Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Voriconazole Accord, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/002669/IB/0040).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voriconazole-accord>

# 

# ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate

Voriconazole Accord 200 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conţine voriconazol 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 63 mg.

Voriconazole Accord 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conţine voriconazol 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 251 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, 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 feţe şi neted pe cealaltă faţă.

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 feţe şi neted pe cealaltă faţă.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Voriconazole Accord este un medicament antifungic triazolic cu spectru larg, indicat la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste, în:

Tratamentul aspergilozei invazive.

Tratamentul candidemiei la pacienţi fără neutropenie.

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

Tratamentul infecţiilor fungice grave produse de *Scedosporium* spp. şi *Fusarium* spp.

Voriconazole Accord este tratamentul de primă intenţie al pacienţilor cu infecţii progresive, care pot pune în pericol viaţa.

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

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

Înaintea iniţierii şi în timpul tratamentului cu voriconazol dezechilibrele electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipomagneziemia şi hipocalcemia trebuie monitorizate şi 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

*Adulţi*

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Intravenos** | **Oral** | |
| Greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg\* | Greutate corporală sub 40 kg\* |
| **Doza de încărcare**  **(primele 24 de ore)** | 6 mg/kg la fiecare 12 ore | 400 mg la fiecare 12 ore | 200 mg la fiecare 12 ore |
| **Doza de întreţinere**  **(după primele 24 de ore)** | 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 pacienţilor cu vârsta de 15 ani şi peste.

*Durata tratamentului*

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil, în funcţie de răspunsul clinic şi micologic al pacienţilor. Expunerea de lungă durată la voriconazol, peste 180 de zile (6 luni), necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

*Ajustarea dozei (Adulţi)*

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

Pentru administrarea profilactică, consultaţi secţiunile de mai jos.

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

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

Dozele recomandate sunt următoarele:

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

Notă: Pe baza analizei farmacocineticii la o populaţie de 112 copii imunocompromişi cu vârsta cuprinsă între 2 şi < 12 ani şi 26 adolescenţi imunocompromişi cu vârsta cuprinsă între 12 şi <17 ani.

Se recomandă iniţierea tratamentului pe cale intravenoasă, iar administrarea orală să fie luată în considerare numai după o îmbunătăţire 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. Bioechivalenţa între pulberea pentru suspensie orală şi comprimate nu a fost investigată la copii. Ţinând cont de faptul că tranzitul gastro-intestinal la pacienţii copii şi adolescenţi are o durată mică, absorbţia comprimatelor poate fi diferită la copii şi adolescenţi faţă de pacienţii adulţi. Prin urmare, la copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi < 12 ani este recomandată utilizarea suspensiei orale.

*Toţi ceilalţi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 12 şi 14 ani şi ≥50 kg; cu vârsta cuprinsă între 15 şi 17 ani indiferent de greutatea corporală)*

Voriconazolul trebuie administrat în doze asemănătoare celor pentru adulţi.

*Ajustarea dozei (Copii [cu vârsta cuprinsă între 2 şi 12 ani] şi adolescenţi tineri cu greutate corporală redusă [cu vârsta cuprinsă între 12 şi 14 ani şi <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 iniţial 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 iniţial doza orală maximă de 350 mg).

Utilizarea la pacienţii copii şi adolescenţi cu insuficienţă hepatică sau renală, cu vârsta cuprinsă între 2 şi 12 ani, nu a fost studiată (vezi pct. 4.8 şi 5.2).

Profilaxia la adulţi şi copii

Administrarea profilactică trebuie iniţiată în ziua transplantului şi poate continua până la 100 de zile. Administrarea profilactică trebuie să fie cât mai scurtă posibil, în funcţie de riscul dezvoltării infecţiilor fungice invazive (IFI), definit prin neutropenie sau starea de imunosupresie. Numai în cazul persistenţei stării de imunosupresie sau apariţiei 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 aceleaşi cu cele utilizate în tratament, pentru grupele de vârstă respective. Consultaţi tabelele cu doze de mai sus.

*Durata profilaxiei*

Siguranţa şi 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 şi 5.1).

Următoarele instrucţiuni se aplică atât pentru tratament cât şi pentru profilaxie

*Ajustarea dozei*

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

*Ajustarea dozei în cazul administrării concomitente*

Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazol dacă doza de întreţinere 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 pacienţii cu o greutate mai mică de 40 kg), vezi pct. 4.4 şi 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 întreţinere 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 pacienţii cu o greutate mai mică de 40 kg), vezi pct. 4.4 şi 4.5.

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

*Vârstnici*

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

*Insuficienţă renală*

Farmacocinetica voriconazolului administrat pe cale orală nu este modificată în cazul insuficienţei renale. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei orale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară-severă (vezi pct. 5.2).

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

*Insuficienţă hepatică*

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

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

Există date limitate referitoare la siguranţa administrării Voriconazole Accord la pacienţii cu valori modificate ale testelor funcţionale 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 creşteri ale valorilor testelor funcţionale hepatice şi semne clinice de afectare hepatică, cum ar fi icterul şi nu trebuie folosit la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă decât dacă beneficiile depăşesc riscul potenţial. Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă trebuie monitorizaţi atent pentru toxicitatea medicamentoasă (vezi pct. 4.8).

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi 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 şi 5.1 dar nu se pot face recomandări privind doza.

Mod de administrare

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

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

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

Administrarea concomitentă cu rifampicină, carbamazepină, fenobarbital și sunătoare, deoarece este posibil ca aceste medicamente să scadă semnificativ concentraţia 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 concentraţia plasmatică de voriconazol la subiecţii sănătoşi. De asemenea, voriconazol creşte semnificativ concentraţiile 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 concentraţiilor plasmatice de voriconazol la subiecţii sănătoşi (vezi pct. 4.5, pentru doze mai mici pct. 4.4).

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

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

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

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

Administrarea concomitentă de voriconazol cu lurasidonă, deoarece creşterile semnificative ale expunerii la lurasidonă au potenţial pentru apariția reacţiilor adverse grave (vezi pct. 4.5).

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

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Hipersensibilitatea

Voriconazole Accord trebuie prescris cu prudenţă pacienţilor cu hipersensibilitate la alţi derivaţi azolici (vezi pct. 4.8).

Funcţia cardiovasculară

Voriconazolul a fost asociat cu prelungirea intervalului QTc. Rareori, au fost raportate cazuri de torsadă a vârfurilor la pacienţi trataţi cu voriconazol şi care prezentau factori de risc, cum sunt: antecedente de cardiotoxicitate indusă de chimioterapie, cardiomiopatie, hipokaliemie şi administrare concomitentă de medicamente cu risc potenţial. Voriconazolul trebuie administrat cu prudenţă la pacienţii cu factori de risc în apariţia aritmiilor, cum sunt

* Prelungirea intervalului QTc de natură congenitală sau dobândită
* Cardiomiopatia, în special în prezenţa insuficienţei cardiace
* Bradicardia sinusală
* Prezenţa aritmiilor simptomatice
* Administrarea concomitentă de medicamente care sunt cunoscute a prelungi intervalul QTc. Înaintea iniţierii şi în timpul tratamentului cu voriconazol dezechilibrele electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipomagneziemia şi hipocalcemia trebuie monitorizate şi corectate dacă este necesar (vezi pct. 4.2). S-a efectuat un studiu la voluntari sănătoşi 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 subiecţi 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 reacţii hepatice grave în cursul tratamentului cu voriconazol (inclusiv hepatită manifestă clinic, colestază şi insuficienţă hepatică fulminantă, chiar letală). Reacţiile hepatice au fost semnalate mai frecvent la pacienţii cu afecţiuni subiacente grave (mai ales afecţiuni hematologice maligne). La unii pacienţi, aparent fără factori de risc, s-au înregistrat reacţii hepatice tranzitorii, cum ar fi hepatita şi icterul. Disfuncţiile hepatice au fost de obicei reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcţiei hepatice

Pacienţii trataţi cu Voriconazole Accord trebuie monitorizaţi cu atenţie privind toxicitatea hepatică. Monitorizarea clinică trebuie să includă evaluarea analizelor de laborator pentru funcţia hepatică (în special AST şi ALT) la începutul tratamentului cu Voriconazole Accord şi cel puţin 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), frecvenţa de monitorizare poate fi redusă la o dată pe lună, dacă nu există modificări ale testelor funcţionale hepatice.

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

Monitorizarea funcţiei hepatice trebuie efectuată atât la copii, cât şi la adulţi.

Reacţii adverse dermatologice grave

* Fototoxicitate

În plus, Voriconazole Accord a fost asociat cu fototoxicitate, inclusiv cu reacţii cum sunt efelidele, lentigo, keratoza actinică şi pseudoporfirie. Există un risc potențial crescut de reacții cutanate/toxicitate cutanată asociate cu administrarea concomitentă de agenți fotosensibilizanți (de exemplu, metotrexat etc.). Este recomandat ca toţi pacienţii, inclusiv copiii să evite expunerea directă la lumina soarelui, în timpul tratamentului cu Voriconazole Accord şi să utilizeze măsuri de protecţie, cum sunt hainele şi produsele cu factor înalt de protecţie solară (FPS).

* Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS)

Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS) (inclusiv CSS cutanat in situ sau boala Bowen) a fost raportat la anumiţi pacienţi, dintre care unii au prezentat reacţii fototoxice în antecedente. Dacă apar reacţii de fototoxicitate, trebuie avut în vedere un consult multidisciplinar, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Voriconazole Accord şi administrarea altor medicamente antifungice și pacientul trebuie îndrumat către un medic dermatolog. În situaţia în care tratamentul cu Voriconazole Accord este continuat, în pofida apariţiei leziunilor legate de fototoxicitate, trebuie efectuată o evaluare dermatologică sistematică şi regulată, pentru a permite detectarea şi 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).

* *Reacţii adverse cutanate* *severe*

La utilizarea voriconazolului au fost raportate reacţii 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 erupţii cutanate tranzitorii, trebuie monitorizat cu atenţie, iar dacă leziunile se agravează, tratamentul cu Voriconazole Accord trebuie întrerupt.

Evenimente suprarenaliene

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

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

Tratamentul de lungă durată

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

Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS) (inclusiv CSS cutanat in situ sau boala Bowen) a fost raportat în relaţie cu tratamentul de lungă durată cu Voriconazole Accord (vezi pct. 4.8).

Periostita neinfecţioasă cu concentraţii crescute de fluor şi fosfatază alcalină a fost raportată la pacienţii la care s-a efectuat un transplant . Dacă un pacient dezvoltă durere osoasă şi semne radiologice sugestive de periostită, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Voriconazole Accord, după consultul multidisciplinar (vezi pct. 4.8).

Reacţii adverse vizuale

Au fost raportate cazuri de reacţii adverse vizuale prelungite, care au inclus vedere înceţoşată, nevrită optică şi edem papilar (vezi pct. 4.8).

Reacţii adverse renale

Insuficienţa renală acută a fost observată la pacienţii cu afecţiuni severe, trataţi cu voriconazol. Este posibil ca pacienţii trataţi cu voriconazol să fie trataţi concomitent şi cu alte medicamente cu potenţial nefrotoxic şi să prezinte afecţiuni concomitente care să ducă la diminuarea funcţiei renale (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcţiei renale

Pacienţii trebuie monitorizaţi în ceea ce priveşte afectarea funcţiei renale. Aceasta include evaluări de laborator, îndeosebi ale creatininemiei.

