

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voriconazol Hikma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține voriconazol 200 mg.

După reconstituire, fiecare ml conține voriconazol 10 mg. După reconstituire este necesară diluarea suplimentară înainte de administrare.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 217,6 mg.

Fiecare flacon conține ciclodextrină 3200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru perfuzie)

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

pH-ul soluției reconstituite este cuprins între 4,0 și 7,0.

Osmolaritate: 500 ± 50 mOsm/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- Tratamentul aspergilozei invazive.
- Tratamentul candidemiei la pacienții fără neutropenie.
- Tratamentul candidozelor grave, invazive, rezistente la fluconazol (inclusiv al celor produse de *C. krusei*).
- Tratamentul infecțiilor fungice grave produse de *Scedosporium* spp. și *Fusarium* spp.

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Se recomandă ca soluția perfuzabilă de voriconazol să se administreze cu o viteză maximă de 3 mg/kg și oră, timp de 1 până la 3 ore.

Tratament

Adulți

Voriconazol Hikma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă este numai pentru administrare intravenoasă. Formele de dozare orale sunt disponibile la alți producători.

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

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

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

*Formele de dozare orale sunt disponibile la alți producători

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

Durata tratamentului

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

Ajustarea dozei (Adulți)

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

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

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

Pentru administrarea profilactică, consultați secțiunile de mai jos.

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

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

Dozele recomandate sunt următoarele:

	Intravenos	Oral*
Doza de încărcare (primele 24 de ore)	9 mg/kg la fiecare 12 ore	Nu este recomandat
Doza de întreținere (după primele 24 de 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)

*Formele de dozare orale sunt disponibile la alți producători

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

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

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

Voriconazolul trebuie administrat în doze asemănătoare celor pentru adulți.

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

Dacă răspunsul pacientului la tratament este inadecvat, doza intravenoasă poate fi crescută cu câte 1 mg/kg.

Dacă pacienții nu tolerează tratamentul, se reduce doza intravenoasă cu câte 1 mg/kg.

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

Profilaxia la adulți și copii

Administrarea profilactică trebuie inițiată în ziua transplantului și poate continua până la 100 de zile.

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

Doze

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

Durata profilaxiei

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

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

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

Ajustarea dozei

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

Ajustarea dozei în cazul administrării concomitente

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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

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

Insuficiență hepatică

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Voriconazol Hikma pulbere pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituit și diluat (vezi pct.6.6) înainte de administrarea sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu se administrează ca injecție în bolus.

4.3 Contraindicații

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

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

- Terfenadină, astemizol

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

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

Administrarea concomitentă cu rifampicină, carbamazepină, barbiturice cu acțiune îndelungată, de exemplu, fenobarbital și sunătoare (vezi pct. 4.5).

- **Efavirenz:**

Administrarea concomitentă a dozelor standard de voriconazol cu doze de efavirenz de 400 mg o dată pe zi sau mai mari este contraindicată (vezi pct. 4.5). Pentru informații despre administrarea concomitentă a voriconazolului și doze mai mici de efavirenz vezi pct. 4.4.

- **Ritonavir:**

Administrarea concomitentă cu doze mari de ritonavir (minimum 400 mg, de două ori pe zi) este contraindicată (vezi pct. 4.5). Pentru informații despre administrarea concomitentă cu doze mai mici de ritonavir vezi pct. 4.4.

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

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

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

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

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

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

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

Administrarea concomitentă de voriconazol cu lurasidonă, deoarece creșterile semnificative ale expunerii la lurasidonă au potențial pentru apariția reacțiilor adverse grave (vezi pct. 4.5).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitatea

Voriconazol Hikma trebuie prescris cu prudență la pacienții cu hipersensibilitate la alți derivați azolici (vezi, de asemenea, pct. 4.8).

Durata tratamentului

Durata tratamentului cu forma intravenoasă nu trebuie să fie mai mare de 6 luni (vezi pct. 5.3).

Funcția cardiovasculară

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

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

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

Reacții legate de perfuzie

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

Toxicitatea hepatică

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

Monitorizarea funcției hepatice

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

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

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

Reacții adverse dermatologice grave

- Fototoxicitate

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

- Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS)

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

- Reacții adverse cutanate severe

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

Evenimente suprarenaliene

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

Pacienții care se află în tratament de lungă durată cu voriconazol și corticosteroizi (inclusiv corticosteroizi inhalatori, de exemplu budesonid și corticosteroizi intranasali) trebuie să fie monitorizați atent pentru

disfuncție corticosuprarenaliană atât în timpul tratamentului, cât și atunci când voriconazolul este întrerupt (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie să fie instruiți să solicite imediat îngrijiri medicale dacă dezvoltă semne și simptome de sindrom Cushing sau de insuficiență suprarenaliană.

Tratamentul de lungă durată

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

Carcinomul cu celule scuamoase al pielii (CCS) (inclusiv CSS cutanat *in situ* sau boala Bowen) a fost raportat în relație cu tratamentul pe termen lung cu Voriconazol Hikma (vezi pct. 4.8).

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

Reacții adverse vizuale

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

Reacții adverse renale

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

Monitorizarea funcției renale

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

Monitorizarea funcției pancreatice

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

Copii și adolescenți

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

- Reacții adverse dermatologice grave (inclusiv CCS)

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

este recomandată evitarea expunerii la soare și monitorizarea dermatologică, chiar și după întreruperea tratamentului.

