  
EU/1/13/835/019 10x1 comprimate filmate  
EU/1/13/835/020 14x1 comprimate filmate  
EU/1/13/835/021 28x1 comprimate filmate  
EU/1/13/835/022 30x1 comprimate filmate  
EU/1/13/835/023 56x1 comprimate filmate  
EU/1/13/835/024 100x1 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Voriconazole Accord 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**

Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate  
Voriconazol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**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**

Voriconazole Accord 200 mg comprimate filmate  
Voriconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

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  
10x1 comprimate filmate  
14x1 comprimate filmate  
28x1 comprimate filmate  
30x1 comprimate filmate  
56x1 comprimate filmate  
100x1 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

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

EU/1/13/835/010 2 comprimate filmate  
EU/1/13/835/011 10 comprimate filmate  
EU/1/13/835/012 14 comprimate filmate  
EU/1/13/835/013 20 comprimate filmate  
EU/1/13/835/014 28 comprimate filmate  
EU/1/13/835/015 30 comprimate filmate  
EU/1/13/835/016 50 comprimate filmate  
EU/1/13/835/017 56 comprimate filmate  
EU/1/13/835/018 100 comprimate filmate  
EU/1/13/835/025 10x1 comprimate filmate  
EU/1/13/835/026 14x1 comprimate filmate  
EU/1/13/835/027 28x1 comprimate filmate  
EU/1/13/835/028 30x1 comprimate filmate  
EU/1/13/835/029 56x1 comprimate filmate  
EU/1/13/835/030 100x1 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Voriconazole Accord #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**

Voriconazole Accord 200 mg comprimate filmate  
Voriconazol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate Voriconazole Accord 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 sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

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

#### 1. Ce este Voriconazole Accord și pentru ce se utilizează

Voriconazole Accord conține substanța activă voriconazol. Voriconazole Accord 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.* (două specii diferite de fungi).

Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord

##### Nu luați Voriconazole Accord

- dacă sunteți alergic la voriconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (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 Voriconazole Accord:

- 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)
- 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)

### **Atenționări și precauții**

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

- ați avut o reacție alergică la alte medicamente azolice
- aveți sau ați avut boli ale ficatului. Dacă aveți boli ale ficatului, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande o doză mai mică de Voriconazole Accord. De asemenea, în timpul tratamentului cu Voriconazole Accord, 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 electrocardiogrammei (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. De asemenea, aceste precauții sunt aplicabile și la copii.

În timpul tratamentului cu Voriconazole Accord:

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

Dacă vă apar afecțiuni a 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 de lungă durată a Voriconazole Accord să apară cancerul de piele.

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

### **Copii și adolescenți**

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

### **Voriconazole Accord împreună cu alte medicamente**

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

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

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următorul medicament, deoarece tratamentul cu Voriconazole Accord 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

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece tratamentul simultan cu Voriconazole Accord trebuie evitat dacă este posibil, iar ajustarea dozelor de Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord se mențin:

- Warfarină și alte anticoagulante (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, glicipizidă 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 (dacă luați Voriconazole Accord 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)
- 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 Voriconazole Accord)
- Metadonă (folosită pentru tratamentul tulburărilor rezultate din abstenența la heroină)
- Alfentanil, fentanil și alți opioizi cu durată scurtă de acțiune, cum este sufentanil (analgice utilizate în cadrul procedurilor chirurgicale)
- Oxicononă și alți opioizi 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)



### **Sarcina și alăptarea**

Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord, 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**

Voriconazole Accord 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.

### **Voriconazole Accord conține lactoză.**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua Voriconazole Accord.

## **3. Cum să luați Voriconazole Accord**

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:

|   | <b>Comprimate</b>                                 |  |
|---|---|--|
|   | Pacienți cu greutatea mai mare sau egală cu 40 kg | Pacienți cu greutatea sub 40 kg                |
| <b>Doza în primele 24 de ore</b><br>(doza de încărcare)     | 400 mg la fiecare 12 ore pentru primele 24 ore    | 200 mg la fiecare 12 ore pentru primele 24 ore |
| <b>Doza după primele 24 de ore</b><br>(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:

|   | <b>Comprimate</b>  |  |
|---|--|--|
|   | 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 |
| <b>Doza în primele 24 de ore</b><br>(doza de încărcare)     | Tratamentul va fi început sub formă de perfuzie  | 400 mg la fiecare 12 ore pentru primele 24 ore   |
| <b>Doza după primele 24 de ore</b><br>(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 Voriconazole Accord pentru prevenirea infecțiilor fungice, este posibil ca medicul dumneavoastră să oprească administrarea Voriconazole Accord dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vă apar reacții adverse la tratament.

#### **Dacă luați mai mult Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord. Dacă ați luat Voriconazole Accord mai mult decât trebuie este posibil să manifestați intoleranță anormală la lumină.

#### **Dacă uitați să luați Voriconazole Accord**

Este important să luați comprimatele de Voriconazole Accord în mod constant, 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 uitată.

#### **Dacă încetați să luați Voriconazole Accord**

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

Continuați să luați Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord 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. Cu toate acestea, unele pot fi grave și pot necesita intervenția medicului.

#### **Reacții adverse grave – Nu mai luați Voriconazole Accord 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 persoană 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 persoană 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 descumarea 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

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Simptome asemănătoare gripei, iritație și inflamație la nivelul tractului gastro-intestinal, inflamația tractului gastro-intestinal, cauzând apariția diareii 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 vezica 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 ulcerații dureroase ale pielii și mucoaselor, mai ales la nivelul gurii, inflamație a pielii, bășici, arsuri solare sau reacții pe piele severe după expunerea la lumină sau la soare, 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

Rare (pot afecta până la 1 persoană 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, 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:

- Cancer de piele
- Inflamația țesuturilor care înconjoară osul
- 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 Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord 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 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 Voriconazole Accord**

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 Voriconazole Accord**

- Substanța activă este voriconazolul. Fiecare comprimat conține voriconazol 50 mg (pentru Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate) sau voriconazol 200 mg (pentru Voriconazole Accord 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 triacetină, care alcătuiesc filmul comprimatului.

### **Cum arată Voriconazole Accord și conținutul ambalajului**

Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate este disponibil sub formă de comprimate filmate, rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 7 mm, gravate cu „V50” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față.

Voriconazole Accord 200 mg comprimate filmate este disponibil sub formă de comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, cu lungimea de aproximativ 15,6 mm și lățimea de aproximativ 7,8 mm, gravate cu „V200” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față.

Voriconazole Accord 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 sau blistere cu unități de doză (din PVC / aluminiu), în cutii a câte 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 sau 100x1 comprimate filmate.

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

### **Fabricantul**

Accord Healthcare Limited,  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Marea Britanie

Pharmadox Healthcare Ltd,  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Olanda

### **Acest prospect a fost revizuit în**

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