Monitorizarea funcției pancreatice

Pacienţii, în special copii, cu factori de risc pentru pancreatita acută (de exemplu chimioterapie recentă, transplant de celule stem hematopoietice (THSC)) trebuie să fie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului cu Voriconazole Accord. În această situaţie clinică, poate fi luată în considerare monitorizarea amilazei sau lipazei serice.

Copii şi adolescenţi

La copiii cu vârsta sub 2 ani, siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite (vezi pct. 4.8 şi 5.1). Voriconazolul este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani şi peste. La copii şi adolescenţi s-a observat o incidenţă mai mare a creşterilor concentraţiei enzimelor hepatice (vezi pct. 4.8). Funcţia hepatică trebuie monitorizată atât la copii, cât şi la adulţi. Biodisponibilitatea orală poate fi limitată în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 2 şi < 12 ani suferind de malabsorbţie şi cu greutatea corporală mult mai mică decât cea corespunzătoare vârstei. În această situaţie, se recomandă administrarea intravenoasă a voriconazolului.

Reacţii adverse dermatologice grave (inclusiv CCS)

Frecvenţa reacţiilor de fototoxicitate este mai mare la copii şi adolescenţi. Deoarece a fost raportată evoluţia către CCS, la aceste grupe de pacienţi se justifică adoptarea unor măsuri stricte de fotoprotecţie. La copiii la care apar leziuni de îmbătrânire fotoindusă, precum lentigo sau efelide, este recomandată evitarea expunerii la soare şi monitorizarea dermatologică, chiar şi după întreruperea tratamentului.

Profilaxie

În cazul apariţiei reacţiilor adverse aferente tratamentului (hepatotoxicitate, reacţii cutanate severe inclusiv fototoxicitate şi CCS, tulburări vizuale severe sau prelungite şi periostită), trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu voriconazol şi administrarea altor medicamente antifungice.

Fenitoina (substrat al CYP2C9 şi inductor puternic al CYP450)

Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor de fenitoină în cursul tratamentului concomitent cu voriconazol. Trebuie evitată administrarea concomitentă de voriconazol şi fenitoină, cu excepţia situaţiilor în care beneficiile depăşesc riscurile (vezi pct. 4.5).

Efavirenz (inductor al CYP450; inhibitor şi 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 şi 4.5).

Glasdegib (substrat al CYP3A4)

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

Inhibitori de tirozin kinază (substrat al CYP3A4)

Este de aşteptat ca administrarea concomitentă de voriconazol cu inhibitori de tirozon kinază metabolizaţi de CYP3A4 să determine creşterea concentraţiilor plasmatice ale inhibitorului de tirozin kinază şi a riscului de reacţii adverse. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă, se recomandă reducerea dozei de inhibitor de tirozin kinază şi monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.5).

Rifabutina (inductor puternic al CYP450)

Se recomandă monitorizarea atentă a hemoleucogramei, precum şi a reacţiilor adverse la rifabutină (de exemplu uveita), atunci când rifabutina se administrează concomitent cu voriconazolul. Trebuie evitată administrarea concomitentă de voriconazol şi rifabutină, cu excepţia situaţiilor în care beneficiile depăşesc riscurile (vezi pct. 4.5).

Ritonavir (inductor puternic al CYP450, inhibitor şi substrat al CYP3A4)

Administrarea concomitentă de voriconazol şi doze mici de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) trebuie evitată, cu excepţia situaţiei în care analizarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică administrarea de voriconazol (vezi pct. 4.3 şi 4.5).

Everolimus (substrat CYP3A4, substrat al glicoproteinei P)

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

Metadona (substrat al CYP3A4)

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

Opioizi cu durată scurtă de acţiune (substrat CYP3A4)

În cazul administrării în asociere cu voriconazol trebuie luată în considerare reducerea dozei de alfentanil, fentanil şi a altor opioizi cu durată scurtă de acţiune cu structură similară cu alfentanilul şi metabolizaţi de către citocromul CYP3A4 (de exemplu sufentanil) (vezi pct. 4.5). Deoarece timpul de înjumătăţire a alfentanilului este prelungit de 4 ori în cazul administrării în asociere cu voriconazol, şi într-un studiu publicat independent, utilizarea concomitentă de voriconazol şi fentanil a determinat o creştere a valorii medii a ASC0-∞ pentru fentanil, poate fi necesară monitorizarea frecventă a reacţiilor adverse asociate opioizilor(incluzând o perioadă mai lungă de monitorizare a funcţiei respiratorii).

Opioizi cu durată lungă de acţiune (substrat CYP3A4)

Trebuie luată în considerare reducerea dozei de oxicodonă şi a altor opioizi cu durată lungă de acţiune metabolizaţi pe calea izoenzimei CYP3A4 (de exemplu hidrocodonă) în cazul administrării concomitente cu voriconazol. Poate fi necesară monitorizarea frecventă a reacţiilor adverse asociate opioizilor (vezi pct. 4.5).

Fluconazol (inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 şi CYP3A4)

Administrarea concomitentă a voriconazolului pe cale orală şi a fluconazolului pe cale orală a determinat o creştere semnificativă a Cmax şi ASCτ a voriconazolului la subiecţi sănătoşi. Nu s-a stabilit dacă prin reducerea dozei şi/sau a frecvenţei administrării voriconazolului şi fluconazolului se poate elimina acest efect. Monitorizarea reacţiilor adverse asociate voriconazolului este recomandată dacă voriconazolul este administrat după fluconazol (vezi pct. 4.5).

Excipienţi

*Lactoză*

Acest medicament conţine lactoză şi, prin urmare, nu trebuie administrate pacienţilor cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

*Sodiu*

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat. Pacienții care urmează un regim alimentar hiposodat trebuie să fie informați despre faptul că acest medicament practic „nu conţine sodiu”.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Voriconazol este metabolizat de către izoenzimele citocromului P450 CYP2C19, CYP2C9 şi CYP3A4, inhibând activitatea acestora. Inhibitorii sau inductorii acestor enzime pot creşte, respectiv scădea concentraţiile plasmatice ale voriconazolului, existând şi posibilitatea ca voriconazolul să crească concentraţiile plasmatice ale substanţelor metabolizate de către aceste izoenzime ale CYP450, în special pentru substanţele metabolizate de către CYP3A4, deoarece voriconazolul este un inhibitor puternic al CYP3A4, deşi creşterea ASC este dependentă de substrat (vezi tabelul de mai jos).

Cu unele excepţii ce vor fi specificate, interacţiunile medicamentoase au fost studiate pe subiecţi adulţi sănătoşi, 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 şi pentru alte grupe de pacienţi, precum şi pentru alte căi de administrare.

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

Tabel privind interacţiunile

În tabelul de mai jos sunt prezentate interacţiunile dintre voriconazol şi alte medicamente (o dată pe zi, notată„QD”, de două ori pe zi, notată„BID”, de trei ori pe zi,notată „TID” şi nedeterminată, notată„ND”). Direcţia săgeţii pentru fiecare parametru farmacocinetic are la bază valoarea 90% a intervalului de încredere a mediei geometrice, situându-se între (↔), sub (↓) sau peste (↑) intervalul 80-125%. Asteriscul (\*) indică interacţiune reciprocă. ASCτ, ASCt şi ASC0-∞ 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.