Profilaxie

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

Fenitoina (substrat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP450)

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

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

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

Glasdegib (substrat al CYP3A4)

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

Inhibitori de tirozin kinază (substrat al CYP3A4)

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

Rifabutina (inductor puternic al CYP450)

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

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

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

Everolimus (substrat CYP3A4, substrat al glicoproteinei P)

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

Metadona (substrat CYP3A4)

Se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse și toxicității asociate metadonei, inclusiv a prelungirii intervalului QTc, atunci când aceasta se administrează concomitent cu voriconazolul, deoarece în cazul

administrării concomitente s-a demonstrat o creștere a concentrațiilor de metadonă. Poate fi necesară reducerea dozei de metadonă (vezi pct. 4.5).

Opioide cu durată scurtă de acțiune (substrat CYP3A4)

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

Opioide cu durată lungă de acțiune (substrat CYP3A4)

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

Fluconazol (inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4)

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

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține 217,6 mg sodiu pe flacon echivalent cu 10,9% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ciclodextrine

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

Poate apărea acumularea de ciclodextrină la pacienții cu disfuncție renală moderată până la severă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de voriconazol și medicamente care prelungesc intervalul QTc. Administrarea concomitentă este contraindicată atunci când există și posibilitatea ca voriconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de către izoenzimele CYP3A4 (anumite medicamente antihistaminice, chinidină, cisapridă, pimoizidă) (vezi mai jos și pct. 4.).

Tabel privind interacțiunile

În tabelul de mai jos sunt prezentate interacțiunile dintre voriconazol și alte medicamente (o dată pe zi, notată "QD", de două ori pe zi, notată "BID", de trei ori pe zi, notată "TID" și nedeterminată, notată "ND") ordonate după clasa terapeutică. Direcția săgeții pentru fiecare parametru farmacocinetic are la bază valoarea 90% a intervalului de încredere a mediei geometrice, situându-se între ($\leftrightarrow$), sub ($\downarrow$) sau peste ($\uparrow$) intervalul 80-125%. Asterixul (*) indică interacțiunea reciprocă. ASC_t , ASC_1 și $ASC_{0-\infty}$ reprezintă aria de sub curbă corespunzătoare intervalului dozei, de la momentul 0 până la momentul la care determinarea este detectabilă, respectiv de la momentul 0 la infinit.

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

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

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

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

Fenitoină [substrat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (administrată concomitent cu voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol $C_{\max}$ ↓ 49% Voriconazol ASC_{τ} ↓ 69% Fenitoină $C_{\max}$ ↑ 67% Fenitoină ASC_{τ} ↑ 81% Comparativ cu voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{\max}$ ↑ 34% Voriconazol ASC_{τ} ↑ 39%	Administrarea concomitentă a voriconazolului cu fenitoină trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă monitorizarea atentă a nivelurilor plasmatice de fenitoină. Fenitoina poate fi administrată concomitent cu voriconazol, dacă doza de întreținere de voriconazol este crescută la 5 mg/kg i.v. BID sau de la 200 mg la 400 mg pe cale orală BID (de la 100 mg la 200 mg pe cale orală BID la pacienții cu greutatea mai mică de 40 kg) (vezi pct.4.2).
Antidiabetice		
Sulfoniluree (incluzând, fără limitare: tolbutamida, glipizida, gliburida) [substraturi ale CYP2C9]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de sulfoniluree și să ducă la hipoglicemie.	Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree.
Antifungice		
Fluconazol (200 mg QD) [inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4]	Voriconazol $C_{\max}$ ↑ 57% Voriconazol ASC_{τ} ↑ 79% Fluconazol $C_{\max}$ ND Fluconazol ASC_{τ} ND	Nu au fost stabilite doza și/sau frecvența redusă de administrare a voriconazolului și a fluconazolului care ar elimina acest efect. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului, dacă voriconazolul este utilizat secvențial după fluconazol.
Antihistaminice		
Astemizol [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de astemizol pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Terfenadină [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de terfenadină pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Medicamente anti-HIV		
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor și substrat al CYP3A4]	Indinavir $C_{\max}$ ↔ Indinavir ASC_{τ} ↔ Voriconazol $C_{\max}$ ↔ Voriconazol ASC_{τ} ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor

Alți inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (incluzând, fără limitare: delavirdina, nevirapina)* [substraturi, inhibitori ai CYP3A4 sau inductori ai CYP450]	Nu s-au efectuat studii clinice în acest sens. Studiile <i>in vitro</i> arată că metabolizarea voriconazolului poate fi inhibată de INNRT iar voriconazolul poate inhiba metabolizarea INNRT. Constatările privind efectul efavirenzului asupra voriconazolului sugerează că metabolizarea voriconazolului poate fi indusă de un INNRT.	Poate fi necesară monitorizarea atentă a oricăror evenimente de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă a eficacității și poate fi necesară ajustarea dozei.
Antipsihotice		
Lurasidonă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de lurasidonă.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Pimozidă [substrat al CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de pimozidă pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Antivirale		
Letermovir [inductor al CYP2C9 și CYP2C19]	Voriconazol C _{max} ↓ 39% Voriconazol ASC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazol C ₁₂ ↓ 51%	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă a voriconazolului cu letermovir, pacienții trebuie monitorizați pentru a depista eventuala pierdere a eficacității voriconazolului.
Benzodiazepine		
[substraturi ale CYP3A4] Midazolam (doză unică de 0,05 mg/kg i.v.) Midazolam (doză unică de 7,5 mg pe cale orală) Alte benzodiazepine (incluzând, fără limitare: triazolam, alprazolam)	Într-un studiu independent publicat, Midazolam ASC _{0-∞} ↑ 3,7 ori Într-un studiu independent publicat, Midazolam C _{max} ↑ 3,8 ori Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10,3 ori Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale altor benzodiazepine care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 și să ducă la prelungirea efectului de sedare.	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de benzodiazepine.
Medicamente cardiovasculare		
Ivabradină [substraturi ale CYP3A4]	Cu toate că nu au fost studiate, concentrațiile plasmatice crescute de ivabradină pot duce la prelungirea intervalului QTc și evenimente rare de torsadă a vârfurilor.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)
Potențiatori ai regulatorului de conductanță transmembranară în fibroza chistică		