Interacţiunile din tabel sunt prezentate în următoarea ordine: contraindicaţii, interacţiuni care necesită ajustarea dozelor şi monitorizare atentă clinică şi/sau biologică şi, în final, interacţiuni nesemnificative din punct de vedere farmacocinetic, dar cu posibile implicaţii clinice în această arie terapeutică.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Medicament *[Mecanismul interacţiunii]*** | **Interacţiune Modificări ale mediei geometrice (%)** | **Recomandări privind administrarea concomitentă** |
| Astemizol, cisapridă, pimozidă, chinidină, terfenadină și ivabradină  *[substraturi CYP3A4]* | Deşi nu au fost realizate studii în acest sens, creşterea concentraţiilor plasmatice ale acestor medicamente poate duce la prelungirea intervalului QTc şi, rareori, la apariţia torsadei vârfurilor | **Contraindicat** (vezi pct. 4.3) |
| Carbamazepină şi medicamente barbiturice cu durată lungă de acţiune (include, dar nu se limitează la: de exemplu fenobarbital, mefobarbital)  *[inductori potenţi ai CYP450]* | Deşi nu au fost realizate studii în acest sens, carbamazepina şi medicamentele barbiturice cu durată lungă de acţiune pot scădea semnificativ concentraţiile plasmatice ale voriconazolului. | **Contraindicat** (vezi pct. 4.3) |
| Efavirenz (inhibitor non-nucleozidic al reverstranscriptazei) *[inductor al CYP450, inhibitor şi substrat al CYP3A4]*  Efavirenz 400 mg QD, administrare concomitentă cu voriconazol 200 mg BID\*  Efavirenz 300 mg QD, administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID\* | Efavirenz Cmax↑ 38% Efavirenz ASCτ↑ 44%  Voriconazol Cmax↓ 61% Voriconazol ASCτ↓ 77%  Comparativ cu efavirenz 600 mg QD,  Efavirenz Cmax↔ Efavirenz ASCτ↑ 17%  Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,  Voriconazol Cmax↑ 23% Voriconazol ASCτ↓ 7% | Administrarea concomitentă de voriconazol în doze standard cu efavirenz în doze de 400 mg QD sau mai mari este **contraindicată** (vezi pct. 4.3).  Voriconazol poate fi administrat concomitent cu efavirenz dacă doza de întreţinere a voriconazolului este crescută la 400 mg BID şi doza de efavirenz este scăzută la 300 mg QD. Când tratamentul cu voriconazol este întrerupt, va fi reinstituit dozajul iniţial al efavirenzului (vezi pct. 4.2 şi 4.4). |
| Alcaloizii din ergot (include, dar nu se limitează la: de exemplu ergotamină şi dihidroergotamină) *[substraturi ale CYP3A4]* | Deşi nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazolul să determine creşterea concentraţiei plasmatice a alcaloizilor din ergot, putând duce la ergotism. | **Contraindicat** (vezi pct. 4.3) |
| Lurasidonă  *[substrat al CYP3A4]* | Deşi nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazol să determine creşterea semnificativă a concentraţiei plasmatice a lurasidonei. | **Contraindicat** (vezi pct. 4.3) |
| Naloxegol  *[substrat al CYP3A4]* | Deşi nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazol să determine creşterea semnificativă a concentraţiei plasmatice a naloxegol. | **Contraindicat** (vezi pct. 4.3) |
| Rifabutină  *[inductor potent al CYP450]*  300 mg QD  300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 350 mg BID)\*  300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)\* | Voriconazol Cmax↓ 69% Voriconazol ASCτ↓ 78%  Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,  Voriconazol Cmax↓4% Voriconazol ASCτ↓ 32%  Rifabutină Cmax↑ 195% Rifabutină ASCτ↑ 331%  Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,  Voriconazol Cmax↑ 104% Voriconazol ASCτ↑ 87% | Administrarea concomitentă de voriconazol şi rifabutină trebuie evitată cu excepţia situaţiilor în care beneficiile depăşesc riscurile.  Doza de întreţinere 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 pacienţii cu greutatea sub 40 kg) (vezi pct. 4.2). În cazul administrării concomitente de rifabutină şi voriconazol, se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei complete şi a reacţiilor adverse la rifabutină (de exemplu uveită). |
| Rifampicină (600 mg QD) *[inductor potent al CYP450]* | Voriconazol Cmax↓ 93% Voriconazol ASCτ↓ 96% | **Contraindicată** (vezi pct. 4.3) |
| Ritonavir (inhibitor de protează)  *[inductor potent al CYP450; inhibitor şi substrat al CYP3A4]*  Doză mare (400 mg BID)  Doză mică (100 mg BID)\* | Ritonavir Cmax şi ASCτ↔ Voriconazol Cmax↓ 66% Voriconazol ASCτ↓ 82%  Ritonavir Cmax↓ 25% Ritonavir ASCτ↓13% Voriconazol Cmax↓ 24% Voriconazol ASCτ↓ 39% | Administrarea concomitentă de voriconazol şi doze mari de ritonavir (minimum 400 mg BID) este **contraindicată** (vezi pct. 4.3).  Administrarea concomitentă de voriconazol şi doze mici de ritonavir (100 mg BID) trebuie evitată, cu excepţia situaţiei în care evaluarea la pacient a raportului beneficiu/risc justifică administrarea de voriconazol. |
| Sunătoare  *[inductor al CYP450; inductor al glicoproteinei P]*  300 mg TID (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg doză unică) | Într-un studiu publicat independent,  voriconazol ASC0-∞↓ 59% | **Contraindicat** (vezi pct. 4.3) |
| Tolvaptan  *[substrat al CYP3A4]* | Deşi nu au fost realizate studii în acest sens, este posibil ca voriconazol să determine creşterea semnificativă a concentraţiei plasmatice a tolvaptanului. | **Contraindicat** (vezi pct. 4.3) |
| Venetoclax  [*substrat CYP3A*] | Deşi nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de aşteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentraţiile plasmatice ale venetoclax. | Administrarea concomitentă de voriconazol este **contraindicată** la inițiere și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax (vezi pct. 4.3). Este necesară reducerea dozei de venetoclax, conform instrucțiunilor din informațiile despre prescrierea venetoclax, în timpul dozării zilnice stabile: se recomandă monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate. |
| Fluconazol (200 mg QD) *[inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 şi CYP3A4]* | Voriconazol Cmax↑ 57% Voriconazol ASCτ↑ 79%  Fluconazol Cmax ND Fluconazol ASCτ ND | Nu s-a stabilit dacă prin reducerea dozei şi/sau a frecvenţei administrării voriconazolului şi fluconazolului se elimină acest efect. Monitorizarea reacţiilor adverse asociate voriconazolului este recomandată dacă voriconazolul este administrat consecutiv fluconazolului. |
| Fenitoină *[substrat al CYP2C9 şi inductor potent al CYP450]*  300 mg QD  300 mg QD (administrare concomitentă cu voriconazol 400 mg BID)\* | Voriconazol Cmax↓ 49% Voriconazol ASCτ↓ 69%  Fenitoină Cmax↑ 67% Fenitoină ASCτ↑ 81%  Comparativ cu voriconazol 200 mg BID,  Voriconazol Cmax↑34% Voriconazol ASCτ↑39% | Administrarea concomitentă de voriconazol şi fenitoină trebuie evitată, cu excepţia situaţiilor în care beneficiile depăşesc riscurile. Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor plasmatice de fenitoină.  Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazolul atunci când doza de întreţinere 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 pacienţii cu greutatea sub 40 kg) (vezi pct. 4.2). |
| Letermovir  [*inductor al CYP2C9 şi CYP2C19*] | Voriconazol Cmax ↓ 39%  Voriconazol ASC0-12 ↓ 44%  Voriconazol C12 ↓ 51% | Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă de voriconazol cu letermovir, monitorizaţi pierderea eficacităţii voriconazolului. |
| Glasdegib *[substrat al CYP3A4]* | Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este de aşteptat ca voriconazol să mărească concentraţiile plasmatice ale glasdegib și să crească riscul de prelungire a intervalului QTc. | Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG (vezi pct. 4.4). |
| Inhibitori de tirozin kinază (include, dar nu se limitează la: de exemplu, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [*substraturi ale CYP3A4*] | Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este de aşteptat ca voriconazol să mărească concentraţiile plasmatice ale inhibitorilor de tirozin kinază metabolizați de CYP3A4. | Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă, se recomandă reducerea dozei de inhibitori de tirozin kinază şi monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4). |
| Anticoagulante  Warfarina (30 mg doză unică, administrată concomitent cu 300 mg BID voriconazol)  *[substrat al CYP2C9]*  Alte anticoagulante cumarinice orale (include, dar nu se limitează la: de exemplu fenprocumonă, acenocoumarol)  *[substraturi ale CYP2C9 şi CYP3A4]* | Creşterea maximă a timpului de protrombină a fost de aproximativ 2 ori.  Deşi nu au fost realizate studii în acest sens, voriconazolul poate duce la creşterea concentraţiei plasmatice a cumarinicelor şi, prin urmare, poate determina creşterea timpului de protrombină. | La pacienţii trataţi cu cumarinice concomitent cu voriconazol, timpul de protrombină trebuie monitorizat atent iar dozele de anticoagulante trebuie ajustate corespunzător. |
| Ivacaftor  [*substrat CYP3A4*] | Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, este de aşteptat ca voriconazolul să mărească semnificativ concentraţiile plasmatice ale ivacaftor, cu risc de reacţii adverse crescute. | Se recomandă reducerea dozei de ivacaftor. |
| Benzodiazepine  *[substraturi ale CYP3A4]*  Midazolam (0,05 mg/kg i.v. doză unică)  Midazolam (7,5 mg oral, doză unică)  Alte benzodiazepine (include, dar nu se limitează la: de exemplu triazolam, alprazolam) | Într-un studiu independent, publicat,  ASC0-∞ a midazolam ↑ de 3,7 ori  Într-un studiu independent, publicat,  Cmax a midazolam ↑ de 3,8 ori  ASC0-∞ a midazolam ↑ de 10,3 ori  Deşi nu au fost realizate studii clinice în acest sens, este de aşteptat ca voriconazolul să determine creşterea concentraţiilor plasmatice ale altor benzodiazepine metabolizate de CYP3A4 şi prelungirea efectului sedativ. | Trebuie luată în considerare scăderea dozelor de benzodiazepine. |
| Imunodeprimante  *[substraturi ale CYP3A4]*  Sirolimus (2 mg doză unică)  Everolimus  *[de asemenea substrat al glicoproteinei P]*  Ciclosporină (la pacienţii cu transplant renal, în fază stabilă, aflaţi în tratament de lungă durată cu ciclosporină)  Tacrolimus (0,1 mg/kg doză unică) | Într-un studiu publicat independent, Sirolimus Cmax↑ 6,6 ori Sirolimus ASC0-∞↑ 11 ori  Deşi nu au fost realizate studii în acest sens, este de aşteptat ca voriconazol să mărească semnificativ concentraţiile plasmatice ale everolimus.  Ciclosporină Cmax↑ 13% Ciclosporină ASCτ↑ 70%  Tacrolimus Cmax↑ 117% Tacrolimus ASCt↑ 221% | Administrarea concomitentă de voriconazol şi sirolimus este **contraindicată** (vezi pct. 4.3).  Administrarea concomitentă de voriconazol şi everolimus nu este recomandată deoarece este de aşteptat ca voriconazol să mărească semnificativ concentraţiile plasmatice ale everolimus (vezi pct. 4.4).  La iniţierea tratamentului cu voriconazol la pacienţi aflaţi deja în tratament cu ciclosporină, se recomandă ca dozele de ciclosporină să fie reduse la jumătate, iar concentraţiile plasmatice de ciclosporină să fie atent monitorizate. Creşterea concentraţiilor plasmatice de ciclosporină a fost asociată cu nefrotoxicitate. Când se întrerupe tratamentul cu voriconazol, concentraţiile plasmatice de ciclosporină trebuie atent monitorizate şi, dacă este necesar, dozele trebuie crescute.  La iniţierea tratamentului cu voriconazol la pacienţii deja aflaţi în tratament cu tacrolimus, se recomandă reducerea dozei de tacrolimus la o treime din doza iniţială, precum şi monitorizarea atentă a concentraţiilor plasmatice de tacrolimus. Creşterea concentraţiilor plasmatice de tacrolimus a fost asociată cu nefrotoxicitate. Când se întrerupe tratamentul cu voriconazol, concentraţiile plasmatice de tacrolimus trebuie atent monitorizate şi, dacă este necesar, dozele trebuie crescute. |
| Opioizi cu durată lungă de acţiune  *[substraturi ale CYP3A4]*  Oxicodonă (10 mg doză unică) | Într-un studiu publicat independent,  Oxicodonă Cmax↑ 1,7 ori Oxicodonă ASC0-∞↑ 3,6 ori | Poate fi necesară reducerea dozei de oxicodonă şi a altor opioizi cu durată lungă de acţiune metabolizaţi pe calea CYP3A4 (de exemplu hidrocodonă). Se recomandă monitorizarea frecventă a reacţiilor adverse asociate opioizilor. |
| Metadonă (32-100 mg QD)  *[substrat al CYP3A4]* | R-metadonă (metabolitul farmacologic activ) Cmax↑ 31% R-metadonă (metabolitul farmacologic activ) ASCτ↑ 47% S-metadonă Cmax↑ 65% S-metadonă ASCτ↑ 103% | Se recomandă monitorizarea frecventă pentru reacţii adverse şi toxicitate, inclusiv pentru prelungirea intervalului QTc, asociate metadonei. Reducerea dozei de metadonă poate fi necesară. |
| Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) *[substraturi ale CYP2C9]*  Ibuprofen (400 mg doză unică)  Diclofenac (50 mg doză unică) | S-Ibuprofen Cmax↑ 20% S-Ibuprofen ASC0-∞↑ 100%  Diclofenac Cmax↑ 114% Diclofenac ASC0-∞↑ 78% | Este recomandată monitorizarea frecventă a evenimentelor adverse şi a toxicităţii legate de AINS. Ajustarea dozelor de AINS poate fi necesară. |
| Omeprazol (40 mg QD)\* *[inhibitor al CYP2C19; substrat al CYP2C19 şi CYP3A4]* | Omeprazol Cmax↑ 116% Omeprazol ASCτ↑ 280%  Voriconazol Cmax↑ 15% Voriconazol ASCτ↑ 41%  Metabolizarea altor inhibitori ai pompei de protoni, care sunt şi subtraturi ale CYP2C19, poate fi, de asemenea, inhibată de voriconazol. | Nu se recomandă ajustarea dozelor de voriconazol.  La iniţierea tratamentului cu voriconazol la pacienţii aflaţi deja în tratament cu omeprazol în doze de 40 mg sau mai mari, se recomandă reducerea la jumătate a dozelor de omeprazol. |
| Contraceptive orale\*  *[substrat al CYP3A4;inhibitor al CYP2C19]*  Noretisteronă/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD) | Etinilestradiol Cmax↑ 36% Etinilestradiol ASCτ↑ 61%  Noretisteronă Cmax↑ 15% Noretisteronă ASCτ↑ 53%  Voriconazol Cmax↑ 14% Voriconazol ASCτ↑ 46% | Suplimentar monitorizării reacţiilor adverse legate de voriconazol, este recomandată şi monitorizarea reacţiilor adverse legate de contraceptivele orale. |
| Opioizi cu durată scurtă de acţiune  *[substraturi ale CYP3A4]*  Alfentanil (20 μg/kg doză unică, administrat concomitent cu naloxona)  Fentanil (5 μg/kg doză unică) | Într-un studiu publicat independent,  alfentanil ASC0-∞↑ 6 ori  Într-un studiu publicat independent,  fentanil ASC0-∞↑ 1,34 ori | Trebuie luată în considerare reducerea dozei de alfentanil, fentanil şi a altor opioizi cu durată scurtă de acţiune cu structură similară cu alfentanilul şi metabolizaţi de către citocromul CYP3A4 (de exemplu sufentanil).  Se recomandă monitorizarea suplimentară şi frecventă a pacienţilor pentru deprimarea respiratorie şi alte reacţii adverse asociate opioizilor. |
| Statine (de exemplu lovastatină) *[substraturi ale CYP3A4]* | Deşi nu au fost realizate studii în acest sens, este de aşteptat ca voriconazolul să determine creşterea concentraţiei plasmatice a statinelor metabolizate de CYP3A4 şi să provoace rabdomioliză. | Dacă administrarea concomitentă de voriconazol cu statine metabolizate de CYP3A4 nu poate fi evitată, se recomandă ajustarea dozelor de statine. |
| Sulfonilureice (include, dar nu se limitează la: de exemplu tolbutamidă, glipizidă, gliburidă)  *[substraturi ale CYP2C9]* | Deşi nu au fost realizate studii în acest sens, este de aşteptat ca voriconazolul să determine creşterea concentraţiei plasmatice a sulfonilureicelor şi să provoace hipoglicemie. | Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Se recomandă ajustarea dozelor de sulfonilureice. |
| Alcaloizi din vinca (include, dar nu se limitează la: de exemplu vincristină şi vinblastină) *[substraturi ale CYP3A4]* | Deşi nu au fost realizate studii în acest sens, este de aşteptat ca voriconazolul să determine creşterea concentraţiilor plasmatice ale alcaloizilor din vinca şi apariţia de neurotoxicitate. | Se recomandă ajustarea dozelor de alcaloizi din vinca. |
| Alţi inhibitori ai proteazei HIV (include, dar nu se limitează la: de exemplu saquinavir, amprenavir şi nelfinavir)\* *[Substraturi şi inhibitori ai CYP3A4]* | Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile *in vitro* sugerează că voriconazolul poate inhiba metabolizarea inhibitorilor proteazei HIV şi că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată de inhibitorii proteazei HIV. | Se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor pentru a preveni orice fenomene de toxicitate medicamentoasă şi/sau pierderea eficacităţii şi ajustarea dozelor. |
| Alţi inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT) (include, dar nu se limitează la: de exemplu delavirdină, nevirapină)\* *[substraturi ale CYP3A4, inhibitori sau inductori ai CYP450]* | Nu au fost realizate studii clinice în acest sens. Studiile *in vitro* demonstrează că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată de INNRT şi că voriconazolul poate inhiba metabolizarea INNRT.  Rezultatele privind efectul efavirenz asupra voriconazol indică faptul că metabolizarea voriconazolului poate fi stimulată de INNRT. | Se recomandă monitorizarea atentă a apariţiei oricăror fenomene de toxicitate medicamentoasă şi/sau lipsă a eficacităţii şi ajustarea dozelor. |
| Tretinoină  [*substrat al CYP3A4*] | Cu toate că nu au fost realizate studii în acest sens, voriconazol poate duce la creşterea concentraţiilor plasmatice ale tretinoinei şi la creşterea riscului de reacţii adverse (pseudotumor cerebri, hipercalcemie). | Se recomandă ajustarea dozei de tretinoină în timpul tratamentului cu voriconazol şi după întreruperea acestuia. |
| Cimetidină (400 mg BID) *[inhibitor nespecific al CYP450, care creşte pH-ul gastric]* | Voriconazol Cmax↑ 18% Voriconazol ASCτ↑ 23% | Nu este necesară ajustarea dozelor. |
| Digoxină (0,25 mg QD) *[substrat pentru glicoproteina P]* | Digoxină Cmax↔ Digoxină ASCτ↔ | Nu este necesară ajustarea dozelor. |
| Indinavir (800 mg TID) *[inhibitor şi substrat al CYP3A4]* | Indinavir Cmax↔ Indinavir ASCτ↔  Voriconazol Cmax↔ Voriconazol ASCτ↔ | Nu este necesară ajustarea dozelor. |
| Antibiotice macrolide  Eritromicină (1 g BID) *[inhibitor al CYP3A4]*  Azitromicină (500 mg QD) | Voriconazol Cmax şi ASCτ↔  Voriconazol Cmax şi ASCτ↔  Nu se cunoaşte efectul voriconazolului asupra eritromicinei sau azitromicinei. | Nu este necesară ajustarea dozelor. |
| Acid micofenolic (1 g doză unică)  *[substrat al UDP-glucuronil transferazei]* | Acid micofenolic Cmax↔ Acid micofenolic ASCt↔ | Nu este necesară ajustarea dozelor. |
| Corticosteroizi  Prednisolon (60 mg doză unică)  *[substrat al CYP3A4]* | Prednisolon Cmax↑ 11%  Prednisolon ASC0-∞↑ 34% | Nu este necesară ajustarea dozelor.  Pacienţii care se află în tratament de lungă durată cu voriconazol şi corticosteroizi (inclusiv corticosteroizi inhalatori, de exemplu budesonid şi corticosteroizi intranazali) trebuie să fie monitorizaţi atent pentru disfuncţie corticosuprarenaliană atât în timpul tratamentului, cât şi atunci când voriconazolul este întrerupt (vezi pct. 4.4). |
| Ranitidină (150 mg BID) *[creşte pH-ul gastric]* | Voriconazol Cmax şi ASCτ↔ | Nu este necesară ajustarea dozelor. |
| *Flucloxacilină [inductor al CYP450]* | S-a raportat scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de voriconazol. | Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă de voriconazol cu flucloxacilină, monitorizați pierderea potențială a eficacității voriconazolului (de exemplu, prin monitorizarea terapeutică a medicamentului); poate fi necesară mărirea dozei de voriconazol. |

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcină

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

Studiile la animale de laborator au demonstrat fenomene de toxicitate asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaşte riscul potenţial pentru om.

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

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie întotdeauna să utilizeze mijloace eficace de contracepţie în timpul tratamentului.

Alăptare

Excreţia voriconazolului în laptele matern nu a fost studiată. La iniţierea tratamentului cu Voriconazole Accord, alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

În studiul efectuat la animale nu s-a demonstrat modificarea fertilităţii la şobolani masculi şi femele (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Voriconazole Accord are o influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Poate determina tulburări tranzitorii şi reversibile ale vederii, incluzând vedere înceţoşată, creşterea sau diminuarea percepţiei vizuale şi/sau fotofobie. În cazul apariţiei acestor manifestări, pacienţii trebuie să evite activităţile care implică un risc potenţial, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Profilul de siguranţă al voriconazolului la adulți rezultă dintr-o bază de date de siguranţă ce cuprinde peste 2000 de subiecţi (incluzând 1603 pacienţi adulţi înrolaţi în studii terapeutice) şi încă 270 de adulți în studii de profilaxie. Aceştia reprezintă o populaţie heterogenă de pacienţi cu afecţiuni hematologice maligne, infecţii cu HIV asociate cu candidoze esofagiene şi infecţii fungice refractare, pacienţi non-neutropenici cu candidemie sau aspergiloză şi voluntari sănătoşi.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost tulburări vizuale, febră, erupţii cutanate tranzitorii, vărsături, greaţă, diaree, cefalee, edeme periferice, modificarea analizelor de laborator pentru funcţia hepatică, insuficienţă respiratorie şi dureri abdominale.

Intensitatea reacţiilor adverse a fost, în general, uşoară până la moderată. Nu au fost înregistrate diferenţe semnificative clinic în funcţie de vârstă, rasă sau sex.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

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

Categoriile de frecvenţă sunt exprimate astfel: Foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Reacţii adverse raportate la pacienţii trataţi cu voriconazol:

| **Aparate, sisteme și organe** | **Foarte frecvente ≥ 1/10** | **Frecvente ≥ 1/100**  **și < 1/10** | **Mai puţin frecvente ≥ 1/1,000 și <**  **1/100** | **Rare**  **≥ 1/10,000 și <**  **1/1,000** | **Cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări |  | sinuzită | colită pseudomembranoasă |  |  |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi) |  | carcinom cu celule scuamoase (inclusiv CSS cutanat in situ sau boala Bowen)\*,\*\* |  |  |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice |  | agranulocitoză1, pancitopenie, trombocitopenie2, leucopenie, anemie | supresie medulară, limfadenopatie, eozinofilie | coagulare intravasculară diseminată |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |  | hipersensibilitate | reacţii anafilactoide |  |
| Tulburări endocrine |  |  | insuficienţă corticosuprarenaliană, hipotiroidie | hipertiroidie |  |
| Tulburări metabolice şi nutriţionale | edem periferic | hipoglicemie, hipokaliemie, hiponatremie |  |  |  |
| Tulburări psihice |  | depresie, halucinaţii, anxietate, insomnie, agitaţie, confuzie |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului nervos | cefalee | convulsii, sincopă, tremor, hipertonie3, parestezie, somnolență, amețeli | edem cerebral, encefalopatie4, tulburări extrapiramidale5, neuropatie periferică, ataxie, hipoestezie, disgeuzie | encefalopatie hepatică, sindrom Guillain-Barre, nistagmus |  |
| Tulburări oculare | afectarea vederii6 | hemoragie retiniană | tulburări ale nervului optic7, edem papilar8, crize oculogire, diplopie, sclerită, blefarită | atrofie optică, opacifiere corneană |  |
| Tulburări acustice şi vestibulare |  |  | hipoacuzie, vertij, tinitus |  |  |
| Tulburări cardiace |  | aritmie supraventriculară, tahicardie, bradicardie | fibrilaţie ventriculară, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, tahicardie supraventriculară | torsada vârfurilor, bloc atrioventricular complet, bloc de ramură, ritm nodal |  |
| Tulburări vasculare |  | hipotensiune arterială, flebită | tromboflebită, limfangită |  |  |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | detresă respiratorie9 | 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 | anormalităţi ale valorilor testelor funcţionale hepatice | icter, icter colestatic, hepatită 10 | insuficienţă hepatică, hepatomegalie, colecistită, colelitiază |  |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | erupţie cutanată tranzitorie | dermatită exfoliativă, erupţii maculo-papulare, prurit, alopecie, eritem, fototoxicitate\*\* | sindrom Stevens-Johnson8, purpură, urticarie, dermatită alergică, erupţii maculo-papulare, eczemă | necroliză epidermică toxică8, angioedem, keratoză actinică\*, pseudoporfirie, eritem polimorf, psoriasis, erupţie medicamentoasă, reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)8 | lupus eritematos cutanat\*  efelide\*, lentigo\* |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv |  | dureri de spate | artrită, periostită\*,\*\* |  |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare |  | insuficienţă renală acută, hematurie | necroză tubulară renală, proteinurie, nefrită |  |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | febră | dureri toracice, edem facial 11, astenie, frisoane | reacţie la nivelul locului de administrare e, sindrom pseudogripal |  |  |
| Investigaţii diagnostice |  | hipercreatininemie | hiperuremie, hipercolesterolemie |  |  |

\*RA identificate după punerea pe piaţă

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

1 Include neutropenie febrilă şi neutropenie.

2 Include purpură trombocitopenică imună.

3 Include rigiditate nucală şi tetanie.

4 Include encefalopatie hipoxic-ischemică şi encefalopatie metabolică.

5 Include acatizie şi parkinsonism.

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

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

8 Vezi pct. 4.4.

9 Include dispnee şi dispnee la efort.

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

11 Include edem periorbital, edem labial şi edem bucal.

Descrierea reacţiilor adverse selecţionate

*Tulburări vizuale*

În cadrul studiilor clinice, tulburările vizuale (incluzând vedere înceţoşată, fotofobie, cloropsie, cromatopsie, daltonism, cianopsie, tulburare oculară, vedere cu halouri, hemeralopie nocturnă, oscilopsie, fotopsie, scotom scintilant, reducerea acuităţii vizuale, strălucire vizuală, defect de câmp vizual, corpuri flotante în vitros şi xantopsie) legate de tratamentul cu voriconazol au fost foarte frecvente. Aceste tulburări vizuale au fost tranzitorii şi 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 uşoare, rareori au impus întreruperea tratamentului şi nu au fost asociate cu sechele persistente. Tulburările vizuale pot fi asociate cu concentraţii plasmatice şi/sau doze mari.