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

Imunosupresoare		
<i>[substraturi ale CYP3A4]</i>		
Ciclosporină (la beneficiarii de transplant renal stabili cărora li se administrează tratament cu ciclosporină)	Ciclosporină $C_{\max}$ ↑ 13% Ciclosporină ASC_{τ} ↑ 70%	La inițierea administrării voriconazolului la pacienți cărora li se administrează deja ciclosporină, se recomandă ca doza de ciclosporină să fie înjumătățită, iar nivelul de ciclosporină să fie monitorizat cu atenție. Nivelurile crescute de ciclosporină s-au asociat cu nefrotoxicitate. <u>La oprirea administrării voriconazolului, nivelurile de ciclosporină trebuie monitorizate cu atenție, iar doza trebuie crescută după cum este necesar.</u>
Everolimus <i>[și substrat al gp P]</i>	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de everolimus.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a voriconazolului cu everolimus, deoarece se preconizează că voriconazolul va determina creșterea semnificativă a concentrațiilor de everolimus (vezi pct.4.4).
Sirolimus (doză unică de 2 mg)	Într-un studiu independent publicat, Sirolimus $C_{\max}$ ↑ 6,6 ori Sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 ori	Administrarea concomitentă a voriconazolului cu sirolimus este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Tacrolimus (doză unică de 0,1 mg/kg)	Tacrolimus $C_{\max}$ ↑ 117% Tacrolimus ASC_t ↑ 221%	La inițierea administrării voriconazolului la pacienți cărora li se administrează deja tacrolimus, se recomandă ca doza de tacrolimus să fie redusă la o treime din doza inițială, iar nivelul de tacrolimus să fie monitorizat cu atenție. Nivelurile crescute de tacrolimus s-au asociat cu nefrotoxicitate. <u>La oprirea administrării voriconazolului, nivelurile de tacrolimus trebuie monitorizate cu atenție, iar doza trebuie crescută după cum este necesar.</u>
Acid micofenolic (doză unică de 1 g) <i>[substrat al UDP-glucuronil transferazei]</i>	Acid micofenolic $C_{\max}$ ↔ Acid micofenolic ASC_t ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor
Medicamente de reducere a lipidelor/inhibitori ai HMG-CoA reductazei		

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

Contraceptive orale* [substrat al CYP3A4; inhibitor al CYP2C19] Noretisteronă/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C _{max} ↑ 36% Etinilestradiol ASC _τ ↑ 61% Noretisteronă C _{max} ↑ 15% Noretisteronă ASC _τ ↑ 53% Voriconazol C _{max} ↑ 14% Voriconazol ASC _τ ↑ 46%	Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate contraceptivelor orale, în plus față de cele legate de voriconazol.
Steroizi		
Corticosteroizi Prednisolon (doză unică de 60 mg) [substrat al CYP3A4]	Prednisolon C _{max} ↑ 11% Prednisolon ASC _{0-∞} ↑ 34%	Nu este necesară ajustarea dozelor Pacienții aflați sub tratament pe termen lung cu voriconazol și corticosteroizi (inclusiv corticosteroizi inhalatori, de exemplu, budesonidă, și corticosteroizi intranasali) trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista eventuala disfuncție a cortexului suprarenal, atât în timpul tratamentului cât și după oprirea administrării voriconazolului (vezi pct. 4.4).
Antagoniști ai receptorilor de vasopresină		
Tolvaptan [substrat al CYP3A]	Cu toate că nu au fost studiate, este probabil ca voriconazolul să determine creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de tolvaptan.	Contraindicată (vezi pct. 4.3)

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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