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

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

*Reacţii dermatologice*

Reacţiile dermatologice la pacienţii trataţi cu voriconazol în cadrul studiilor clinice au fost foarte frecvente, dar pacienţii respectivi aveau afecţiuni subiacente grave şi li s-au administrat concomitent multe medicamente. Majoritatea erupţiilor cutanate au fost de intensitate uşoară sau moderată. În cursul tratamentului cu voriconazol, pacienţii au dezvoltat reacţii 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) şi eritem polimorf (rar) (vezi pct. 4.4).

În cazul apariţiei erupţiei cutanate tranzitorii, pacienţii trebuie atent monitorizaţi, iar dacă leziunile evoluează, tratamentul cu Voriconazole Accord trebuie întrerupt. În special în cursul tratamentului de lungă durată au fost raportate reacţii de fotosensibilitate, cum sunt efelidele, lentigo şi keratoza actinică (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de carcinom cu celule scuamoase al pielii (inclusiv CSS cutanat in situ sau boala Bowen) la pacienţii trataţi cu Voriconazole Accord timp îndelungat; mecanismul nu a fost stabilit (vezi pct. 4.4).

*Teste funcţionale hepatice*

Incidenţa generală a creşterilor transaminazelor >3 x LSN (fără a cuprinde în mod necesar un eveniment advers) în cadrul programului terapeutic cu voriconazol a fost de 18% (319/1768) din adulţii şi de 25,8% (73/283) din subiecţii copii şi adolescenţi cărora li s-a administrat voriconazol pentru utilizarea combinată, în scop terapeutic şi de profilaxie. Afectarea testelor funcţionale hepatice poate fi asociată concentraţiilor plasmatice crescute şi/sau dozelor mari.

Majoritatea testelor funcţionale 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 pacienţi cu alte afecţiuni subiacente grave. Acestea includ cazuri de icter şi hepatită şi insuficienţă hepatică care au dus la deces (vezi pct. 4.4).

*Profilaxie*

Într-un studiu deschis, comparativ, multicentric, care a comparat tratamentele cu voriconazol şi itraconazol ca profilaxie primară la pacienţii adulţi şi adolescenţi cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice fără IFI anterior dovedite sau probabile, la 39,3% dintre subiecţi a fost raportată întreruperea definitivă a administrării voriconazolului din cauza reacţiilor adverse, comparativ cu 39,6% dintre subiecţii din grupul de tratament cu itraconazol. Reacţiile adverse hepatice cauzate de tratament au determinat întreruperea definitivă a administrării medicamentelor de studiu în cazul a 50 (21,4%) dintre subiecţii trataţi cu voriconazol şi în cazul a 18 (7,1%) dintre subiecţii trataţi cu itraconazol.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa voriconazolului a fost investigată la 288 copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi < 12 ani (169) şi între 12 şi < 18 ani (119), cărora li s-a administrat voriconazol în scop profilactic (183) şi terapeutic (105) în cadrul studiilor clinice. Siguranţa voriconazolului a fost, de asemenea, investigată suplimentar, la 158 pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi <12 ani, în cadrul unor programe de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*compassionate use programmes)*. În ansamblu, profilul de siguranţă a voriconazolului la copii şi adolescenţi a fost similar celui observat la adulţi. Cu toate acestea, în cadrul studiilor clinice s-a observat o tendinţă spre o incidenţă mai mare a creşterilor concentraţiilor enzimelor hepatice raportate ca evenimente adverse la copii şi adolescenţi comparativ cu adulţii (14,2% cazuri de creştere a transaminazelor la copii şi adolescenţi comparativ cu 5,3% la adulţi). Datele obţinute după punerea pe piaţă sugerează că poate fi o apariţie mai frecventă a reacţiilor cutanate (în special eritem) la copii comparativ cu adulţii. La 22 de pacienţi cu vârsta sub 2 ani şi 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 reacţii adverse (pentru care asocierea cu voriconazolul nu poate fi exclusă): reacţii de fotosensibilitate (1), aritmie (1), pancreatită (1), hiperbilirubinemie (1), creşterea concentraţiei de enzime hepatice (1), erupţii tranzitorii(1) şi edem papilar (1).În perioada de supraveghere după punerea pe piaţă au fost raportate cazuri de pancreatită la copii.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**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 reacţie adversă de fotofobie cu durata de 10 minute.

Nu se cunoaşte 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. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antimicotice de uz sistemic – derivaţi de triazol și tetrazol, codul ATC: J02AC03.

Mecanism de acţiune

Voriconazol este un medicament antifungic cu structură triazolică. Modul său principal de acţiune este reprezentat de inhibarea 14-demetilării alfa-lanosterolului mediată de citocromul P450 din fungi, o etapă esenţială în biosinteza ergosterolului fungic. Acumularea de14 alfa-metil-steroli se corelează cu pierderea ulterioară de ergosterol în membrana celulei fungice şi 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 enzimatice ale citocromului P450 de la mamifere.

Relaţie farmacocinetică/farmacodinamică

În cadrul a 10 studii terapeutice, media concentraţiilor plasmatice medii şi maxime la subiecţi 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 concentraţia plasmatică medie, maximă sau minimă şi eficacitatea voriconazolului şi această relaţie nu a fost cercetată în studiile de profilaxie.

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

#### Eficacitate şi siguranţă clinică

*In vitro*, voriconazolul exercită activitate antifungică cu spectru larg, cu potenţă antifungică asupra speciilor *Candida* (inclusiv asupra *C. krusei* rezistentă la fluconazol şi asupra tulpinilor rezistente de *C. glabrata* şi *C. albicans*) şi activitate fungicidă asupra tuturor speciilor testate de *Aspergillus*. Suplimentar voriconazolul prezintă activitate fungicidă *in vitro* asupra agenţilor patogenifungici emergenţi, precum *Scedosporium* sau *Fusarium* care au sensibilitate scăzută la agenţii antifungici cunoscuţi.

Eficacitatea clinică (definită ca răspuns parţial 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* şi un număr limitat de *C. dubliniensis, C. inconspicua* şi *C. guilliermondii, Scedospium* spp.*,* incluzând *S. apiospermum, S. prolificans* şi *Fusarium* spp*.*

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

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

Faţă de următorii agenţi patogeni a fost demonstrată o activitate *in vitro*, dar cu semnificaţie clinică necunoscută: *Curvularia* spp. şi *Sporothrix* spp.

Valori prag

Înaintea iniţierii tratamentului trebuie efectuate culturi fungice şi alte analize de laborator relevante (serologice, histopatologice) pentru izolarea şi identificarea microorganismelor implicate. Tratamentul trebuie iniţiat înaintea obţinerii rezultatelor culturilor sau ale altor analize de laborator; cu toate acestea, imediat ce aceste rezultate devin disponibile, tratamentul antiinfecţios trebuie adaptat corespunzător.

Speciile care determină cel mai frecvent infecţii la om includ *C. albicans, C. parapsilosis, C. glabrata* şi *C. krusei*, toate manifestând concentraţii 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 proporţional mai mari decât pentru izolatele sensibile la fluconazol. Din această cauză, trebuie făcute toate eforturile pentru identificarea *Candida* la nivel de specie. Dacă testarea susceptibilităţii antifungice este disponibilă, rezultatele CMI pot fi interpretate utilizând criteriul valorii prag a CMI, stabilit de către Comitetul European privind Testarea Sensibilităţii Antimicrobiene (EUCAST).

Valori critice pentru testarea sensibilității

Criteriile de interpretare pentru testarea sensibilității CMI (concentrație inhibitoare minimă) au fost stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST) pentru Voriconazole Accord și sunt enumerate aici: <<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>>

#### Experienţa clinică

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

Infecţiile cu *Aspergillus* – eficacitatea faţă de aspergiloză la pacienţii cu prognostic nefavorabil

*In vitro,* voriconazolul are acţiune fungicidă faţă de *Aspergillus* spp. Eficacitatea şi rata de supravieţuire în cazul voriconazolului faţă de cele ale amfotericinei B convenţionale, utilizate în tratamentul primar al aspergilozei acute invazive, au fost demonstrate într-un studiu deschis, randomizat, multicentric, cu 277 pacienţi imunocompromişi trataţi 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 întreţinere de 4 mg/kg administrată la fiecare 12 ore timp de cel puţin 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 şi 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 şi 232 de zile).

Un răspuns global satisfăcător (rezoluţie completă sau parţială a tuturor semnelor şi simptomelor, anomaliilor radiografice/bronhoscopice prezente iniţial) a fost observat la 53% din pacienţii trataţi cu voriconazol, faţă de 31% dintre pacienţii trataţi cu o medicaţie de comparaţie. Rata de supravieţuire de 84 zile în cazul voriconazolului a fost semnificativ statistic mai mare în cazul voriconazolului, faţă de comparator, iar în cazul timpului până la deces şi timpului până la întreruperea tratamentului ca urmare a toxicităţii medicamentoase s-a înregistrat un beneficiu clinic şi statistic semnificativ în cazul voriconazolului.

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

Studiile au inclus aspergiloza cerebrală, sinusală, pulmonară şi diseminată la pacienţi cu transplant

medular şi de organe solide, afecţiuni hematologice maligne, cancer şi SIDA.

Candidemia la pacienţi 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 incluşi 370 pacienţi non-neutropenici (cu vârsta peste 12 ani) şi candidemie confirmată, dintre care 248 trataţi cu voriconazol. Nouă subiecţi din grupul tratat cu voriconazol şi 5 din grupul tratat cu amfotericină B urmată de fluconazol au avut şi infecţii fungice confirmate la nivelul ţesuturilor profunde. Pacienţii cu insuficienţă renală au fost excluşi 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 rezoluţia/ameliorarea tuturor semnelor şi simptomelor clinice de infecţie, cu eradicarea candidemiei şi a infecţiei cu *Candida* din ţesuturile profunde, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului. Cazurile neevaluate la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului au fost considerate eşecuri terapeutice. În această analiză, succesul terapeutic a fost observat la 41% din pacienţii ambelor grupuri.

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

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

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

Infecţii grave refractare cu *Candida*

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

Infecţii cu *Scedosporium* şi *Fusarium*

Voriconazolul este eficace faţă următorii fungi patogeni rari:

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

*Fusarium* spp.: 7 din 17 pacienţi (3 răspunsuri complete, 4 răspunsuri parţiale) au fost trataţi cu succes cu voriconazol. Din aceşti 7 pacienţi, 3 au prezentat infecţii oftalmice, 1 infecţie sinusală şi 3 infecţii diseminate. Alţi 4 pacienţi cu fusarioză au avut infecţii produse de mai multe microorganisme; 2 dintre aceştia au fost trataţi cu succes.

Majoritatea pacienţilor trataţi cu voriconazol pentru infecţiile rare menţionate mai sus au prezentat intoleranţă sau au avut infecţii refractare la terapia antifungică anterioară.

Profilaxia primară a infecţiilor fungice invazive – Eficacitate la pacienţii 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 pacienţii adulţi şi adolescenţi 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) şi supravieţuirea fără IFI dovedite sau probabile timp de 180 de zile după TCSH. Grupul cu intenţie de tratament modificată (IDTM) a inclus 465 pacienţi cu TCSH alogenic, 45% dintre pacienţi având LMA. Dintre toţi pacienţii, la 58% le-au fost administrate regimuri de condiţionare mieloablative. Profilaxia cu medicamentul de studiu a fost iniţiată imediat după TCSH: 224 pacienţi au utilizat voriconazol şi 241 pacienţi au utilizat itraconazol. Durata medie a profilaxiei cu medicamentul de studiu a fost de 96 de zile pentru voriconazol şi de 68 de zile pentru itraconazol în grupul IDTM.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Criteriile de evaluare finale ale studiului** | **Voriconazol N=224** | **Itraconazol N=241** | **Diferenţe în procente şi intervalul de încredere (IÎ) 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 puţin 100 de zile de tratament profilactic cu medicamentul de studiu | 120 (53,6%) | 94 (39,0%) | 14,6% (5,6%, 23,5%) | 0,0015 |
| Supravieţuire 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

\*\* Diferenţa în procente, IÎ 95% şi valoarea p obţinute după ajustare pentru randomizare

În tabelul de mai jos sunt prezentate frecvenţa IFI recurente până în ziua 180 şi criteriul de evaluare final principal al acestui studiu, reprezentat de succesul tratamentului în ziua 180, în cazul pacienţilor cu LMA, respectiv regimuri de condiţionare mieloablative:

**LMA**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Criteriile de evaluare finale ale studiului** | **Voriconazol**  **(N=98)** | **Itraconazol**  **(N=109)** | **Diferenţe în procente şi intervalul de încredere (IÎ) 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

\*\*\*Diferenţa în procente, IÎ 95% obţinut după ajustarea pentru randomizare

**Regimuri de condiţionare mieloablative**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Criteriile finale ale studiului** | **Voriconazol**  **(N=125)** | **Itraconazol**  **(N=143)** | **Diferenţe în procente şi intervalul de încredere (IÎ) 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

\*\*\* Diferenţa în procente, IÎ 95% obţinut după ajustarea pentru randomizare

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

Voriconazol a fost investigat ca profilaxie secundară într-un studiu deschis, necomparativ, multicentric, efectuat la pacienţii adulţi cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice cu IFI anterior dovedite sau probabile. Criteriul de evaluare final principal al studiului a fost stabilirea frecvenţei de apariţie a IFI dovedite sau probabile în decursul primului an după TCSH. Grupul IDTM a inclus 40 de pacienţi cu IFI anterioare, inclusiv 31 cu aspergiloză, 5 cu candidoză şi 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 pacienţi în decursul primului an după TCSH, dintre care o candidemie, o scedosporioză (ambele recurenţe ale unor IFI anterioare) şi o zigomicoză. Rata de supravieţuire în ziua 180 a fost de 80,0% (32/40) şi la 1 an de 70,0% (28/40).

Durata tratamentului

În cadrul studiilor clinice, 705 pacienţi au fost trataţi cu voriconazol pentru mai mult de 12 săptămâni, la 164 de pacienţi fiind administrat voriconazol timp de peste 6 luni.

Copii şi adolescenţi

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

Studii clinice privind influenţa asupra intervalului QTc

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

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Caracteristici farmacocinetice generale

Farmacocinetica voriconazolului a fost studiată la subiecţi sănătoşi, categorii speciale de pacienți şi la pacienţi. În cursul administrării orale a 200 mg sau 300 mg, de două ori pe zi, timp de 14 zile, la pacienţi cu risc de aspergiloză (în special pacienţi cu afecţiuni limfatice sau hematopoietice maligne), caracteristicile farmacocinetice observate în cazul absorbţiei rapide şi constante, acumulării şi farmacocineticii nelineare au fost concordante în ceea ce priveşte viteza şi amplitudinea cu cele observate la subiecţii sănătoşi.

Farmacocinetica voriconazolului este nelineară datorită saturării metabolizării sale. Creşteri ale expunerii mai mult decât proporţionale au fost observate odată cu creşterea dozei. Se estimează că, în medie, creşterea dozei orale de la 200 mg de două ori pe zi la 300 mg de două ori pe zi duce la creşterea expunerii (ASCτ) de 2,5 ori. Doza de întreţinere de 200 mg administrată pe cale orală (sau 100 mg la pacienţii 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 întreţinere de 300 mg administrată pe cale orală (sau 150 mg la pacienţii 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, concentraţii 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, concentraţiile plasmatice constante ale voriconazolului fiind atinse până în ziua a 6-a la majoritatea subiecţilor.

#### Absorbţie

Voriconazolul este absorbit rapid şi aproape complet în urma administrării orale, concentraţiile plasmatice maxime (Cmax) 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, Cmax şi ASCτ se reduc cu 34%, respectiv cu 24%. Absorbţia voriconazolului nu este influenţată de modificarea pH-ului gastric.

#### Distribuţie

Volumul de distribuţie al voriconazolului în faza de platou este estimat la 4,6 l/kg, sugerând distribuţia largă în ţesuturi. Legarea de proteinele plasmatice este estimată la 58%. Probele de lichid cefalorahidian de la 8 pacienţi dintr-un program de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*compassionate programme*) au arătat concentraţii detectabile de voriconazol la toţi aceşti pacienţi.

#### Metabolizare

Studiile *in vitro* au demonstrat că voriconazolul este metabolizat de izoenzimele CYP2C19, CYP2C9 şi 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 populaţia asiatică sunt metabolizatori lenţi. În cazul rasei caucaziene şi negre această prevalenţă este de 3-5%. Studiile efectuate la persoane sănătoase aparţinând rasei caucaziene şi japoneze au arătat că indivizii metabolizatori lenţi prezintă în medie, o expunere (ASCτ) la voriconazol de 4 ori mai mare decât în cazul homozigoţilor metabolizatori rapizi. Heterozigoţii metabolizatori rapizi au, în general, o expunere (ASCτ) la voriconazol de 2 ori mai mare decât în cazul homozigoţilor metabolizatori rapizi.

Metabolitul principal al voriconazolului este N-oxidul, care reprezintă 72% din metaboliţii plasmatici radiomarcaţi. Acest metabolit are o acţiune antifungică minimă şi nu contribuie la eficacitatea voriconazolului.

Eliminare

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

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

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

#### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi

#### *Sex*

Într-un studiu cu doze orale multiple, Cmax şi ASCτ la femei tinere sănătoase au fost cu 83%, respectiv

cu 113% mai mari decât în cazul bărbaţilor tineri sănătoşi (18-45 ani). În acelaşi studiu, nu au existat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte Cmax şi ASCτ între bărbaţii vârstnici sănătoşi şi femeile vârstnice sănătoase (> 65 ani).

Programul clinic nu prevede nicio ajustare a dozei în funcţie de sex. Profilul de siguranţă şi concentraţiile plasmatice la femei şi bărbaţi au fost similare. Prin urmare, nu se recomandă nicio ajustare a dozei în funcţie de sex.

#### *Vârstnici*

Într-un studiu cu doze orale multiple Cmax şi ASCτ la bărbaţii vârstnici sănătoşi (> 65 ani) au fost cu 61%, respectiv cu 86% mai mari decât la bărbaţii tineri sănătoşi (18-45 ani). Nu au fost observate diferenţe semnificative în ceea ce priveşte Cmax şi ASCτ între femeile vârstnice sănătoase (> 65 ani) şi femeile tinere sănătoase (18-45 ani).

În studiile terapeutice nu a fost operată nicio ajustare a dozelor în funcţie de vârstă. A fost observată o corelaţie între concentraţiile plasmatice şi vârstă. Profilul de siguranţă al voriconazolului la pacienţii tineri şi la cei vârstnici fiind similar, nu este necesară nicio ajustare a dozelor la vârstnici (vezi pct. 4.2).

*Copii şi adolescenţi*

Dozele recomandate la copii şi adolescenţi au fost stabilite pe baza datelor din analiza farmacocineticii populaţionale, la 112 copii imunocompromişi, cu vârsta cuprinsă între 2 şi < 12 ani şi la 26 adolescenţi imunocompromişi, cu vârsta cuprinsă între 12 şi <17 ani. Doze repetate de 3, 4, 6, 7 şi 8 mg/kg administrate intravenos de două ori pe zi, precum şi doze repetate de 4 mg/kg, 6 mg/kg şi 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 şi adolescenţi. 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 şi 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 adolescenţi. A fost observată o variabilitate interindividuală mai mare la copii şi adolescenţi, comparativ cu adulţii.

Din compararea datelor de farmacocinetică la copii şi adolescenţi cu cele de la adulţi a rezultat că expunerea totală (ASCτ)anticipată la copii şi adolescenţi în urma administrării intravenoase a unei doze de încărcare de 9 mg/kg a fost comparabilă cu cea obţinută la adulţi în urma administrării intravenoase a unei doze de încărcare de 6 mg/kg. Expunerile totale anticipate la copii şi adolescenţi în urma administrării intravenoase a dozelor de încărcare de 4 şi 8 mg/kg de două ori pe zi au fost comparabile cu cele obţinute la adulţi în urma administrării intravenoase a 3, respectiv 4 mg/kg de două ori pe zi. Expunerea totală anticipată la copii şi adolescenţi în urma administrării orale a dozei de întreţinere de 9 mg/kg (maximum 350 mg) de două ori pe zi a fost comparabilă cu cea obţinută la adulţi 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 întreţinere la copii faţă de cel de la adulţi, reflectă capacitatea de eliminare mai mare la copii, datorită raportului mai mare dintre masa ficatului şi masa corporală. Cu toate acestea, biodisponibilitatea orală poate fi limitată la copii cu malabsorbţie şi greutate corporală mult mai mică decât cea corespunzătoare vârstei. În acest caz, se recomandă administrarea intravenoasă a voriconazolului.

Expunerile la voriconazol la majoritatea adolescenţilor au fost comparabile cu cele de la adulţi, în cazul administrării aceloraşi doze. Cu toate acestea, au fost observate expuneri mai mici la voriconazol în cazul unor adolescenţi cu vârstă mică, cu greutate corporală mică în comparaţie cu adulţii. Probabil că în cazul acestor subiecţi, metabolizarea voriconazolului este mai apropiată de a copiilor decât de a adulţilor. Din analiza datelor de farmacocinetică reiese că la adolescenţii cu vârsta cuprinsă între 12 şi 14 ani cu greutate corporală mai mică de 50 kg trebuiesc administrate dozele pentru copii (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficienţă renală*

Într-un studiu cu doze orale unice (200 mg) la subiecţi cu funcţie renală normală şi cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei de 41-60 ml/min) până la severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min), farmacocinetica voriconazolului nu a fost influenţată semnificativ de insuficienţa renală. Legarea voriconazolului de proteinele plasmatice a fost similară la pacienţi cu diferite grade de insuficienţă renală (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

După doze orale unice (200 mg), ASC a fost cu 223% mai mare la subiecţii cu ciroză hepatică uşoară până la moderată (Child-Pugh A şi B), faţă de subiecţii cu funcţie hepatică normală. Legarea voriconazolului de proteinele plasmatice nu a fost influenţată de gradul insuficienţei hepatice.

Într-un studiu cu doze orale multiple, ASCτ a fost similară la subiecţii cu ciroză hepatică moderată (Child-Pugh B) trataţi cu doze de întreţinere de 100 mg de două ori pe zi şi la cei cu funcţie hepatică normală trataţi cu doze de 200 mg de două ori pe zi. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind pacienţii cu ciroză hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Studiile de toxicitate cu doze repetate de voriconazol demonstrează că organul ţintă este ficatul. Hepatotoxicitatea se produce la expuneri plasmatice similare celor obţinute la dozele terapeutice la om, la fel ca la alte antifungice. La şobolani, şoareci şi câini, voriconazolul induce şi modificări adrenale minime. Studiile convenţionale de siguranţă farmacologică, genotoxicitate sau potenţial carcinogen nu relevă un risc special pentru om.