Femei aflate la vârstă fertilă

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

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

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

Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu voriconazol

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1,000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		sinuzită	colită pseudomembranoasă		
Tumori benigne, maligne și		carcinom cu celule scuamoase (inclusiv CSS cutanat <i>in situ</i>)			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și /10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1,000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 și < 1/1,000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		sau boala Bowen)*, **			
Tulburări hematologice și limfatice		agranulocitoză ¹ , pancitopenie, trombocitopenie ² , leucopenie, anemie	supresie medulară, limfadenopatie, eozinofilie	coagulare intravasculară diseminată	
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate	reații anafilaotoide	
Tulburări endocrine			insuficiență corticosuprarenal iană, hipotiroidie	hipertiroidie	
Tulburări metabolice și de nutriție	edem periferic	hipoglicemie, hipokaliemie, hiponatremie			
Tulburări psihice		depresie, halucinații, anxietate, insomnie, agitație, confuzie			
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	convulsii, sincopă, tremor, hipertonie ³ , parestezie, somnolență, amețeli	edem cerebral ¹ , encefalopatie ⁴ , tulburări extrapiramidale ⁵ , neuropatie periferică, ataxie, hipoestezie, disgeuzie	encefalopatie hepatică, sindrom Guillain-Barre, nistagmus	
Tulburări oculare	tulburări vizuale ⁶	hemoragie retiniană	afectarea nervului optic ⁷ , edem papilar ⁸ , crize oculogire, diplopie, sclerită, blefarită	atrofie optică, opacifiere corneană	
Tulburări acustice și vestibulare			hipoacuzie, vertij, tinitus		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1,000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări cardiace		aritmie supraventriculară, tahicardie, bradicardie	fibrilație ventriculară, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, tahicardie supraventriculară	torsada vârfurilor, bloc atrioventricular complet, bloc de ramură, ritm nodal	
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială, flebită	tromboflebită, limfangită		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	insuficiență respiratorie ⁹	sindrom de detresă respiratorie acută, edem pulmonar			
Tulburări gastrointestinale	diaree, vărsături, durere abdominală, greață	cheilită, dispepsie, constipație, gingivită	peritonită, pancreatită, edem lingual, duodenită, gastroenterită, glosită		
Tulburări hepatobiliare	anormalități ale valorilor testelor funcționale hepatice	icter, icter colestatic, hepatită ¹⁰	insuficiență hepatică, hepatomegalie, colecistită, colelitiază		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie	dermatită exfoliativă, alopecie, erupții maculo-papulare, prurit, eritem, fototoxicitate**	sindrom Stevens-Johnson ⁸ , purpură, urticarie, dermatită alergică, erupții papulare, erupții maculare, eczemă	necroliză epidermică toxică ⁸ , reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ⁸ , angioedem, keratoză actinică*, pseudoporfirie, eritem polimorf, psoriazis, erupție medicamentoasă	lupus eritematos cutanat*, efelide*, lentigo*

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1,000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		dureri de spate	Artrită, periostită*		
Tulburări renale și ale căilor urinare		insuficiență renală acută, hematurie	necroză tubulară renală, proteinurie, nefrită		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră	dureri toracice, edem facial ¹¹ , astenie, frisoane	reacție la nivelul locului de administrare, sindrom pseudogripal		
Investigații diagnostice		hipercreatininemie	hiperuremie, hipercolesterolemie		

*RA identificate după punerea pe piață

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

¹ Include neutropenie febrilă și neutropenie.

² Include purpură trombocitopenică imună.

³ Include rigiditate nucală și tetanie.

⁴ Include encefalopatie hipoxic-ischemică și encefalopatie metabolică.

⁵ Include acatizie și parkinsonism.

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

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

⁸ Vezi pct. 4.4.

⁹ Include dispnee și dispnee la efort.

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

¹¹ Include edem periorbital, edem labial și edem bucal.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Tulburări vizuale

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

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

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

Reacții dermatologice

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

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

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

Teste funcționale hepatice

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

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

Reacții legate de perfuzie

În timpul administrării formei intravenoase de voriconazol la subiecți sănătoși, au apărut reacții de tip anafilactoid, inclusiv înroșirea bruscă a feței, febră, transpirații abundente, tahicardie, constricție toracică, dispnee, stare de slăbiciune, greață, prurit și erupții cutanate. Simptomele apar imediat după începerea perfuziei (vezi și pct. 4.4).

Profilaxie

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

Copii și adolescenți

Siguranța voriconazolului a fost investigată la 288 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani, (169) și între 12 și < 18 ani (119), cărora li s-a administrat voriconazol în scop profilactic (183) și terapeutic (105) în cadrul studiilor clinice. Siguranța voriconazolului a fost, de asemenea, investigată suplimentar, la 158

pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani, în cadrul unor programe de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*compassionate use programmes*). În ansamblu, profilul de siguranță a voriconazolului la copii și adolescenți a fost similar celui observat la adulți. Cu toate acestea, în cadrul studiilor clinice s-a observat o tendință spre o incidență mai mare a creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice raportate ca evenimente adverse la copii și adolescenți comparativ cu adulții (14,2% cazuri de creștere a transaminazelor la copii și adolescenți comparativ cu 5,3% la adulți). Datele obținute după punerea pe piață sugerează că poate fi o apariție mai frecventă a reacțiilor cutanate (în special eritem) la copii comparativ cu adulții. La 22 de pacienți cu vârsta sub 2 ani și cărora li s-a administrat voriconazol în cadrul unor programe de continuare a tratamentului după încheierea studiului clinic (*compassionate use programmes*) au fost raportate următoarele reacții adverse (pentru care asocierea cu voriconazolul nu poate fi exclusă): reacții de fotosensibilitate (1), aritmie (1), pancreatită (1), hiperbilirubinemie (1), creșterea concentrației de enzime hepatice (1), erupții tranzitorii (1) și edem papilar (1). În perioada de supraveghere după punerea pe piață au fost raportate cazuri de pancreatită la copii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

Nu se cunoaște niciun antidot pentru voriconazol.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

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

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

Valori prag

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

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

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

Valorile prag EUCAST

Speciile de <i>Candida</i> și <i>Aspergillus</i>	Valoarea prag CMI (mg/l)	
	≤S (Sensibilă)	>R (Rezistentă)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25

<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Date insuficiente DI	DI
<i>Candida krusei</i>	DI	DI
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	DI	DI
Valori prag pentru <i>Candida</i> – alte specii ³	DI	DI
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	DI ⁵	DI ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	DI ⁵	DI ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	DI ⁵	DI ⁵
Valori prag pentru alte specii ⁶	DI	DI

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

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

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

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

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

⁶ Nu au fost stabilite valorile prag pentru alte specii.

Experiența clinică

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

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

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

zile). După tratamentul cu voriconazol administrat pe cale intravenoasă, durata medie a tratamentului cu voriconazol administrat pe cale orală a fost de 76 de zile (limite cuprinse între 2 și 232 de zile).

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

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

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

Candidemia la pacienți fără neutropenie

Într-un studiu deschis, comparativ, a fost evaluată eficacitatea voriconazolului comparativ cu un regim cuprinzând amfotericină B urmată de fluconazol în tratamentul primar al candidemiei. În studiu au fost incluși 370 pacienți fără neutropenie (cu vârsta peste 12 ani) și candidemie confirmată, dintre care 248 tratați cu voriconazol. Nouă subiecți din grupul tratat cu voriconazol și 5 din grupul tratat cu amfotericină B urmată de fluconazol au avut și infecții fungice confirmate la nivelul țesuturilor profunde. Pacienții cu insuficiență renală au fost excluși din studiu. Durata medie a tratamentului a fost de 15 zile la ambele grupuri. În analiza primară, succesul terapeutic, conform unui comitet de evaluare a datelor (care nu a fost informat cu privire la medicamentele investigate), a fost definit ca rezoluția/ameliorarea tuturor semnelor și simptomelor clinice de infecție, cu eradicarea candidemiei și a infecției cu *Candida* din țesuturile profunde, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului. Cazurile neevaluate la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului au fost considerate eșecuri terapeutice. În această analiză, succesul terapeutic a fost observat la 41% din pacienții ambelor grupuri.

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

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

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

Infecții grave refractare cu *Candida*

Studiul a cuprins 55 pacienți cu infecții grave refractare cu *Candida* (inclusiv candidemie, candidoză sistemică și alte forme invazive), la care tratamentele antifungice inițiale, în mod particular cu fluconazol, nu au dat rezultate. Succesul terapeutic a fost constatat la 24 de pacienți (15 cu răspuns complet, 9 cu răspuns

parțial). În cazul speciilor non-*albicans* rezistente la fluconazol, rezultate pozitive au fost obținute pentru infecțiile cu *C. krusei* – 3/3 (răspuns complet) și *C. glabrata* – 6/8 (5 răspunsuri complete și 1 răspuns parțial). Datele de eficacitate clinică sunt susținute de un număr limitat de date privind sensibilitatea.

Infecții cu *Scedosporium* și *Fusarium*

Voriconazolul este eficace față de următorii fungi atogeni rari:

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

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

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

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

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

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

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

* Criteriul final principal al studiului

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

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

LMA

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

* Criteriul final principal al studiului

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

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

Regimuri de condiționare mieloablative

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

* Criteriul final principal al studiului

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

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

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

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

Durata tratamentului

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

Copii și adolescenți

53 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani au fost tratați cu voriconazol în două studii clinice prospective, în regim deschis, necomparative, multicentrice. Un studiu a înrolat 31 pacienți cu aspergiloză invazivă (AI) posibilă, dovedită sau probabilă, dintre care 14 pacienți prezentau AI dovedită sau probabilă și au fost incluși în analizele de eficacitate ale IDTM. Al doilea studiu a înrolat 22 pacienți cu candidoză invazivă incluzând candidemie (CIC) și candidoză esofagiană (CE), care au necesitat terapie primară sau de salvare, dintre care 17 au fost incluși în analizele de

eficacitate IDTM. La pacienții cu AI, ratele generale de răspuns global la 6 săptămâni au fost de 64,3% (9/14), rata de răspuns global fost de 40% (2/5) pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani și de 77,8% (7/9) pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani. La pacienții cu CIC, rata de răspuns global la finalul tratamentului a fost de 85,7% (6/7), iar la pacienții cu CE, rata de răspuns global la finalul tratamentului a fost de 70% (7/10). Rata generală de răspuns (pentru CIC și CE coroborate) a fost de 88,9% (8/9) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani, respectiv de 62,5% (5/8) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani.

Studii clinice privind influența asupra intervalului QTc

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici farmacocinetice generale

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

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

Absorbție

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

Distribuție

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

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

Metabolizare

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

Variabilitatea interindividuală a farmacocineticii voriconazolului este mare.

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

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

Eliminare

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

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

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

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

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

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

Vârstnici

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

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

Copii și adolescenți

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

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

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

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

După doze orale unice (200 mg), ASC_T a fost cu 233% mai mare la subiecții cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și B), față de subiecții cu funcție hepatică normală. Legarea voriconazolului de proteinele plasmatice nu a fost influențată de gradul insuficienței hepatice.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sulfobutileter beta ciclodextrină sodică (SBECD)

6.2 Incompatibilități

Voriconazol Hikma nu trebuie perfuzat prin aceeași linie sau canulă cu alte soluții perfuzabile. Punga trebuie verificată pentru a verifica faptul că perfuzia este terminată. După terminarea perfuziei cu Voriconazol Hikma, linia poate fi utilizată pentru administrarea altor soluții perfuzabile.

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

Înainte de inițierea terapiei cu voriconazol trebuie corectate perturbările electrolitice, cum sunt: hipokaliemia, hipomagneziemia și hipocalcemia (vezi pct. 4.2 și 4.4). Voriconazol Hikma nu trebuie administrat simultan cu nici un preparat perfuzabil de sânge sau orice perfuzie scurtă cu soluții concentrate de electroliți, chiar dacă se utilizează dispozitive de perfuzie separate.

Nutriția parenterală totală:

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

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 36 de ore la temperaturi de 2 - 8°C pentru soluția reconstituită.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică a soluțiilor diluate a fost demonstrată pentru 36 de ore la temperaturi de 2 - 8°C, urmată de o perioadă de 3 ore la temperatura camerei.

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I, cu capacitatea de 30 ml, închis cu un dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu o capsă din aluminiu cu disc din plastic roșu mat. Ambalaje a 1 sau 5 flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Pulberea se reconstituie cu 19 ml apă pentru preparate injectabile sau cu 19 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), rezultând un volum extractibil de 20 ml de concentrat limpede, care conține 10 mg voriconazol/ml. Se recomandă utilizarea unei seringi standard de 20 ml (neautomată), pentru a asigura introducerea unei cantități precise (19 ml) de apă pentru preparate injectabile sau de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (9 mg/ml [0,9%]).

După reconstituirea cu 19 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), se obține o soluție limpede.

Acest medicament este de unică folosință și orice soluție nefolosită trebuie aruncată și trebuie folosite doar soluțiile cu aspect limpede și fără particule.

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

Volumele necesare de Voriconazol Hikma concentrat 10 mg/ml

Greutate corporală (kg)	Volumele de Voriconazol Hikma concentrat (10 mg/ml) necesare pentru:				
	Doza de 3 mg/kg (număr de flacoane)	Doza de 4 mg/kg (număr de flacoane)	Doza de 6 mg/kg (număr de flacoane)	Doza de 8 mg/kg (număr de flacoane)	Doza de 9 mg/kg (număr de flacoane)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)

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

Soluția reconstituită poate fi diluată cu:

Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
 Soluție perfuzabilă compusă de lactat de sodiu
 Soluție Ringer-lactat perfuzabilă și glucoză 5%
 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45% și glucoză 5%
 Soluție perfuzabilă de glucoză 5%
 Glucoză 5% în soluție perfuzabilă de clorură de potasiu 20 mEq
 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45%
 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% și glucoză 5%

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Hikma Farmaceutica (Portugal), S.A.
 Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
 2705-906 Terrugem SNT
 Portugalia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1004/001 – ambalaj cu 1 flacon
 EU/1/15/1004/002 – ambalaj cu 5 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări 27 Mai 2015
 Data ultimei reînnoiri: 24 Martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

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

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

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italia

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

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

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**
- Card de avertizare al pacientului privind fototoxicitatea și CCS de piele:
 - Reamintește pacienților despre riscul de fototoxicitate și CCS de piele pe durata tratamentului cu voriconazol.
 - Reamintește pacienților când și cum trebuie să raporteze semnele și simptomele relevante pentru fototoxicitate și cancer de piele.
 - Reamintește pacienților ce trebuie făcut pentru a reduce la minimum riscul de apariție a reacțiilor cutanate și CCS de piele (prin evitarea expunerii directe la soare, utilizarea metodelor de protecție solară și a hainelor protectoare) pe durata tratamentului cu voriconazol și informarea profesioniștilor din domeniul sănătății la apariția reacțiilor cutanate anormale relevante.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu un flacon (sau 5 flacoane)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voriconazol Hikma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
voriconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipient: sulfobutileter beta ciclodextrină sodică (SBECD). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
1 flacon
5 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare intravenoasă.
A se reconstitui și dilua înainte de utilizare.
Pentru o singură utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Hikma Farmaceutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1004/001
EU/1/15/1004/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

<Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille>

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă flacon

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

Voriconazol Hikma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
voriconazol
Utilizare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se reconstitui și dilua înainte de utilizare – vezi prospectul.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Voriconazol Hikma 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă voriconazol

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Voriconazol Hikma și pentru ce se utilizează

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

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

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

Voriconazol Hikma este destinat pacienților cu infecții fungice care se agravează și care pot pune viața în pericol.

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

Acest medicament poate fi luat doar sub supravegherea medicului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Voriconazol Hikma

Nu utilizați Voriconazol Hikma:

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

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

Medicamentele următoare nu trebuie luate în timpul tratamentului cu Voriconazol Hikma:

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

Atenționări și precauții

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

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

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

În timpul tratamentului cu Voriconazol Hikma:

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

Dacă vă apar afecțiuni la nivelul pielii de tipul celor descrise mai sus este posibil ca medicul dumneavoastră să vă trimită la un dermatolog care, în urma consultului, poate decide că este important ca dumneavoastră să fiți evaluat(ă) în mod regulat. Există o mică posibilitate ca în urma utilizării de lungă durată a Voriconazol Hikma să apară cancerul de piele.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar semne de „insuficiență suprarenaliană” în care glandele suprarenale nu produc cantități corespunzătoare din anumiți hormoni steroidieni cum este

cortizolul (care poate duce la simptome cum sunt: oboseală cronică sau de lungă durată, slăbiciune musculară, pierderea poftei de mâncare, pierdere în greutate, durere abdominală).

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

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

Copii și adolescenți

Voriconazol Hikma nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani.

Voriconazol Hikma împreună cu alte medicamente

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

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

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

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

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

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

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

- Warfarină și alte anticoagulate (de exemplu fenprocumonă, acenocumarol; utilizate pentru a încetini coagularea sângelui)
- Ciclosporină (utilizată la pacienții cu transplant)
- Tacrolimus (utilizat la pacienții cu transplant)
- Sulfoniluree (de exemplu tolbutamidă, glibizidă și gliburidă) (utilizate în tratamentul diabetului zaharat)
- Statine (de exemplu atorvastatin, simvastatin) (utilizate pentru scăderea colesterolului)
- Benzodiazepine (de exemplu midazolam, triazolam) (utilizate pentru tratamentul insomniei severe și stresului)
- Omeprazol (utilizat pentru tratamentul ulcerului la stomac)
- Contraceptive orale (dacă luați Voriconazol Hikma concomitent cu contraceptive orale, puteți avea reacții adverse, precum greață și tulburări menstruale)
- Alcaloizi din vinca (de exemplu vincristină și vinblastină) (utilizați în tratamentul cancerului)
- Inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (folosiți pentru tratamentul cancerului)
- Tretinoină (folosită pentru tratamentul leucemiei)

- Indinavir și alți inhibitori ai proteazei HIV (utilizați pentru tratamentul infecțiilor cu HIV)
- Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (de exemplu efavirenz, delavirdină, nevirapină) (utilizate pentru tratamentul infecțiilor cu HIV) (unele doze de efavirenz NU pot fi luate concomitent cu Voriconazol Hikma)
- Metadonă (folosită pentru tratamentul tulburărilor rezultate din abținerea la heroină)
- Alfentanil, fentanil și alți opioizi cu durată scurtă de acțiune, precum sufentanil (analgice utilizate în cadrul procedurilor chirurgicale)
- Oxicononă și alți opioizi cu durată lungă de acțiune, precum hidrocodonă (utilizată pentru tratamentul durerii moderate până la severe)
- Antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, ibuprofen, diclofenac) (utilizate pentru tratamentul durerii și a inflamației)
- Fluconazol (utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- Everolimus (utilizat pentru tratamentul cancerului renal în stadiu avansat și la pacienții cu transplant)
- Letemovir (utilizat pentru prevenirea bolii cu citomegalovirus (CMV) după transplantul de măduvă osoasă)
- Ivacaftor (utilizat pentru tratamentul fibrozei chistice)
- Flucloxacilină (antibiotic utilizat împotriva infecțiilor bacteriene)

Sarcina și alăptarea

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Voriconazol Hikma poate determina tulburări ale vederii sau senzație de disconfort la lumină. În timp ce sunteți afectat nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați aceste reacții.

Voriconazol Hikma conține sodiu

Acest medicament conține 217,6 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 10,9% din maximumul recomandat

Voriconazol Hikma conține ciclodextrină

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

3. Cum să luați Voriconazol Hikma

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

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

În funcție de boala dumneavoastră, medicul poate modifica dozele.

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

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

(doza de întreținere)	
-----------------------	--

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră vă poate micșora doza la 3 mg/kg de două ori pe zi.

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

Utilizarea la copii și adolescenți

Dozele recomandate pentru copii și adolescenți sunt:

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

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate mări sau scădea doza zilnică.

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

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

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

Dacă o doză de Voriconazol Hikma a fost omisă

Doarece tratamentul se face sub strictă supraveghere medicală, este puțin probabil ca o doză să fie omisă. Totuși, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă credeți că o doză a fost omisă.

Dacă încetați să luați Voriconazol Hikma

Durata tratamentului cu Voriconazol Hikma este stabilită de medicul dumneavoastră, totuși, durata tratamentului nu trebuie să depășească 6 luni.

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

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

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

Alte reacții adverse

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

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

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

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

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

- Simptome asemănătoare gripei, iritație și inflamație la nivelul tractului gastro-intestinal, inflamație a traectului gastro-intestinal, cauzând apariția diareei asociate cu administrarea de antibiotice, inflamație a vaselor limfatice
- Inflamație a țesutului subțire care acoperă peretele interior al abdomenului și organele abdominale
- Ganglioni limfatici măriți (uneori dureroși), insuficiență a măduvei osoase, (număr crescut de eozinofile)
- Inhibare a funcției glandei suprarenale, funcționare redusă a glandei tiroide
- Funcționare anormală a creierului, simptome asemănătoare bolii Parkinson, leziuni ale nervilor manifestate prin amorțeală, durere, senzație de furnicături sau arsură la nivelul mâinilor sau picioarelor
- Probleme de echilibru sau de coordonare
- Edem cerebral
- Vedere dublă, afecțiuni severe ale ochilor, inclusiv durere și inflamație a ochilor și ploapelor, mișcare neobișnuită a ochilor, afectare a nervului optic determinând afectarea vederii, umflarea discului optic
- Scădere a sensibilității la atingere
- Modificări ale gustului
- Tulburări ale auzului, sunete în urechi, amețeli
- Inflamație a anumitor organe interne - pancreas și duoden, umflare și inflamație a limbii
- Ficat mărit, insuficiență hepatică, tulburări ale vezicii biliare, „pietre” în vezica biliară
- Inflamație a articulațiilor, inflamație a venelor de sub piele (care poate fi asociată cu formarea unui cheag de sânge)
- Inflamație a rinichilor, prezența proteinelor în urină, vătămare a rinichiului
- Bătăi foarte rapide ale inimii sau întreruperea bătăilor inimii, uneori cu impulsuri electrice haotice
- Rezultate anormale ale electrocardiografei (ECG)
- Creștere a colesterolului din sânge, creștere a ureei din sânge
- Reacții alergice (uneori severe), inclusiv o afecțiune a pielii care pune în pericol viața și care provoacă bășici și ulceratii dureroase ale pielii și mucoaselor, mai ales la nivelul gurii, inflamație a pielii, bășici, înroșire și iritare a pielii, modificări de culoare roșie sau violet ale pielii, care pot fi cauzate de scăderea numărului de plachete din sânge, eczeme
- Reacții la nivelul locului de perfuzie
- Reacție alergică sau răspuns imunologic exagerat
- - Inflamația țesuturilor care înconjoară osul

Rare: pot afecta până la 1 persoană din 1000

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

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

- Pistrui și pete pigmentate

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

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

Rareori pot apare reacții în timpul perfuziei cu Voriconazol Hikma (inclusiv înroșire a feței, febră, transpirații, accelerare a bătăilor inimii și scurtare a respirației). Dacă apar aceste reacții, medicul dumneavoastră poate întrerupe perfuzia.

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

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Voriconazol Hikma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Voriconazol Hikma

- Substanța activă este voriconazol. Fiecare flacon conține voriconazol 200 mg, echivalent cu 10 mg/ml soluție reconstituită sub îndrumarea farmacistului spitalului sau a asistentei medicale.
- Excipientul este sulfobutileter beta ciclodextrină sodică.

Cum arată Voriconazol Hikma și conținutul ambalajului

Voriconazol Hikma este o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

Voriconazol Hikma se prezintă ca o pulbere pentru soluție perfuzabilă, în ambalaje de 1 sau 5 flacoane din sticlă. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Hikma Farmaceutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalia

Fabricanți

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italia

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

AT / BE / DE / NL

Hikma Pharma GmbH
Tel: +49 89-45450-302

IT

Hikma Italia S.p.A.
Tél/Tel: + 39 0382 1751801

**BG / CY / CZ / DK / EE / EL / FI / HR / HU /
IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT
/ RO / SE / SI / SK**

Hikma Farmaceutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

UK

Consilient Health Ltd
Tel.: +44(0)203 751 1888

FR

Hikma France
Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

ES

HIKMA ESPAÑA, S.L.U.
Tel: + 34 910075141

Acest prospect a fost revizuit în

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

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Informații privind reconstituirea și diluția

Voriconazol Hikma pulbere pentru soluție perfuzabilă trebuie inițial reconstituită cu 19 ml apă pentru preparate injectabile sau cu 19 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), rezultând un volum extractibil de 20 ml de concentrat limpede, care conține voriconazol 10 mg/ml.

Se recomandă utilizarea unei seringi standard de 20 ml (neautomată) pentru a asigura introducerea unei cantități precise (19 ml) de apă pentru preparate injectabile sau de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

După reconstituirea cu 19 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), se obține o soluție limpede.

Volumul necesar de concentrat reconstituit se adaugă ulterior soluției perfuzabile compatibile recomandate, prezentate mai jos pentru a obține soluția finală de Voriconazol Hikma conținând voriconazol 0,5 până la 5 mg/ml.

Acest medicament este de unică folosință și orice soluție nefolosită trebuie aruncată; se folosesc doar soluțiile cu aspect limpede și fără particule.

Nu se va injecta *în bolus*.

Înainte de utilizare, acest medicament nu necesită condiții de temperatură de păstrare speciale. A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

Volumele necesare de Voriconazol Hikma concentrat 10 mg/ml

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

Voriconazol Hikma este ambalat sub formă de flacoane unidoză, cu pulbere liofilizată sterilă fără conservant.

Stabilitatea după reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 36 de ore la temperaturi de 2 - 8°C pentru soluția reconstituită.

Stabilitatea după diluare:

Stabilitatea chimică și fizică a soluțiilor diluate a fost demonstrată pentru 36 de ore la temperaturi de 2 - 8°C, urmată de o perioadă de 3 ore la temperatura camerei.

Din punct de vedere microbiologic, odată reconstituită, soluția trebuie administrată imediat. Dacă nu se administrează imediat, condițiile și timpul de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2 - 8°C (în frigider), cu excepția situațiilor în care reconstituirea are loc în condiții aseptice controlate și validate.

Soluții perfuzabile compatibile:

Soluția reconstituită poate fi diluată cu:

Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
Soluție perfuzabilă compusă de lactat de sodiu
Soluție Ringer-lactat perfuzabilă și glucoză 5%
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45% și glucoză 5%
Soluție perfuzabilă de glucoză 5%
Glucoză 5% în soluție perfuzabilă de clorură de potasiu 20 mEq
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45%
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% și glucoză 5%

Nu se cunoaște compatibilitatea Voriconazol Hikma cu alți solvenți decât cei prezentați mai sus (sau prezentați mai jos la “Incompatibilități”).

Incompatibilități:

Voriconazol Hikma nu trebuie perfuzat prin aceeași linie sau canulă cu alte soluții perfuzabile, inclusiv cele pentru nutriție parenterală (de exemplu, Aminofusin 10% Plus).

Preparatele perfuzabile de sânge și soluțiile de electroliți nu trebuie administrate simultan cu Voriconazol Hikma.

Perfuzia cu suplimente nutritive totale se poate realiza simultan cu Voriconazol Hikma, dar nu prin aceeași linie sau canulă.

Voriconazol Hikma nu trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de bicarbonat de sodiu 4,2%.