În cadrul studiilor privind evaluarea toxicităţii asupra funcţiei de reproducere, voriconazolul a demonstrat teratogenitate la şobolani şi embriotoxicitate la iepuri la expunere sistemică similară celei obţinute la om la doze terapeutice. În studiile de dezvoltare pre- şi postnatală la şobolani la expuneri mai mici decât cele obţinute la om după dozele terapeutice, voriconazolul a prelungit durata gestaţiei şi travaliul şi a indus distocie, cu mortalitate maternă consecutivă şi reducerea ratei de supravieţuire perinatală a produşilor de concepţie. Efectele asupra naşterii 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 fertilităţii la şobolani masculi şi femele la expuneri similare cu cele obţinute la om la doze terapeutice.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon pregelatinizat

Croscarmeloză sodică

Povidonă

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Lactoză monohidrat

Triacetină

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită cerinţe speciale de păstrare.

**6.5 Natura şi conţinutul 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 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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 AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 16 mai 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 februarie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/

**ANEXA II**

1. **FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
2. **CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**
3. **ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**
4. **CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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 menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD),menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă detaliate în PMR‑ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).
* **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**
* Card de avertizare al pacientului privind fototoxicitatea şi CCS de piele:
* Reaminteşte pacienţilor despre riscul de fototoxicitate şi CCS de piele pe durata tratamentului cu voriconazol.
* Reaminteşte pacienţilor când şi cum trebuie să raporteze semnele şi simptomele relevante pentru fototoxicitate şi cancer de piele.
* Reaminteşte pacienţilor ce trebuie făcut pentru a reduce la minimum riscul de apariţie a reacţiilor cutanate şi CCS de piele (prin evitarea expunerii directe la soare, utilizarea metodelor de protecţie solară şi a hainelor protectoare) pe durata tratamentului cu voriconazol şi informarea profesioniştilor din domeniul sănătăţii la apariţia reacţii cutanate anormale relevante.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII 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 SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Fiecare comprimat conţine voriconazol 50 mg.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Conţine lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

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 ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

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

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

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 FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

**16. INFORMAŢII 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 INFORMAŢII 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 DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII 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 SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Fiecare comprimat conţine voriconazol 200 mg.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Conţine lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

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 ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

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

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

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 FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

**16. INFORMAŢII 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 INFORMAŢII 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 DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECTUL

#### Prospect: Informaţii pentru utilizator

**Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate**

**Voriconazole Accord 200 mg comprimate filmate**

Voriconazol

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Voriconazole Accord şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Voriconazole Accord

3. Cum să luaţi Voriconazole Accord

4. Reacţii adverse posibile

1. Cum se păstrează Voriconazole Accord
2. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Voriconazole Accord şi pentru ce se utilizează**

Voriconazole Accord conţine substanţa activă voriconazol. Voriconazole Accord este un medicament antifungic. Acesta acţionează prin distrugerea sau oprirea creşterii fungilor care produc infecţii.

Este utilizat în tratamentul pacienţilor (adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta mai mare de 2 ani) cu:

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

Voriconazole Accord este destinat pacienţilor cu infecţii fungice care se agravează şi care pot ameninţa viaţa.

Prevenirea infecţiilor fungice la pacienţii cu risc crescut cu transplant de măduvă osoasă.

Acest medicament poate fi luat doar sub supravegherea medicului.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Voriconazole Accord**

**Nu luaţi Voriconazole Accord**

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

Este foarte important să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi sau aţi luat orice alt medicament, inclusiv dintre cele care se eliberează fără prescripţie 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)
* Ivabradină (folosită pentru simptomele insuficienței cardiace cronice)
* Rifampicină (folosită pentru tratamentul tuberculozei)
* Efavirenz (folosit pentru tratamentul infecţiei cu HIV) în doze de 400 mg şi peste, o dată pe zi
* Carbamazepină (folosită pentru tratamentul crizelor epileptice)
* Fenobarbital (folosit pentru tratamentul insomniilor severe şi crizelor epileptice)
* Alcaloizi din ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină; folosiţi pentru tratamentul migrenei)
* Sirolimus (folosit la pacienţii cu transplant)
* Ritonavir (folosit pentru tratamentul infecţiilor cu HIV), în doze de minimum 400 mg, de două ori pe zi
* Sunătoare (preparat pe bază de plante medicinale)
* Naloxegol (utilizat pentru tratamentul constipaţiei provocate în mod specific de medicamentele analgezice denumite opioide (de exemplu, morfină, oxicodonă, fentanil, tramadol, codeină))
* Tolvaptan (utilizat pentru tratamentul hiponatremiei (valori scăzute ale sodiului în sânge) sau pentru a încetini slăbirea funcţiei renale la pacienţii cu boală renală polichistică))
* Lurasidonă (utilizată pentru tratamentul depresiei)
* Venetoclax (utilizat pentru tratarea pacienților cu leucemie limfocitară cronică-LLC)

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Voriconazole Accord, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

* aţi avut o reacţie alergică la alte medicamente azolice
* aveți sau aţi avut boli ale ficatului. Dacă aveţi 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 funcţia ficatului prin efectuarea de teste de sânge.
* dacă aveţi cardiomiopatie, bătăi neregulate ale inimii, bătăi rare ale inimii sau dacă la examenul electrocardiogramei (ECG) s-a constatat prezenţa tulburării denumite „sindromul de prelungire a intervalului QTc”.

În timpul tratamentului trebuie să evitaţi orice expunere la soare şi lumina soarelui. Este important să acoperiţi suprafeţele de piele expuse la soare şi să utilizaţi produse cu factor înalt de protecţie solară (FPS), pentru că poate să apară o sensibilitate crescută a pielii la radiaţiile UV solare. Aceasta poate fi accentuată suplimentar de alte medicamente care sensibilizează pielea la lumina soarelui, cum ar fi metotrexatul. De asemenea, aceste precauţii sunt aplicabile şi la copii.

În timpul tratamentului cu Voriconazole Accord:

* spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi apariţia:
* arsurilor solare
* erupţiilor trecătoare severe pe piele sau a băşicilor

○ durerii osoase

Dacă vă apar afecţiuni a nivelul pielii de tipul celor descrise mai sus, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande un dermatolog care, după consultaţie, să decidă că este important pentru dumneavoastră să fiţi evaluat(ă) în mod regulat. Există o mică posibilitate ca în urma utilizării de lungă durată a Voriconazole Accord să apară cancerul de piele**.**

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

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă manifestați semne de „sindrom Cushing”, în care corpul produce prea mult hormon numit cortizol, care poate duce la simptome precum: creştere în greutate, acumulare de grăsime între umeri, faţă rotunjită, închiderea la culoare a pielii pe abdomen, coapse, sâni şi braţe, subţierea pielii, învineţirea cu uşurinţă, valori mari ale zahărului din sânge, creştere excesivă a părului, transpiraţii excesive.

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

**Copii şi adolescenţi**

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

**Voriconazole Accord împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alt medicament, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

Unele medicamente, dacă sunt luate în acelaşi timp cu Voriconazole Accord, pot influenţa acţiunea Voriconazole Accord sau Voriconazole Accord poate influenţa acţiunea acestora.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi următorul medicament, deoarece tratamentul cu Voriconazole Accord în acelaşi timp trebuie evitat pe cât posibil:

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

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi 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 urmaţi deja tratament cu rifabutină, trebuie să vi se monitorizeze numărul globulelor din sânge şi reacţiile adverse la rifabutină.
* Fenitoină (folosită pentru tratamentul epilepsiei). Dacă urmaţi deja tratament cu fenitoină, în timpul tratamentului cu Voriconazole Accord trebuie să vi se monitorizeze concentraţia de fenitoină din sânge, putând fi necesară ajustarea dozei.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi oricare dintre medicamentele următoare, deoarece poate fi necesară ajustarea dozelor sau supravegherea medicală atentă pentru a vedea dacă beneficiile medicamentelor şi/sau Voriconazole Accord se menţin:

* Warfarină şi alte anticoagulante (de exemplu, fenprocumonă, acenocumarol; folosite pentru încetinirea coagulării sângelui)
* Ciclosporină (folosită la pacienţii cu transplant)
* Tacrolimus (folosit la pacienţii cu transplant)
* Sulfoniluree (de exemplu tolbutamidă, glipizidă şi gliburidă) (folosite în tratamentul diabetului zaharat)
* Statine (de exemplu atorvastatină, simvastatină) (folosite pentru scăderea colesterolului)
* Benzodiazepine (de exemplu midazolam, triazolam) (folosite pentru tratamentul insomniei severe sau stresului)
* Omeprazol (folosit pentru tratamentul ulcerului)
* Contraceptive orale (daca luaţi Voriconazole Accord în acelaşi timp cu contraceptive orale, puteţi avea reacţii adverse cum sunt greaţa şi tulburările menstruale)
* Alcaloizi din vinca (de exemplu vincristină şi vinblastină) (folosiţi pentru tratamentul cancerului)
* Inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (folosiţi pentru tratamentul cancerului)
* Tretinoină (folosită pentru tratamentul leucemiei)
* Indinavir sau alţi inhibitori ai proteazei HIV (folosiţi pentru tratamentul infecţiilor cu HIV)
* Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (de exemplu efavirenz, delavirdină, nevirapină) (folosiţi pentru tratamentul infecţiilor cu HIV) (anumite doze de efavirenz NU pot fi luate în acelaşi timp cu Voriconazole Accord)
* Metadonă (folosită pentru tratamentul tulburărilor rezultate din abstinenţa la heroină)
* Alfentanil,fentanil şi alţi opioizi cu durată scurtă de acţiune, cum este sufentanil (analgezice utilizate în cadrul procedurilor chirurgicale)
* Oxicodonă şi alţi opioizi cu durată lungă de acţiune, precum hidrocodonă (folosită pentru tratamentul durerii moderate până la severe)
* Antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu ibuprofen, diclofenac) (utilizate pentru tratamentul durerii şi a inflamaţiei)
* Fluconazol (folosit pentru tratamentul infecţiilor fungice)
* Everolimus (utilizat pentru tratamentul cancerului renal în stadiu avansat şi la pacienţii cu transplant)
* Letermovir (utilizat pentru prevenirea bolii cu citomegalovirus (CMV) după transplantul de măduvă osoasă)
* Ivacaftor: utilizat pentru tratamentul fibrozei chistice
* Flucloxacilină (antibiotic utilizat împotriva infecțiilor bacteriene)

**Sarcina şi alăptarea**

Voriconazole Accord nu trebuie luat în timpul sarcinii decât la indicaţia medicului. Femeile care pot rămâne gravide trebuie să folosească metode eficiente de contracepţie. Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Voriconazole Accord, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Voriconazole Accord poate determina tulburări ale vederii sau senzaţie de disconfort la lumină. Dacă apar aceste fenomene, nu conduceţi vehicule sau nu folosiţi utilaje. Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră în aceste situaţii.

**Voriconazole Accord conţine lactoză.**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm

să-l întrebaţi înainte de a lua Voriconazole Accord.

**Voriconazole Accord conţine sodiu**

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

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

**3. Cum să luaţi Voriconazole Accord**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Medicul dumneavoastră este cel care decide ce doze trebuie să luaţi, în funcţie de greutatea dumneavoastră sau de tipul de infecţie de care suferiţi.

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

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

În funcţie 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 aveţi ciroză formă uşoară sau moderată.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Dozele recomandate pentru copii şi adolescenţi sunt:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Comprimate** | |
|  | Copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi mai puţin de 12 ani şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi 14 ani, cântărind mai puţin de 50 kg | Adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi 14 ani, cântărind mai mult de 50 kg; toţi adolescenţii cu vârstă mai mare de 14 ani |
| **Doza în primele 24 de ore**  (doza de încărcare) | Tratamentul va fi început sub formă de perfuzie | 400 mg la fiecare 12 ore pentru primele 24 ore |
| **Doza după primele 24 de ore**  (doza de întreţinere) | 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 funcţie de cât de eficace este tratamentul pentru dumneavoastră, medicul vă poate mări sau scădea doza zilnică.

* Comprimatele trebuie date copiilor doar dacă aceştia le pot înghiţi.

Comprimatele se iau cu cel puţin o oră înainte sau o oră după mese. Comprimatele se înghit întregi, cu

o cantitate suficientă de apă.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luaţi Voriconazole Accord pentru prevenirea infecţiilor fungice, este posibil ca medicul dumneavoastră să oprească administrarea Voriconazole Accord dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vă apar reacţii adverse la tratament.

**Dacă luaţi mai mult Voriconazole Accord decât trebuie**

Dacă luaţi mai multe comprimate decât v-a fost prescris (sau dacă altcineva ia comprimatele dumneavoastră), solicitaţi imediat consult medical sau adresaţi-vă imediat celei mai apropiate unităţi medicale. Luaţi cu dumneavoastră şi ambalajul de Voriconazole Accord. Dacă aţi luat Voriconazole Accord mai mult decât trebuie este posibil să manifestaţi intoleranţă anormală la lumină.

**Dacă uitaţi să luaţi Voriconazole Accord**

Este important să luaţi comprimatele de Voriconazole Accord în mod constant, la aceleaşi ore ale zilei. Dacă uitaţi să luaţi o doză, luaţi următoarea doză la ora obişnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa uitată.

**Dacă încetaţi să luaţi Voriconazole Accord**

S-a demonstrat că administrarea tuturor dozelor recomandate la aceleaşi intervale de timp poate creşte mult eficacitatea medicamentului. Prin urmare , dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă întreruperea tratamentului, continuaţi să luaţi în mod corect Voriconazole Accord, conform indicaţiilor prezentate.

Continuaţi să luaţi Voriconazole Accord pe toată durata stabilită de către medicul dumneavoastră. Nu întrerupeţi tratamentul mai devreme, deoarece infecţia poate să nu fie vindecată. Pacienţii cu sistem imun slăbit sau cei cu infecţii dificil de tratat pot necesita un tratament cu o durată mai mare, pentru a preveni revenirea infecţiilor.

Dacă tratamentul cu Voriconazole Accord este întrerupt la recomandarea medicului, nu ar trebui să prezentaţi niciun efect nedorit.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

Dacă apar orice reacţii adverse, cel mai probabil, acestea sunt minore sau temporare. Cu toate acestea, unele pot fi grave şi pot necesita intervenţia medicului.

**Reacţii adverse grave – Nu mai luaţi Voriconazole Accord şi adresaţi-vă imediat medicului**

- Erupţie trecătoare pe piele

- Icter, modificări ale testelor funcţiei ficatului

- Pancreatită

**Alte reacţii adverse**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

* Tulburări de vedere (modificări ale vederii incluzând vedere înceţoşată, modificarea percepţiei vizuale a culorilor, intoleranţă anormală la perceperea vizuală a luminii, daltonism, tulburare oculară, vedere cu halouri, orbire nocturnă, vedere oscilantă, vedere cu scântei, aură vizuală, reducerea acuităţii vizuale, strălucire vizuală, pierderea unei părţi din câmpul vizual obişnuit, pete înaintea ochilor)
* Febră
* Erupţii trecătoare pe piele
* Greaţă, vărsături, diaree
* Dureri de cap
* Umflarea extremităţilor
* Dureri de stomac
* Dificultăţi de respiraţie
* Concentraţii crescute ale enzimelor ficatului

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

* Inflamaţie a sinusurilor, inflamaţie a gingiilor, frisoane, slăbiciune
* Număr redus, inclusiv sever, al unor anumite celule roşii (uneori în legătură cu imunitatea) şi/sau albe (uneori însoţit de febră), număr redus al unor celule denumite plachete care ajută sângele să se coaguleze
* Concentraţie scăzută a zahărului în sânge, concentraţie scăzută a potasiului în sânge, concentraţie scăzută a sodiului în sânge
* Anxietate, depresie, confuzie, agitaţie, incapacitatea de a dormi, halucinaţii
* Crize, tremurături sau mişcări necontrolate ale muşchilor, senzaţie de furnicături sau senzaţii anormale pe piele, creşterea tonusului muscular, somnolenţă, ameţeală
* Sângerări la nivelul ochilor
* Tulburări ale ritmului cardiac inclusiv bătăi foarte rapide ale inimii, bătăi foarte rare ale inimii, leşin, tensiune arterială mică, inflamaţie a venelor (care poate fi asociată cu formarea unui cheag de sânge)
* Dificultăţi în respiraţie acute, durere de piept, umflarea feţei (a gurii, buzelor şi în jurul ochilor), acumulare de lichid în plămâni
* Constipaţie, indigestie, inflamaţia buzelor
* Icter, inflamaţie a ficatului şi vătămare a ficatului
* Erupţii trecătoare pe piele care pot duce la formarea unor vezicule şi descuamarea pielii caracterizată printr-o zonă plană, de culoare roşie pe piele, acoperită cu mici băşici confluente, înroşire a pielii
* Mâncărime
* Cădere a părului
* Durere de spate
* Insuficienţă renală, sânge în urină, modificări ale testelor funcţiei rinichilor
* Arsuri solare sau reacții pe piele severe după expunerea la lumină sau la soare
* Cancer de piele

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

* Simptome asemănătoare gripei, iritaţie şi inflamaţie la nivelul tractului gastro-intestinal, inflamaţia tractului gastrointestinal, cauzând apariţia diareii asociate cu administrarea de antibiotice, inflamaţia vaselor limfatice
* Inflamaţia ţesutului subţire care acoperă peretele interior al abdomenului şi organele abdominale
* Ganglioni limfatici măriţi (uneori dureroşi), insuficienţă a măduvei osoase, număr crescut de eozinofile
* Inhibare a funcţiei glandei suprarenale, funcţionare redusă a glandei tiroide
* Funcţionare anormală a creierului, simptome asemănătoare bolii Parkinson, leziuni ale nervilor manifestate prin amorţeală, durere, senzaţie de furnicături sau arsură la nivelul mâinilor sau picioarelor
* Probleme de echilibru sau de coordonare
* Edem cerebral
* Vedere dublă, afecţiuni severe ale ochilor, inclusiv durere şi inflamaţie a ochilor şi pleoapelor, mişcare neobişnuită a ochilor, afectare a nervului optic determinând afectarea vederii, umflarea discului optic
* Scădere a sensibilităţii la atingere
* Modificări ale gustului
* Tulburări ale auzului, sunete în urechi, ameţeli
* Inflamaţie a anumitor organe interne - pancreas şi duoden, umflare şi inflamaţie a limbii
* Ficat mărit, insuficienţă hepatică, tulburări ale veziculei biliare, „pietre” în vezica biliară
* Inflamaţie a articulaţiilor, inflamaţia venelor de sub piele (care poate fi asociată cu formarea unui cheag de sânge)
* Inflamaţie a rinichilor, prezenţa proteinelor în urină, vătămare a rinichiului
* Bătăi foarte rapide ale inimii sau întreruperea bătăilor inimii, uneori cu impulsuri electrice haotice
* Rezultate anormale ale electrocardiogramei (ECG)
* Creştere a colesterolului din sânge, creştere a ureei din sânge
* Reacţii alergice (uneori severe), inclusiv o afecţiune a pielii care pune în pericol viaţa şi care provoacă băşici şi ulceraţii dureroase ale pielii şi mucoaselor, mai ales la nivelul gurii, inflamaţie a pielii, băşici, înroşirea şi iritarea pielii, modificări de culoare roşie sau violet ale pielii, care pot fi cauzate de scăderea numărului de plachete din sânge, eczeme
* Reacţii la nivelul locului de perfuzie
* Reacţie alergică sau răspuns imunologic exagerat
* Inflamația țesuturilor care înconjoară osul

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000):

* Funcţionare crescută a glandei tiroide
* Deteriorare a funcţiei creierului, care reprezintă o complicaţie gravă a bolii ficatului
* Pierderea majorităţii fibrelor nervului optic, opacifiere a corneei, mişcări involuntare ale ochilor
* Fotosensibilitate buloasă

- O afecţiune în care sistemul imun al organismului atacă părţi ale sistemului nervos periferic

* Probleme ale ritmului de bătaie sau ale conducţiei electrice a inimii (pot pune uneori viaţa în pericol)
* Reacţii alergice care pun în pericol viaţa
* Tulburări de coagulare a sângelui
* Reacţii alergice la nivelul pielii (uneori severe), incluzând umflarea rapidă (edem) a dermului şi ţesutului subcutanat, a mucoaselor şi ţesuturilor submucoase, zone de piele îngroşată, roşie, cu mâncărimi sau inflamată, cu plăci argintii de piele, iritarea pielii şi a mucoaselor, o afecţiune a pielii care pune în pericol viaţa şi care determină detaşarea unor porţiuni mari ale epidermei, stratul de suprafaţă al pielii, de straturile de dedesubt ale pielii
* Pete uscate, solzoase, de mici dimensiuni pe piele, uneori groase, cu ţepi sau „coarne”

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută:

- Pistrui şi pete pigmentate

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

* Pete roşii, solzoase sau circulare ce apar pe piele, care pot reprezenta simptome ale unei afecţiuni autoimune denumite lupus eritematos cutanat

Deoarece se cunoaşte că Voriconazole Accord poate afecta ficatul sau rinichii, medicul dumneavoastră trebuie să urmărească cu atenţie starea ficatului şi a rinichilor prin efectuarea analizelor de sânge. Informaţi medicul dumneavoastră dacă observaţi apariţia durerilor de stomac sau dacă se modifică consistenţa scaunului.

La pacienţii trataţi cu Voriconazole Accord timp îndelungat au fost raportate cazuri de cancer de piele.

Arsurile solare sau reacţiile 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 prezentaţi 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 fiţi consultaţi în mod regulat. De asemenea, la copii s-au observat mai frecvent concentraţii crescute ale enzimelor ficatului.

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

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Voriconazole Accord**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Voriconazole Accord**

* Substanţa activă este voriconazolul. Fiecare comprimat conţine 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 şi stearat de magneziu, care alcătuiesc nucleul comprimatului şi hipromeloză, dioxid de titan (E 171), lactoză monohidrat şi triacetină, care alcătuiesc filmul comprimatului (vezi pct. 2, Voriconazole Accord 50 mg comprimate filmate sau Voriconazole Accord 200 mg comprimate filmate conţin lactoză şi sodiu).

**Cum arată Voriconazole Accord şi conţinutul 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 feţe şi netede pe cealaltă faţă.

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 şi lăţimea de aproximativ 7,8 mm, gravate cu „V200” pe una dintre feţe şi netede pe cealaltă faţă.

Voriconazole Accord comprimate filmate 50 mg şi comprimate filmate 200 mg sunt disponibile în ambalaje de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 şi 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.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**Fabricantul**

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

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu/