

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Pfizer 50 mg compresse rivestite con film
Voriconazolo Pfizer 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di Voriconazolo Pfizer da 50 mg contiene 50 mg di voriconazolo.
Ogni compressa rivestita con film di Voriconazolo Pfizer da 200 mg contiene 200 mg di voriconazolo.
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa di Voriconazolo Pfizer da 50 mg contiene 63,42 mg di lattosio monoidrato. Ogni compressa di Voriconazolo Pfizer da 200 mg contiene 253,675 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film
Compresse da 50 mg: compressa da bianca a biancastra, di forma rotonda, con impresso "Pfizer" su un lato e "VOR50" sull'altro lato.

Compresse da 200 mg: compressa da bianca a biancastra, a forma di capsula, con impresso "Pfizer" su un lato e "VOR200" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il voriconazolo è un agente antimicotico triazolico ad ampio spettro ed è indicato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni, nei seguenti casi:

Trattamento dell'aspergillosi invasiva.

Trattamento della candidemia in pazienti non-neutropenici.

Trattamento di infezioni gravi e invasive da *Candida* resistenti al fluconazolo (inclusa la *C. krusei*).

Trattamento di infezioni micotiche gravi causate da *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

Voriconazolo Pfizer deve essere somministrato principalmente a pazienti con infezioni a carattere progressivo che possono mettere in pericolo la vita del paziente stesso.

Profilassi di infezioni fungine invasive in pazienti ad alto rischio sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, Hematopoietic Stem Cell Transplant).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia devono essere monitorate e corrette, se necessario, prima di iniziare e durante la terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.4.).

Voriconazolo Pfizer è disponibile anche in polvere per soluzione per infusione da 200 mg e in polvere per sospensione orale da 40 mg/ml.

Trattamento

Adulti

La terapia deve essere iniziata con la dose da carico specificata di Voriconazolo Pfizer per via endovenosa o orale, in modo da poter raggiungere al primo giorno concentrazioni plasmatiche prossime allo stato stazionario. Sulla base dell'elevata biodisponibilità orale (96%; vedere paragrafo 5.2), è possibile il passaggio dalla somministrazione per via endovenosa a quella orale, quando clinicamente appropriato.

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

	Endovena	Orale	
		Pazienti di peso pari a 40 kg ed oltre*	Pazienti di peso inferiore ai 40 kg*
Dose da carico (prime 24 ore)	6 mg/kg ogni 12 ore	400 mg ogni 12 ore	200 mg ogni 12 ore
Dose di mantenimento (dopo le prime 24 ore)	4 mg/kg due volte al giorno	200 mg due volte al giorno	100 mg due volte al giorno

* Si applica anche ai pazienti di età pari o superiore ai 15 anni.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve basarsi sulla risposta clinica e micologica del paziente. Nel caso di un'esposizione a lungo termine a voriconazolo, ossia superiore a 180 giorni (6 mesi), il rapporto beneficio/rischio deve essere valutato attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Aggiustamento della dose (adulti)

Se la risposta del paziente al trattamento è inadeguata, la dose di mantenimento può essere aumentata a 300 mg due volte al giorno per via orale. Per i pazienti di peso inferiore ai 40 kg la dose orale può essere aumentata a 150 mg due volte al giorno.

Se il paziente non tollera il trattamento con una dose più elevata si dovrà ridurre la dose orale di 50 mg per volta fino a raggiungere la dose di mantenimento di 200 mg due volte al giorno (o di 100 mg due volte al giorno per i pazienti di peso inferiore ai 40 kg).

Se utilizzato per la profilassi, fare riferimento a quanto segue.

Bambini (di età compresa tra 2 e < 12 anni) e giovani adolescenti con peso corporeo ridotto (tra 12 e 14 anni e di peso corporeo < 50 kg)

Il voriconazolo deve essere somministrato in questi giovani adolescenti alle dosi indicate per i bambini in quanto essi possono metabolizzare il voriconazolo in modo più simile ai bambini che agli adulti.

Il regime posologico raccomandato è il seguente:

	Endovena	Orale
Dose da carico (prime 24 ore)	9 mg/kg ogni 12 ore	Non raccomandata
Dose di mantenimento (dopo le prime 24 ore)	8 mg/kg due volte al giorno	9 mg/kg due volte al giorno (la dose massima è di 350 mg due volte al giorno)

Nota: Basata su un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 112 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni e su 26 adolescenti immunocompromessi di età compresa tra 12 e < 17 anni.

Si raccomanda di iniziare la terapia con la somministrazione per via endovenosa, e la somministrazione orale deve essere considerata solo dopo che si sia verificato un significativo

miglioramento clinico. Si deve notare che una dose di 8 mg/kg somministrata per via endovenosa determina un'esposizione al voriconazolo circa 2 volte maggiore rispetto a una dose di 9 mg/kg somministrata per via orale.

Queste raccomandazioni sulla dose per via orale da utilizzare nei bambini si basano su studi condotti con la polvere per sospensione orale di voriconazolo. La bioequivalenza tra la polvere per sospensione orale e le compresse non è stata studiata nella popolazione pediatrica. Poiché si suppone che il tempo del transito gastro-enterico sia limitato nei pazienti pediatrici, l'assorbimento delle compresse può essere diverso nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti adulti. Si raccomanda pertanto l'impiego della sospensione orale nei bambini di età compresa tra 2 e < 12 anni.

Tutti gli altri adolescenti (tra 12 e 14 anni e peso corporeo ≥ 50 kg; tra 15 e 17 anni indipendentemente dal peso corporeo)

Il voriconazolo deve essere somministrato alle dosi previste per gli adulti.

Aggiustamento della dose (Bambini [tra 2 e <12 anni] e giovani adolescenti con peso corporeo ridotto [tra 12 e 14 anni e con peso corporeo <50 kg]).

Se la risposta del paziente al trattamento è inadeguata, la dose può essere aumentata di 1 mg/kg per volta (o di 50 mg per volta se inizialmente è stata usata la dose massima orale di 350 mg). Se un paziente non è in grado di tollerare il trattamento, ridurre la dose di 1 mg/kg per volta (o di 50 mg per volta se inizialmente è stata usata la dose massima orale di 350 mg).

L'uso nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e <12 anni con insufficienza epatica o renale non è stato studiato (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Profilassi negli adulti e nei bambini

La profilassi deve iniziare il giorno del trapianto e può essere somministrata fino a un massimo di 100 giorni. La profilassi deve essere la più breve possibile in base al rischio di sviluppo di una infezione fungina invasiva (IFI, Infezione Fungina Invasiva), definita dalla presenza di neutropenia o immunosoppressione. Può essere proseguita fino a un massimo di 180 giorni dopo il trapianto in caso di continua immunosoppressione o di insorgenza di una GvHD (malattia del trapianto contro l'ospite) (vedere paragrafo 5.1).

Dose

Il regime posologico raccomandato per la profilassi è lo stesso di quello adottato per il trattamento di pazienti nei rispettivi gruppi d'età. Vedere le tabelle sul trattamento riportate precedentemente.

Durata della profilassi

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di voriconazolo per un periodo superiore a 180 giorni non sono state adeguatamente studiate nell'ambito di studi clinici.

Una profilassi con voriconazolo della durata superiore a 180 giorni (6 mesi) deve essere valutata attentamente in termini di rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Le seguenti istruzioni sono valide sia per la terapia che per la profilassi.

Aggiustamento della dose

Per un uso a scopo profilattico, si raccomanda di non aggiustare la dose in caso di mancanza di efficacia o dell'insorgenza di eventi avversi correlati alla terapia. Nel caso dell'insorgenza di eventi avversi correlati alla terapia, deve essere presa in considerazione la sospensione della somministrazione di voriconazolo e l'eventuale uso di agenti antimicotici alternativi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Aggiustamento della dose in caso di somministrazione concomitante

La fenitoina può essere somministrata insieme a voriconazolo se si aumenta la dose di mantenimento di voriconazolo da 200 mg a 400 mg due volte al giorno per via orale (da 100 mg a 200 mg due volte al giorno per via orale nei pazienti di peso inferiore a 40 kg), vedere i paragrafi 4.4 e 4.5.

La somministrazione di voriconazolo insieme a rifabutina deve essere evitata, se possibile. Tuttavia, se tale associazione dovesse essere strettamente necessaria, si può aumentare la dose di mantenimento di voriconazolo per via orale da 200 mg a 350 mg, due volte al giorno (da 100 mg a 200 mg per via orale due volte al giorno nei pazienti di peso inferiore a 40 kg), vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Efavirenz può essere somministrato insieme a voriconazolo se si aumenta la dose di mantenimento di voriconazolo a 400 mg ogni 12 ore e si riduce del 50% la dose di efavirenz, ossia a 300 mg una volta al giorno. Al termine del trattamento con voriconazolo, la dose iniziale di efavirenz deve essere ripristinata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento posologico nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

La farmacocinetica di voriconazolo somministrato per via orale non viene modificata in presenza di una compromissione renale. Pertanto, nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave non è necessario un aggiustamento della posologia orale (vedere paragrafo 5.2).

Voriconazolo viene eliminato attraverso emodialisi con una clearance di 121 ml/min. Una seduta di emodialisi di 4 ore non consente di eliminare una quantità di voriconazolo sufficiente da giustificare un aggiustamento posologico.

Pazienti con compromissione epatica

In pazienti con cirrosi epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B) che assumono voriconazolo si raccomanda l'impiego di voriconazolo alle dosi da carico standard, ma la dose di mantenimento deve essere dimezzata (vedere paragrafo 5.2).

L'impiego di voriconazolo in pazienti con grave cirrosi epatica cronica (Child-Pugh C) non è stato studiato.

Esistono dati limitati sulla sicurezza di Voriconazolo Pfizer in pazienti con valori anormali dei test di funzionalità epatica (aspartato aminotransferasi [AST], alanina aminotransferasi [ALT], fosfatasi alcalina [ALP] o bilirubina totale >5 volte il limite superiore della norma).

L'impiego di voriconazolo è stato associato ad incrementi degli indici di funzionalità epatica ed alla presenza di segni clinici di danno epatico, come ittero, pertanto deve essere utilizzato nei pazienti con grave compromissione epatica solo se i benefici superano i potenziali rischi. I pazienti con compromissione epatica grave devono essere attentamente monitorati perché può svilupparsi tossicità da farmaco (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Voriconazolo Pfizer nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Voriconazolo Pfizer devono essere assunte almeno un'ora prima o un'ora dopo i pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante con i substrati del CYP3A4, terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide o chinidina in quanto un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con rifampicina, carbamazepina e fenobarbital in quanto è probabile che questi medicinali possano ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche del voriconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di dosi standard di voriconazolo con efavirenz alle dosi pari o superiori a 400 mg una volta al giorno è controindicata perché efavirenz a queste dosi riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani. Il voriconazolo inoltre aumenta significativamente le concentrazioni plasmatiche di efavirenz (vedere paragrafo 4.5, per dosi inferiori vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione concomitante con alte dosi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) perché ritonavir a queste dosi riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani (vedere paragrafo 4.5, per dosi inferiori vedere paragrafo 4.4.).

Somministrazione concomitante con gli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina), che sono substrati del CYP3A4, in quanto l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare ergotismo (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con sirolimus perché è probabile che il voriconazolo possa causare un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di sirolimus (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con l'erba di S. Giovanni (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Si raccomanda cautela quando Voriconazolo Pfizer viene prescritto ai pazienti con ipersensibilità ad altri composti azolici (vedere anche paragrafo 4.8).

Apparato cardiovascolare

Voriconazolo è stato associato a prolungamento dell'intervallo QTc. Sono stati segnalati rari casi di torsione di punta in pazienti in trattamento con voriconazolo che presentavano fattori di rischio quali anamnesi positiva per chemioterapia cardi tossica, cardiomiopatia, ipopotassiemia e assunzione di medicinali concomitanti che possono avere contribuito a tale effetto. Voriconazolo deve essere somministrato con cautela a pazienti che presentano condizioni potenzialmente favorevoli un'aritmia quali:

- Prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QTc.
- Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca.
- Bradicardia sinusale.
- Aritmie sintomatiche pre-esistenti.
- Assunzione concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia devono essere monitorate e corrette, se necessario, prima di iniziare e durante la terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.2). E' stato effettuato uno studio in volontari sani per esaminare l'effetto di voriconazolo sull'intervallo QTc con somministrazione di dosi singole di voriconazolo fino a 4 volte superiori la dose giornaliera abituale. Nessun paziente ha riportato un intervallo al di sopra della soglia di 500 msec potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico (vedere paragrafo 5.1).

Epatotossicità

Negli studi clinici, sono stati segnalati casi non comuni di gravi reazioni epatiche durante il trattamento con voriconazolo (incluse manifestazioni cliniche di epatite, colestasi e insufficienza epatica fulminante, con casi di decesso). Episodi di reazioni epatiche sono stati riscontrati principalmente in pazienti con gravi condizioni cliniche di base (principalmente neoplasie ematologiche). Alcune reazioni epatiche di carattere transitorio, incluse epatite ed ittero, si sono verificate in pazienti nei quali non erano stati identificati altri fattori di rischio. I casi di disfunzione epatica si sono di solito risolti con la sospensione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità epatica

Nei pazienti in trattamento con Voriconazolo Pfizer occorre monitorare attentamente la tossicità epatica. La gestione clinica deve includere una valutazione di laboratorio della funzionalità epatica (in particolare AST e ALT) all'inizio del trattamento con Voriconazolo Pfizer, e almeno una volta alla settimana per il primo mese di trattamento. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile; tuttavia, se in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio il trattamento viene prolungato (vedere paragrafo 4.2), la frequenza di monitoraggio può essere ridotta a cadenza mensile, in assenza di variazioni dei valori della funzionalità epatica.

Se i valori delle analisi della funzionalità epatica dovessero aumentare notevolmente, Voriconazolo Pfizer deve essere sospeso, a meno che, a giudizio del medico, il rapporto rischio/beneficio del trattamento per il paziente giustifichi l'uso prolungato.

Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato sia nei bambini che negli adulti.

Reazioni avverse a carico della vista

Ci sono state segnalazioni di reazioni avverse prolungate a carico della vista, inclusi offuscamento della vista, neurite ottica e papilledema (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni avverse renali

Insufficienza renale acuta è stata osservata in pazienti in gravi condizioni in trattamento con Voriconazolo Pfizer. È probabile che i pazienti in trattamento con voriconazolo vengano trattati contemporaneamente con medicinali nefrotossici e che quindi presentino condizioni concomitanti che possano risultare in una riduzione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità renale

I pazienti dovranno essere monitorati per l'eventuale sviluppo di un'alterata funzionalità renale. Il monitoraggio dovrà includere la valutazione dei parametri di laboratorio, in particolare della creatinina sierica.

Monitoraggio della funzione pancreatica

I pazienti, in particolare i bambini, con fattori di rischio per pancreatite acuta (per es. chemioterapia recente, trapianto di cellule staminali ematopoietiche [HSCT]) devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer. In questa situazione clinica può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'amilasi o della lipasi sierica.

Reazioni avverse dermatologiche

Durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer i pazienti hanno raramente sviluppato reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se il paziente sviluppa un rash dovrà essere attentamente monitorato e se le lesioni dovessero peggiorare la somministrazione di Voriconazolo Pfizer dovrà essere interrotta.

Inoltre, l'impiego di Voriconazolo Pfizer è stato associato a reazioni cutanee di fototossicità e pseudoporfiria. Si raccomanda a tutti i pazienti, inclusi i bambini, di evitare esposizioni alla luce del sole diretta durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer e di utilizzare misure di protezione come vestiario e schermi solari con alto fattore di protezione (SPF).

Terapia a lungo termine

Nel caso di un'esposizione a lungo termine (in terapia o profilassi), ossia superiore a 180 giorni (6 mesi), il rapporto beneficio/rischio deve essere attentamente valutato e i medici devono considerare la necessità di limitare l'esposizione a Voriconazolo Pfizer (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi gravi, in relazione alla terapia a lungo termine con Voriconazolo

Il Carcinoma a cellule squamose della pelle (CCS) è stato segnalato nei pazienti, alcuni dei quali hanno segnalato precedenti reazioni fototossiche. Se si verificano reazioni fototossiche, deve essere richiesto un consulto multidisciplinare e il paziente deve essere inviato dal dermatologo. Si deve considerare la sospensione di Voriconazolo Pfizer e l'uso di agenti antimicotici alternativi. Se si prosegue il trattamento con Voriconazolo Pfizer nonostante il manifestarsi di lesioni legate alla fototossicità, è necessario eseguire una valutazione dermatologica sistematica e periodica, in modo da consentire una tempestiva individuazione e gestione delle lesioni precancerose. Si deve sospendere Voriconazolo Pfizer qualora si identifichino lesioni cutanee precancerose o un carcinoma a cellule squamose.

La periostite non-infettiva con livelli elevati di fluoro e di fosfatasi alcalina è stata segnalata in pazienti trapiantati. Se un paziente sviluppa dolore scheletrico e anomalie radiologiche compatibili con periostite, si deve considerare la sospensione di Voriconazolo Pfizer dopo consulto multidisciplinare.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini al di sotto dei due anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Voriconazolo è indicato nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni. La funzionalità epatica deve essere monitorata sia nei bambini sia negli adulti. La biodisponibilità orale può essere limitata nei pazienti pediatrici tra 2 e < 12 anni di età che presentano malassorbimento ed un peso corporeo molto basso in relazione all'età. In questo caso, si raccomanda la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa.

Reazioni di fototossicità sono più frequenti nella popolazione pediatrica. In base alle segnalazioni ricevute riguardo a un'evoluzione verso il CCS, in questa popolazione di pazienti sono necessarie rigorose misure di fotoprotezione. Nei bambini che manifestano danni da fotoinvecchiamento cutaneo, quali lentiggini o efelidi, si raccomanda di evitare l'esposizione al sole e di effettuare un follow-up dermatologico, anche successivamente all'interruzione della terapia.

Profilassi

Nel caso di insorgenza di eventi avversi correlati alla terapia (epatotossicità, reazioni cutanee gravi tra cui fototossicità e CCS, disturbi della vista gravi o prolungati e periostite), occorre prendere in considerazione la sospensione di voriconazolo e l'uso di agenti antimicotici alternativi.

Fenitoina (substrato del CYP2C9 e potente induttore del CYP450)

Quando la fenitoina viene somministrata in associazione al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di fenitoina. L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

Efavirenz (induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4)

Quando voriconazolo viene somministrato in associazione ad efavirenz la dose di voriconazolo deve essere aumentata a 400 mg ogni 12 ore e la dose di efavirenz deve essere ridotta a 300 mg ogni 24 ore (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Rifabutina (induttore potente del CYP450)

Quando la rifabutina viene somministrata in associazione al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle reazioni avverse causate dalla rifabutina (per es. uveite). L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

Ritonavir (induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4)

La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg due volte al giorno) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio del paziente giustifichi l'uso di voriconazolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Everolimus (substrato del CYP3A4, substrato della P-gp)

La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata poiché il voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus. Attualmente non ci sono dati sufficienti per consentire una dose raccomandata in questa situazione (vedere paragrafo 4.5).

Metadone (substrato del CYP3A4)

Poiché i livelli di metadone aumentano in seguito alla somministrazione concomitante di voriconazolo, quando il metadone viene somministrato insieme al voriconazolo si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e degli episodi di tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone (vedere paragrafo 4.5).

Oppiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4)

La riduzione della dose di alfentanil, fentanil e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanil e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. sufentanil) deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati insieme al voriconazolo (vedere paragrafo 4.5). Poiché l'emivita di alfentanil viene prolungata di 4 volte quando alfentanil viene somministrato insieme a voriconazolo, e in uno studio indipendente pubblicato, l'uso concomitante di voriconazolo con il fentanil è risultato in un aumento dell' $AUC_{0-\infty}$ media del fentanil, può essere necessario un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei (compreso un periodo più lungo di monitoraggio della funzione respiratoria).

Oppiacei a lunga azione (substrati del CYP3A4)

La riduzione della dose di ossicodone e di altri oppiacei a lunga durata di azione, metabolizzati dal CYP3A4 (per es. idrocodone), deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati in associazione a voriconazolo. In questi casi può essere necessario un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei (vedere paragrafo 4.5).

Fluconazolo (inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4)

La somministrazione concomitante di voriconazolo orale e fluconazolo orale ha determinato un aumento significativo di C_{max} e dell' AUC_T del voriconazolo in soggetti sani. Non è stata determinata la riduzione della dose e/o la frequenza di somministrazione del voriconazolo e del fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate al voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Le compresse di Voriconazolo Pfizer contengono lattosio e non devono essere somministrate ai pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, un deficit di Lapp lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4, e inibisce la loro attività. Gli inibitori o gli induttori di questi isoenzimi possono rispettivamente aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo, ed esiste la possibilità che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del CYP450.

Ad eccezione di quanto altrimenti specificato, gli studi di interazione con altri medicinali sono stati effettuati in soggetti sani maschi adulti, con l'impiego di dosi multiple di voriconazolo orale alla dose di 200 mg due volte al giorno (BID) fino al raggiungimento dello stato stazionario. Questi risultati si applicano anche ad altre popolazioni di pazienti e ad altre vie di somministrazione.

Voriconazolo deve essere somministrato con cautela in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QTc. La somministrazione concomitante di questi farmaci è controindicata in quanto esiste la possibilità che il voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del CYP3A4 (alcuni antistaminici, chinidina, cisapride, pimozide) (vedere di seguito e il paragrafo 4.3).

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra voriconazolo e altri medicinali sono elencate nella tabella riportata di seguito (una volta al giorno è indicato come “QD”, due volte al giorno come “BID”, tre volte al giorno come “TID” e non determinato come “ND”). La direzione della freccia per ogni parametro di farmacocinetica si basa sull'intervallo di confidenza del 90% del rapporto della media geometrica, che può essere compreso entro (\leftrightarrow), inferiore (\downarrow) o superiore (\uparrow) all'intervallo 80-125%. L'asterisco (*) indica un'interazione reciproca. AUC_{τ} , AUC_t e $AUC_{0-\infty}$ rappresentano l'area sotto la curva rispettivamente in un intervallo di dosi, dal tempo zero al tempo con una misurazione rilevabile, e dal tempo zero a infinito.

Nella tabella le interazioni sono presentate nell'ordine seguente: controindicazioni, interazioni che richiedono un aggiustamento della dose e un attento monitoraggio clinico e/o biologico, ed infine quelle che non comportano significative interazioni farmacocinetiche ma che possono avere una rilevanza clinica in questo campo terapeutico.

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Astemizolo, cisapride, pimozone, chinidina e terfenadina [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Carbamazepina e barbiturici a lunga durata d'azione (per es. fenobarbital, metilfenobarbital) [induttori potenti del CYP450]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina e i barbiturici a lunga durata d'azione riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Efavirenz (un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa) [induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]		
Efavirenz 400 mg QD somministrato in concomitanza con voriconazolo 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} \uparrow 38% Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 44% Voriconazolo C_{max} \downarrow 61% Voriconazolo AUC_{τ} \downarrow 77%	L'uso di dosi standard di voriconazolo con dosi di efavirenz da 400 mg QD o superiori è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Efavirenz 300 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID*	Rispetto a efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} \leftrightarrow Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 17% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} \uparrow 23% Voriconazolo AUC_{τ} \downarrow 7%	Voriconazolo può essere somministrato in concomitanza con efavirenz se la dose di mantenimento di voriconazolo è aumentata a 400 mg BID e la dose di efavirenz è diminuita a 300 mg QD. Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, la dose iniziale di efavirenz deve essere ripristinata (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina e diidroergotamina) [substrati del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo incrementi le concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta e causi ergotismo.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Rifabutina [induttore potente del CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 350 mg BID)* 300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	Voriconazolo C _{max} ↓69% Voriconazolo AUC _τ ↓78% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C _{max} ↓4% Voriconazolo AUC _τ ↓32% Rifabutina C _{max} ↑195% Rifabutina AUC _τ ↑331% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C _{max} ↑104% Voriconazolo AUC _τ ↑87%	L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superano i rischi. La dose di mantenimento di voriconazolo può essere aumentata a 5 mg/kg per via endovenosa BID, o da 200 mg a 350 mg per via orale BID (da 100 mg a 200 mg per via orale BID in pazienti di peso inferiore a 40 kg) (vedere paragrafo 4.2). Quando la rifabutina viene somministrata insieme al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle reazioni avverse causate dalla rifabutina (per es. uveite).
Rifampicina (600 mg QD) [induttore potente del CYP450]	Voriconazolo C _{max} ↓93% Voriconazolo AUC _τ ↓96%	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Ritonavir (inibitore della proteasi) [induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4] Dose alta (400 mg BID) Dose bassa (100 mg BID)*	Ritonavir C _{max} e AUC _τ ↔ Voriconazolo C _{max} ↓66% Voriconazolo AUC _τ ↓82% Ritonavir C _{max} ↓25% Ritonavir AUC _τ ↓13% Voriconazolo C _{max} ↓24% Voriconazolo AUC _τ ↓39%	La somministrazione concomitante di voriconazolo ed elevate dosi di ritonavir (400 mg e oltre BID) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg BID) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo.
Erba di S. Giovanni [induttore del CYP450;		

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<p><i>induttore della P-gp]</i></p> <p>300 mg TID (somministrato in concomitanza con una dose singola di voriconazolo da 400 mg)</p>	<p>In uno studio clinico indipendente pubblicato, Voriconazolo AUC_{0-∞} ↓59%</p>	<p>Controindicata (vedere paragrafo 4.3)</p>
<p>Everolimus [substrato del CYP3A4, substrato della P-gp]</p>	<p>Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo determini un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di everolimus.</p>	<p>La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata poiché il voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus. (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Fluconazolo (200 mg QD) [inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]</p>	<p>Voriconazolo C_{max} ↑57% Voriconazolo AUC_τ ↑79% Fluconazolo C_{max} ND Fluconazolo AUC_τ ND</p>	<p>Non è stata determinata la riduzione della dose e/o la frequenza di somministrazione del voriconazolo e del fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate al voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo.</p>
<p>Fenitoina [substrato del CYP2C9 e induttore potente del CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazolo C_{max} ↓49% Voriconazolo AUC_τ ↓69%</p> <p>Fenitoina C_{max} ↑67% Fenitoina AUC_τ ↑81% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑34% Voriconazolo AUC_τ ↑39%</p>	<p>L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina.</p> <p>La fenitoina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg EV BID o da 200 mg a 400 mg BID per via orale (da 100 mg a 200 mg BID per via orale in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).</p>
<p>Anticoagulanti Warfarin (30 mg in dose singola, somministrato in concomitanza con 300 mg BID di voriconazolo) [substrato del CYP2C9]</p>	<p>L'incremento massimo del tempo di protrombina è stato circa il doppio.</p>	<p>Si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina o di eseguire gli ulteriori test idonei della coagulazione, e la dose degli</p>

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Altri cumarinici orali (per es. fenprocumone, acenocumarolo) [substrati del CYP2C9, CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo incrementi le concentrazioni plasmatiche degli anticoagulanti cumarinici, il che può causare un aumento del tempo di protrombina.	anticoagulanti deve essere adattata di conseguenza.
Benzodiazepine (per es. midazolam, triazolam, alprazolam) [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è probabile che voriconazolo possa aumentare le concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 e causare un effetto sedativo prolungato.	Una riduzione della dose di benzodiazepine deve essere considerata.
Immunosoppressori [substrati del CYP3A4] Sirolimus (2 mg in dose singola) Ciclosporina (in pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene in corso di terapia cronica con ciclosporina)	In uno studio indipendente pubblicato, Sirolimus C_{max} ↑6,6 volte Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑11 volte Ciclosporina C_{max} ↑13% Ciclosporina AUC_{τ} ↑70%	La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con ciclosporina, si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorare attentamente i livelli della stessa. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata se necessario.

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Tacrolimus (0,1 mg/kg in dose singola)	Tacrolimus C_{max} ↑117% Tacrolimus AUC_t ↑221%	Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre ad un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i livelli dello stesso. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata se necessario.
Oppiacei a lunga durata d'azione [substrati del CYP3A4] Ossicodone (10 mg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Ossicodone C_{max} ↑1,7 volte Ossicodone $AUC_{0-\infty}$ ↑3,6 volte	La riduzione della dose di ossicodone e di altri oppiacei a lunga durata di azione, metabolizzati dal CYP3A4 (per es. idrocodone) deve essere presa in considerazione. Un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei può essere necessario.
Metadone (32-100 mg QD) [substrato del CYP3A4]	R-metadone (attivo) C_{max} ↑31% R-metadone (attivo) AUC_t ↑47% S-metadone C_{max} ↑65% S-metadone AUC_t ↑103%	Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone.
Farmaci Antinfiammatori Non Steroidi (FANS) [substrati del CYP2C9] Ibuprofene (400 mg in dose singola) Diclofenac (50 mg in dose singola)	S-Ibuprofene C_{max} ↑20% S-Ibuprofene $AUC_{0-\infty}$ ↑100% Diclofenac C_{max} ↑114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑78%	Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate ai FANS. Può essere necessaria una riduzione della dose dei FANS.
Omeprazolo (40 mg QD)* [inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4]	Omeprazolo C_{max} ↑116% Omeprazolo AUC_t ↑280% Voriconazolo C_{max} ↑15% Voriconazolo AUC_t ↑41%	Non è raccomandato un aggiustamento della dose di voriconazolo.

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
	Altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, possono essere inibiti dal voriconazolo, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.	Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in trattamento con omeprazolo alla dose di 40 mg o superiore, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.
Contraccettivi orali* [substrato del CYP3A4; inibitori del CYP2C19] Noretisterone/etinilestradiolo (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiolo C _{max} ↑36% Etinilestradiolo AUC _τ ↑61% Noretisterone C _{max} ↑15% Noretisterone AUC _τ ↑53% Voriconazolo C _{max} ↑14% Voriconazolo AUC _τ ↑46%	Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'uso dei contraccettivi orali in aggiunta a quelli correlati al voriconazolo.
Oppiacei a breve durata d'azione [substrati del CYP3A4] Alfentanil (20 µg/kg in dose singola, in concomitanza con naloxone) Fentanil (5 µg/kg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Alfentanil AUC _{0-∞} ↑6 volte In uno studio indipendente pubblicato, Fentanil AUC _{0-∞} ↑1,34 volte	La riduzione della dose di alfentanil, fentanil e di altri oppiacei a breve durata d'azione con struttura simile a quella di alfentanil e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. sufentanil) deve essere presa in considerazione. Si raccomanda un frequente ed accurato monitoraggio della depressione respiratoria e delle altre reazioni avverse associate agli oppiacei.
Statine (per es. lovastatina) [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle statine metabolizzate dal CYP3A4 e porti a rhabdomiolisi.	Si deve considerare una riduzione della dose delle statine.
Sulfaniluree (per es. tolbutamide, glipizide, gliburide) [substrati del CYP2C9]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sulfaniluree e causi ipoglicemia.	Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia. Si deve considerare una riduzione della dose delle sulfaniluree.
Alcaloidi della Vinca (per es. vincristina e vinblastina) [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della vinca e causi neurotossicità.	Si deve considerare una riduzione della dose degli alcaloidi della vinca.
Altri inibitori delle proteasi dell'HIV (per es. saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* [substrati e inibitori del CYP3A4]	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> mostrano che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV, inoltre il metabolismo di voriconazolo può essere inibito anche dagli inibitori	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia, e un aggiustamento della dose.

Medicinale [<i>Meccanismo di interazione</i>]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
	delle proteasi dell'HIV.	
Altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (per es. delavirdina, nevirapina)* [<i>substrati, inibitori del CYP3A4 o induttori del CYP450</i>]	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> dimostrano che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli NNRTI e che voriconazolo può inibire il metabolismo degli NNRTI. I risultati degli effetti di efavirenz sul voriconazolo suggeriscono che il metabolismo di voriconazolo può essere indotto da un NNRTI.	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia, e un aggiustamento della dose.
Cimetidina (400 mg BID) [<i>inibitore non specifico del CYP450 con azione di incremento del pH gastrico</i>]	Voriconazolo C_{max} ↑ 18% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 23%	Nessun aggiustamento della dose.
Digossina (0,25 mg QD) [<i>substrato della P-gp</i>]	Digossina C_{max} ↔ Digossina AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Indinavir (800 mg TID) [<i>inibitore e substrato del CYP3A4</i>]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} ↔ Voriconazolo AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Antibiotici macrolidi Eritromicina (1 g BID) [<i>inibitore del CYP3A4</i>] Azitromicina (500 mg QD)	 Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔ L'effetto di voriconazolo sia sull'azitromicina che sull'eritromicina non è noto.	 Nessun aggiustamento della dose.
Acido micofenolico (1 g in dose singola) [<i>substrato della UDP-glucoronil transferasi</i>]	Acido micofenolico C_{max} ↔ Acido micofenolico AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Prednisolone (60 mg in dose singola) [<i>substrato del CYP3A4</i>]	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nessun aggiustamento della dose.
Ranitidina (150 mg BID) [<i>aumenta il pH gastrico</i>]	Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di Voriconazolo Pfizer in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Voriconazolo Pfizer non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici per la madre non superino chiaramente i potenziali rischi per il feto.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono sempre fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento.

Allattamento

L'escrezione di voriconazolo nel latte materno non è stata valutata. L'allattamento deve essere sospeso quando viene avviato il trattamento con Voriconazolo Pfizer.

Fertilità

In uno studio sugli animali non è stata dimostrata alcuna limitazione della fertilità in ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Voriconazolo Pfizer altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Può causare alterazioni transitorie e reversibili a carico della vista, incluso offuscamento della vista, percezione visiva alterata/potenziata e/o fotofobia. I pazienti devono evitare compiti potenzialmente pericolosi, come guidare veicoli o usare macchinari quando si presentano questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di voriconazolo si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2000 soggetti (di cui 1655 pazienti arruolati in studi terapeutici e 279 in studi profilattici). Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti affetti da HIV con candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergillosi e volontari sani. Settecentocinque (705) pazienti sono stati sottoposti al trattamento con voriconazolo per oltre 12 settimane e 164 pazienti di questi sono stati trattati con voriconazolo per oltre 6 mesi.

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono stati disturbi della vista, ipertensione, rash, vomito, nausea, diarrea, cefalea, edema periferico, test di funzionalità epatica anormale, distress respiratorio e dolore addominale.

Le reazioni avverse sono state generalmente di gravità lieve-moderata. Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative quando i dati di sicurezza sono stati analizzati in base ad età, razza o sesso di appartenenza.

Tabella delle reazioni avverse

Poiché la maggior parte degli studi sono stati effettuati in aperto, nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse che possono avere una relazione di causalità e sono suddivise per classificazione sistemica organica e frequenza.

Le categorie di frequenza sono indicate come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Molto raro ($<1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Effetti indesiderati segnalati in soggetti in trattamento con voriconazolo:

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse da farmaco
Infezioni ed infestazioni	
Comune	Gastroenterite, sinusite, gengivite
Raro	Colite pseudo membranosa linfangite, peritonite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Carcinoma a cellule squamose*

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, anemia
Non comune	Coagulazione intravasale disseminata, insufficienza midollare, leucopenia, linfadenopatia, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità
Non comune	Reazione anafilattoide
Patologie endocrine	
Non comune	Insufficienza surrenalica ipotiroidismo
Raro	Iperitiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto Comune	Edema periferico
Comune	Ipoglicemia, ipokaliemia Iponatremia*
Disturbi psichiatrici	
Comune	Depressione, allucinazioni, ansia insonnia, agitazione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Convulsione, tremore, parestesia, ipertonia, sonnolenza, sincope, capogiri
Non comune	Edema cerebrale, encefalopatia, disturbo extrapiramidale, neuropatia periferica, atassia, ipoestesia, disgeusia, nistagmo
Raro	Encefalopatia epatica ,sindrome di Guillain-Barre
Patologie dell'occhio	
Molto comune	Compromissione della vista (inclusi offuscamento della vista [vedere paragrafo 4.4], cromatopsia e fotofobia)
Comune	Emorragia retinica
Non comune	Crisi oculogira, disturbo del nervo ottico (inclusa neurite ottica, vedere paragrafo 4.4), Papilledema (vedere paragrafo 4.4), sclerite, blefarite, diplopia
Raro	Atrofia ottica, opacità della cornea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Ipoacusia, vertigini, tinnito
Patologie cardiache	
Comune	Aritmia sopraventricolare tachicardia, bradicardia
Non comune	Fibrillazione ventricolare, extrasistoli ventricolari, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare
Raro	Torsioni di punta, blocco totale atrioventricolare, blocco di branca, ritmo nodale
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione, flebite
Non comune	Tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto Comune	Distress respiratorio

Comune	Sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea
Comune	Dispepsia, stipsi, cheilite
Non comune	Pancreatite, duodenite, glossite, edema della lingua
Patologie epatobiliari	
Molto Comune	Test di funzionalità epatica anormale (compreso AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma-glutamil transpeptidasi [GGT], lattato deidrogenasi [LDH], bilirubina)
Comune	Ittero, ittero colestatico, epatite
Non comune	Insufficienza epatica, epatomegalia, colecistite, colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Rash
Comune	Dermatite esfoliativa, rash maculopapulare, prurito, alopecia, eritema
Non comune	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, psoriasi, orticaria, dermatite allergica, fototossicità, rash maculare, rash papulare, porpora, eczema
Raro	Pseudoporfiria, eruzione fissa da farmaci
Non nota	Lupus eritematoso cutaneo*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Dolore alla schiena
Non comune	Artrite
Non nota	Periostite
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale acuta, ematuria
Non comune	Necrosi tubulare renale Proteinuria, nefrite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia
Comune	Dolore toracico, edema della faccia, astenia, malattia simil-influenzale, Brividi, astenia
Non comune	Reazione in sede di iniezione
Esami diagnostici	
Comune	Creatinina ematica aumentata
Non comune	Prolungato del QTc all'elettrocardiogramma, aumento dell'urea ematica, ipercolesterolemia

* Effetti indesiderati identificati durante l'utilizzo post-marketing

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Disturbi della vista

Negli studi clinici, i casi di compromissione della vista sono stati molto comuni con voriconazolo. In questi studi terapeutici circa il 21% dei soggetti ha riportato alterazione/aumento della percezione visiva, offuscamento della vista, alterata percezione dei colori o fotofobia con un trattamento sia a breve termine sia a lungo termine. Questi disturbi della vista sono stati transitori e completamente reversibili e la maggior parte si sono risolti spontaneamente nell'arco di 60 minuti, senza che siano stati osservati effetti a lungo termine clinicamente significativi a carico della vista. E' stato osservato che tali effetti si attenuano con il proseguimento del trattamento con voriconazolo. I disturbi della vista

sono stati generalmente lievi, solo raramente hanno richiesto la sospensione del trattamento e non sono stati associati a sequele a lungo termine. I disturbi della vista possono essere associati ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

Il meccanismo d'azione non è noto, sebbene il sito d'azione sia probabilmente localizzato all'interno della retina. In uno studio effettuato su volontari sani in cui è stato analizzato l'impatto di voriconazolo sulla funzione della retina, voriconazolo ha causato una riduzione dell'ampiezza del tracciato all'elettroretinogramma (ERG). L'ERG misura le correnti elettriche nella retina. Le alterazioni rilevate all'ERG non sono peggiorate nell'arco di 29 giorni di trattamento e si sono risolte completamente quando voriconazolo è stato sospeso.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di reazioni avverse prolungate a carico della vista (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni dermatologiche

Le reazioni dermatologiche si sono verificate comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma questi pazienti presentavano gravi malattie di base ed assumevano contemporaneamente altri medicinali. La maggior parte dei casi di rash cutaneo sono stati di intensità lieve-moderata. I pazienti hanno raramente sviluppato gravi reazioni cutanee, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer.

Se un paziente sviluppa rash cutaneo dovrà essere attentamente monitorato ed il trattamento con Voriconazolo Pfizer dovrà essere sospeso qualora le lesioni dovessero peggiorare. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità, in particolare nel corso di trattamenti a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi di carcinoma a cellule squamose della pelle in pazienti trattati con Voriconazolo Pfizer per periodi prolungati; il meccanismo non è stato stabilito (vedere paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica

Nel programma clinico con voriconazolo l'incidenza complessiva di significative alterazioni delle transaminasi è stata del 13,5% (258/1918) nei soggetti trattati con voriconazolo. Le alterazioni degli indici di funzionalità epatica possono essere associate ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

La maggior parte delle alterazioni riscontrate ai test di funzionalità epatica si sono risolte nel corso del trattamento senza un aggiustamento della dose o dopo un aggiustamento della dose, inclusa la sospensione del trattamento.

Il trattamento con voriconazolo è stato raramente associato a casi gravi di epatotossicità in pazienti con altre condizioni di base gravi. Tra questi, ci sono stati alcuni casi di ittero e rari casi di epatite e insufficienza epatica che hanno portato al decesso (vedere paragrafo 4.4).

Profilassi

In uno studio in aperto, comparativo e multicentrico per il confronto di voriconazolo e itraconazolo, come profilassi primaria in adulti e adolescenti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) senza una precedente IFI certa o probabile, la sospensione definitiva di voriconazolo a causa di eventi avversi è stata segnalata nel 39,3% dei casi rispetto al 39,6% dei casi per il braccio con itraconazolo. Eventi avversi di natura epatica correlati alla terapia hanno comportato la sospensione definitiva del farmaco dello studio per 50 soggetti (21,4%) trattati con voriconazolo e per 18 soggetti (7,1%) trattati con itraconazolo.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di voriconazolo è stata studiata in 285 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e < 12 anni trattati con voriconazolo in studi di farmacocinetica (127 pazienti pediatriche) ed in programmi per uso compassionevole (158 pazienti pediatriche). Il profilo delle reazioni avverse in questi 285 pazienti pediatriche è risultato simile a quello osservato negli adulti. I dati post-marketing suggeriscono che nella

popolazione pediatrica le reazioni cutanee (in particolare eritema) possono verificarsi con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione adulta. Nei 22 pazienti di età inferiore ai 2 anni trattati con voriconazolo in un programma per uso compassionevole, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (per le quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni di fotosensibilità (1), aritmie (1), pancreatite (1), aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (1), aumento degli enzimi epatici (1), rash (1) e papilledema (1). Durante la fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati casi di pancreatite in pazienti pediatrici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici si sono verificati 3 casi di sovradosaggio accidentale. Tutti questi casi si sono verificati in pazienti pediatrici che hanno ricevuto voriconazolo per via endovenosa ad una dose cinque volte superiore alla dose raccomandata. È stata riportata una singola reazione avversa di fotofobia della durata di 10 minuti.

Non si conosce l'antidoto per voriconazolo.

Il voriconazolo viene eliminato attraverso la dialisi con una clearance di 121 ml/min. In caso di sovradosaggio, la dialisi può essere di aiuto per eliminare il voriconazolo dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici, codice ATC: J02AC03.

Meccanismo d'azione

Voriconazolo è un antimicotico triazolico. Il suo meccanismo d'azione principale è l'inibizione della demetilazione del 14 alfa-lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino. L'accumulo dei 14 alfa-metil-steroli è correlato alla conseguente perdita dell'ergosterolo nella membrana cellulare fungina e potrebbe essere alla base dell'attività antifungina di voriconazolo. È risultato evidente che voriconazolo è più selettivo per gli enzimi del citocromo P-450 fungino che per i vari sistemi enzimatici del citocromo P-450 dei mammiferi.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In 10 studi terapeutici, il valore mediano delle concentrazioni plasmatiche medie e massime nei singoli soggetti calcolata in tutti gli studi è stato rispettivamente pari a 2425 ng/ml (intervallo inter-quartile da 1193 a 4380 ng/ml) e 3742 ng/ml (intervallo inter-quartile da 2027 a 6302 ng/ml). Negli studi clinici non è stata trovata una correlazione positiva tra concentrazione plasmatica media, massima o minima di voriconazolo ed efficacia e questa correlazione non è stata valutata negli studi sulla profilassi.

Le analisi di farmacocinetica-farmacodinamica dei dati ottenuti dagli studi clinici hanno identificato associazioni positive tra le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e sia le alterazioni dei test di funzionalità epatica sia i disturbi della vista. Aggiustamenti delle dosi non sono stati valutati negli studi sulla profilassi.

Efficacia e sicurezza clinica

Il voriconazolo *in vitro* mostra un'attività antimicotica ad ampio spettro con un'elevata potenza antifungina nei confronti delle specie di *Candida* (inclusa la *C. krusei*, resistente al fluconazolo, ed i ceppi resistenti di *C. glabrata* e *C. albicans*) e un'attività fungicida nei confronti di tutte le specie di *Aspergillus* studiate. Inoltre, voriconazolo mostra un'attività fungicida *in vitro* nei confronti di patogeni fungini emergenti, inclusi quelli come lo *Scedosporium* o il *Fusarium* che hanno una sensibilità limitata agli antimicotici attualmente disponibili.

L'efficacia clinica, definita come risposta parziale o completa) è stata dimostrata per *Aspergillus* spp., tra cui *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; per *Candida* spp., incluse *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* e un numero limitato di *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, e *C. guilliermondii*; per *Scedosporium* spp., inclusi *S. apiospermum*, *S. prolificans* e per *Fusarium* spp.

Le altre infezioni micotiche trattate (con risposta spesso o parziale o completa) includono casi isolati di *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., incluso *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp., incluse le infezioni da *T. beigelii*.

L'attività *in vitro* nei confronti di ceppi fungini di isolamento clinico è stata osservata per *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. e *Histoplasma capsulatum*, con la maggior parte dei ceppi inibiti da concentrazioni di voriconazolo comprese tra 0,05 e 2 µg/ml.

È stata dimostrata l'attività *in vitro* nei confronti dei seguenti patogeni, ma non si conosce il significato clinico: *Curvularia* spp. e *Sporothrix* spp.

Breakpoints

I campioni per le colture fungine e per altri importanti test di laboratorio (sierologia, istopatologia) devono essere ottenuti prima di avviare il trattamento per potere isolare ed identificare i microrganismi responsabili dell'infezione. Il trattamento può essere avviato prima che i risultati delle colture e degli altri test di laboratorio siano disponibili; tuttavia, una volta che i risultati sono disponibili, la terapia antifungina dovrà essere modificata di conseguenza.

Le specie fungine patogene più frequentemente coinvolte nel causare infezioni nell'uomo comprendono *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*; tutte mostrano minime concentrazioni inibenti (MIC) inferiori a 1 mg/L nei confronti del voriconazolo.

Tuttavia, l'attività *in vitro* del voriconazolo nei confronti di varie specie di *Candida* non è uniforme. Nello specifico, per *C. glabrata*, le MIC del voriconazolo dei ceppi resistenti a fluconazolo sono proporzionalmente più elevate di quelle relative dei ceppi sensibili a fluconazolo. Pertanto, deve essere fatto ogni tentativo di identificazione della specie di *Candida*. Se è disponibile un test di sensibilità agli antifungini, i risultati delle MIC possono essere interpretati utilizzando i breakpoints stabiliti dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Breakpoints EUCAST

Specie di <i>Candida</i>	Breakpoint delle MIC (mg/L)	
	≤ S (Sensibile)	> R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Evidenza insufficiente	
<i>Candida krusei</i> ³	Evidenza insufficiente	
Altre <i>Candida</i> spp. ⁴	Evidenza insufficiente	
¹ Ceppi con valori di MIC superiori al breakpoint Sensibile (S) sono rari o non ancora riportati. I test di identificazione e sensibilità antimicrobica su		

questi ceppi fungini di isolamento clinico devono essere ripetuti e, se il risultato è confermato, il ceppo isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento.

² Negli studi clinici, la risposta al voriconazolo nei pazienti con infezioni da *C. glabrata* è stata del 21% più bassa rispetto a *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Tuttavia, questa ridotta risposta non era correlata a MIC elevate.

³ Negli studi clinici, la risposta al voriconazolo nelle infezioni da *C. krusei* è stata simile a quella nelle infezioni da *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Tuttavia, poiché ci sono stati solo 9 casi disponibili per l'analisi EUCAST, attualmente vi è insufficiente evidenza per stabilire breakpoints clinici per *C. krusei*.

⁴ EUCAST non ha determinato breakpoints non correlati per il voriconazolo.

Esperienza clinica

Il successo clinico in questo paragrafo è definito come risposta parziale o completa.

Infezioni da *Aspergillus* – efficacia in pazienti con aspergillosi e prognosi infausta

Voriconazolo possiede un'attività fungicida *in vitro* nei confronti di *Aspergillus* spp. L'efficacia e l'aumento della sopravvivenza nei pazienti in terapia con voriconazolo rispetto a quelli trattati con amfotericina B convenzionale nel trattamento primario dell'aspergillosi acuta invasiva è stata dimostrata in uno studio multicentrico randomizzato in aperto effettuato su 277 pazienti immunocompromessi trattati per 12 settimane. Voriconazolo è stato somministrato per via endovenosa con una dose da carico di 6 mg/kg ogni 12 ore per le prime 24 ore, seguita da una dose di mantenimento di 4 mg/kg ogni 12 ore per almeno 7 giorni. La terapia è stata quindi sostituita con la formulazione per via orale, ad una dose di 200 mg ogni 12 ore. La durata mediana della terapia con voriconazolo per via endovenosa è stata di 10 giorni (range 2-85 giorni). Dopo la terapia con voriconazolo per via endovenosa, la durata mediana della terapia con voriconazolo per via orale è stata di 76 giorni (range 2-232 giorni).

Una risposta globale soddisfacente (risoluzione completa o parziale di tutti i sintomi e segni attribuibili, anomalie radiografiche/broncoscopiche presenti al basale) è stata riscontrata nel 53% dei pazienti trattati con voriconazolo rispetto al 31% dei pazienti trattati con il farmaco di confronto. La percentuale di sopravvivenza per il voriconazolo a 84 giorni è stata significativamente superiore a quella rilevata per il farmaco di confronto ed un beneficio clinicamente e statisticamente significativo è stato osservato a favore di voriconazolo sia per l'intervallo di tempo intercorso fino al momento del decesso sia per il tempo intercorso fino alla sospensione del trattamento a causa della tossicità del farmaco.

Questo studio ha confermato i risultati di un precedente studio prospettico in cui era stato ottenuto un esito positivo in soggetti con fattori di rischio per una prognosi infausta, inclusa la malattia del trapianto contro l'ospite e, in particolare, le infezioni cerebrali (normalmente associate ad una mortalità di circa il 100%).

Questi studi hanno incluso il trattamento dell'aspergillosi con localizzazione cerebrale, sinusale, polmonare e disseminata in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo e di organo solido, con neoplasie ematologiche, cancro ed AIDS.

Candidemia in pazienti non neutropenici

L'efficacia di voriconazolo rispetto al regime con amfotericina B seguito da fluconazolo nel trattamento primario della candidemia è stata dimostrata in uno studio di confronto in aperto. Sono stati inclusi nello studio 370 pazienti non neutropenici (età superiore a 12 anni) con candidemia documentata, 248 dei quali trattati con voriconazolo. Per 9 pazienti nel gruppo voriconazolo e 5 nel gruppo amfotericina B seguita da fluconazolo è stata inoltre dimostrata la presenza di un'infezione micotica sistemica documentata. I pazienti con insufficienza renale sono stati esclusi dallo studio. La durata mediana del trattamento è stata di 15 giorni per entrambi i bracci di trattamento. Nell'analisi

primaria il successo clinico, valutato in cieco da un Comitato di Revisione dei Dati (CRD) per lo studio dei medicinali, è stato definito come risoluzione/miglioramento di tutti i segni e sintomi clinici di infezione con eradicazione di *Candida* dal sangue e dai tessuti profondi infetti 12 settimane dopo il termine del trattamento (EOT). I pazienti che non sono stati valutati 12 settimane dopo EOT sono stati considerati come fallimenti. In questa analisi, il successo clinico è stato riscontrato nel 41% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

In un'analisi secondaria, nella quale è stata adottata la valutazione del CRD all'ultimo *time point* valutabile (EOT, o 2, 6 o 12 settimane dopo EOT), voriconazolo e un regime di trattamento con amfotericina B seguita da fluconazolo hanno mostrato un successo clinico del 65% e 71% rispettivamente.

La valutazione dello sperimentatore del successo clinico ad ognuno dei *time point* dallo studio è illustrata nella seguente tabella.

<i>Time point</i>	<i>Voriconazolo</i> (N=248)	<i>Amfotericina B</i> → <i>fluconazolo</i> (N=122)
<i>EOT</i>	178 (72%)	88 (72%)
<i>2 settimane dopo EOT</i>	125 (50%)	62 (51%)
<i>6 settimane dopo EOT</i>	104 (42%)	55 (45%)
<i>12 settimane dopo EOT</i>	104 (42%)	51 (42%)

Infezioni gravi da *Candida* refrattarie

Lo studio ha incluso 55 pazienti con infezioni sistemiche gravi da *Candida* refrattarie (incluse candidemia, candidiasi disseminata e altre candidiasi invasive) nelle quali il precedente trattamento antimicotico, in particolare con fluconazolo, non era stato efficace. In 24 pazienti è stata ottenuta una risposta positiva (in 15 casi la risposta è stata completa e in 9 casi è stata parziale). Nelle specie non *albicans* resistenti al fluconazolo è stato riscontrato un esito positivo in 3 casi su 3 di infezioni da *C. krusei* (risposta completa) ed in 6 casi su 8 di infezioni da *C. glabrata* (5 risposte complete, 1 risposta parziale). I dati di efficacia clinica sono supportati da un numero limitato di dati sulla sensibilità.

Infezioni da *Scedosporium* e *Fusarium*

E' stato dimostrato che voriconazolo è efficace nei confronti dei seguenti patogeni fungini rari:

Scedosporium spp.: Una risposta positiva alla terapia con voriconazolo è stata riscontrata in 16 (6 risposte complete e 10 parziali) dei 28 pazienti con infezioni da *S. apiospermum* e in 2 (in entrambi i casi risposte parziali) dei 7 pazienti con infezioni da *S. prolificans*. Inoltre, una risposta positiva è stata riscontrata in 1 dei 3 pazienti con infezioni causate da più di un microrganismo, incluso lo *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Sette pazienti su 17 (3 risposte complete e 4 parziali) sono stati trattati con successo con voriconazolo. Di questi 7 pazienti, 3 presentavano un'infezione oculare, 1 sinusale e 3 avevano un'infezione disseminata. Altri quattro pazienti con fusariosi avevano un'infezione causata da diversi microrganismi; in 2 di loro l'esito del trattamento è stato positivo.

La maggior parte dei pazienti in terapia con voriconazolo per il trattamento delle suddette rare infezioni erano stati intolleranti o refrattari a precedenti terapie antimicotiche.

Profilassi primaria di infezioni micotiche invasive – Efficacia nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali (HSCT) senza una precedente infezione micotica invasiva (IFI) certa o probabile.

Voriconazolo è stato messo a confronto con itraconazolo come profilassi primaria in uno studio in aperto, comparativo, multicentrico su adulti e adolescenti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) senza una precedente IFI certa o probabile. Il successo dello studio è stato definito come la capacità di continuare la profilassi con il farmaco dello studio per 100 giorni dopo il trapianto (HSCT) (senza interruzioni >14 giorni) e la sopravvivenza senza l'insorgenza di una IFI certa o probabile per 180 giorni dopo il trapianto (HSCT). Il gruppo MITT (Modified Intent-To-Treat) comprendeva 465 pazienti che erano stati sottoposti a trapianto allogenico (HSCT) di cui il 45% con leucemia mieloide acuta (LMA). Il 58% dei pazienti seguiva un regime di condizionamento mieloablato. La profilassi con il farmaco dello studio è iniziata immediatamente dopo il trapianto (HSCT): a 224 pazienti è stato somministrato voriconazolo e a 241 pazienti itraconazolo. La durata mediana della profilassi con il farmaco dello studio è stata di 96 giorni per voriconazolo e 68 giorni per itraconazolo nel gruppo MITT.

I tassi di successo e altri endpoint secondari sono riportati nella seguente tabella:

Endpoint dello studio	Voriconazolo N=224	Itraconazolo N=241	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (IC) del 95%	Valore- p
Successo al Giorno 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Successo al Giorno 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completati almeno 100 giorni di profilassi con il farmaco in studio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Sopravvivenza al Giorno 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
IFI certa o probabile sviluppata fino al Giorno 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
IFI certa o probabile sviluppata fino al Giorno 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
IFI certa o probabile sviluppata durante la somministrazione del farmaco in studio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Endpoint primario dello studio

** Differenza tra le proporzioni, IC del 95% e valore-p ottenuti dopo la correzione per randomizzazione

Il tasso di insorgenza di IFI fino al Giorno 180 e l'endpoint primario dello studio, rappresentato dal Successo al Giorno 180, per i pazienti con Leucemia Mieloide Acuta (LMA) e sottoposti a regime di condizionamento mieloablato, rispettivamente, sono riportati nella seguente tabella:

LMA

Endpoint dello studio	Voriconazolo (N=98)	Itraconazolo (N=109)	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (IC) del 95%
Insorgenza IFI – Giorno 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Successo al Giorno 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Endpoint primario dello studio

** Non-inferiorità dimostrata con un margine del 5%

*** Differenza tra le proporzioni e IC del 95% ottenuta dopo la correzione per randomizzazione

Regimi di condizionamento mieloablato

Endpoint dello studio	Voriconazolo (N=125)	Itraconazolo (N=143)	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (IC) del 95%
Insorgenza IFI – Giorno 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **

Successo al Giorno 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)*
-------------------------	------------	------------	----------------------

* Endpoint primario dello studio

** Non-inferiorità dimostrata con un margine del 5%

*** Differenza tra le proporzioni e IC del 95% ottenuta dopo la correzione per randomizzazione

Profilassi secondaria di IFI – Efficacia nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) con precedente infezione micotica invasiva (IFI) certa o probabile

Voriconazolo è stato studiato come farmaco di profilassi secondaria in uno studio in aperto, non-comparativo, multicentrico su pazienti adulti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) con precedente IFI certa o probabile. L'endpoint primario era il tasso di insorgenza di IFI certa o probabile durante il primo anno dopo HSCT. Il gruppo MITT comprendeva 40 pazienti con precedente IFI, tra cui 31 con aspergilloso, 5 con candidiasi e 4 con altri tipi di IFI. La durata media della profilassi con il farmaco dello studio è stata di 95,5 giorni per il gruppo MITT.

Una IFI certa o probabile si è sviluppata nel 7,5% (3/40) dei pazienti durante il primo anno dopo HSCT, tra cui un paziente con candidemia, uno con scedosporiosi (entrambi recidive di una precedente IFI) e uno con zigomicosi. Il tasso di sopravvivenza è stato dell'80,0% (32/40) al Giorno 180 e del 70,0% (28/40) dopo 1 anno.

Durata del trattamento

Negli studi clinici, 705 pazienti sono stati trattati con voriconazolo per oltre 12 settimane e 164 di questi hanno assunto il farmaco per oltre 6 mesi.

Popolazione pediatrica

Sessantuno pazienti pediatrici di età compresa tra 9 mesi e 15 anni con infezioni micotiche invasive accertate o probabili sono stati trattati con voriconazolo. Questa popolazione includeva 34 pazienti di età compresa tra 2 e < 12 anni e 20 pazienti tra 12 e 15 anni.

La maggior parte (57/61) non aveva risposto a precedenti terapie antimicotiche. Gli studi terapeutici hanno incluso 5 pazienti di età 12-15 anni, mentre gli altri pazienti hanno ricevuto voriconazolo nell'ambito dei programmi sull'uso compassionevole. Le malattie di base in questi pazienti includevano neoplasie ematologiche (27 pazienti) e malattia granulomatosa cronica (14 pazienti). L'infezione micotica maggiormente trattata è stata l'aspergilloso (43/61; 70%).

Studi clinici sull'intervallo QTc

E' stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, in dose singola verso placebo per valutare l'effetto sull'intervallo QTc in volontari sani trattati con ketoconazolo e con tre dosi di voriconazolo somministrato per via orale. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi dell'intervallo QTc aggiustati per il placebo dopo somministrazione di 800, 1200 e 1600 mg di voriconazolo è stato rispettivamente pari a 5,1, 4,8 e 8,2 msec per voriconazolo e 7,0 msec per ketoconazolo 800 mg. Nessun soggetto in nessun gruppo ha riportato un incremento dell'intervallo QTc \geq 60 msec rispetto al basale. In nessun soggetto è stato rilevato un intervallo potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico superiore alla soglia di 500 msec.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche generali

La farmacocinetica di voriconazolo è stata studiata in soggetti sani, in particolari popolazioni e nei pazienti. Durante la somministrazione orale di dosi da 200 mg o 300 mg due volte al giorno per 14 giorni in pazienti a rischio di aspergilloso (principalmente pazienti con neoplasie maligne dei tessuti linfatici ed emopoietici), le caratteristiche farmacocinetiche osservate di assorbimento rapido e costante, accumulo e farmacocinetica non lineare erano in accordo con quelle osservate nei volontari sani.

La farmacocinetica di voriconazolo non è lineare a causa della saturazione del suo metabolismo. Per questo motivo, quando si aumentano le dosi si osserva un'esposizione al farmaco che non è proporzionale alla dose, bensì maggiore. Si calcola che in media un incremento della dose orale da

200 mg due volte al giorno a 300 mg due volte al giorno porti ad un aumento di 2,5 volte nell'esposizione al farmaco (AUC_{τ}). La dose di mantenimento per via orale di 200 mg (o 100 mg per i pazienti di peso corporeo inferiore a 40 kg) determina un'esposizione a voriconazolo simile alla somministrazione di 3 mg/kg per via endovenosa. Una dose di mantenimento per via orale di 300 mg (o 150 mg per i pazienti di peso corporeo inferiore a 40 kg) determina un'esposizione simile alla somministrazione di 4 mg/kg per via endovenosa. Quando si somministrano le dosi da carico raccomandate per via endovenosa o orale, le concentrazioni plasmatiche prossime allo steady-state vengono raggiunte entro le prime 24 ore dalla somministrazione. Se non viene somministrata la dose da carico, l'accumulo si verifica con la somministrazione di dosi multiple due volte al giorno e le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di voriconazolo vengono raggiunte entro il 6° giorno nella maggior parte dei soggetti.

Assorbimento

Voriconazolo viene rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale e le massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) vengono raggiunte a 1-2 ore dalla somministrazione. E' stata stimata una biodisponibilità assoluta di voriconazolo dopo somministrazione orale pari al 96%. Quando si somministrano dosi multiple di voriconazolo insieme ad un pasto ricco di grassi la C_{max} e la AUC_{τ} si riducono rispettivamente del 34% e del 24%. L'assorbimento di voriconazolo non viene modificato dalle alterazioni del pH gastrico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di voriconazolo allo steady-state è pari a 4,6 l/kg, il che suggerisce un'ampia distribuzione nei tessuti. Il legame con le proteine plasmatiche è del 58%.

I campioni del liquido cerebrospinale prelevati da otto pazienti in un programma di studio per uso compassionevole hanno evidenziato concentrazioni rilevabili di voriconazolo in tutti i pazienti.

Biotrasformazione

Gi studi *in vitro* hanno dimostrato che voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi epatici del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4.

La variabilità inter-soggetto della farmacocinetica di voriconazolo è elevata.

Gli studi *in vivo* indicano che il CYP2C19 è considerevolmente coinvolto nel metabolismo di voriconazolo. Questo enzima presenta un polimorfismo genetico. Per esempio, si prevede che il 15-20% delle popolazioni asiatiche siano scarsi metabolizzatori. Per la popolazione caucasica e per quella afro-americana si prevede che gli scarsi metabolizzatori siano il 3-5%. Gli studi condotti su soggetti sani caucasici e giapponesi hanno dimostrato che gli scarsi metabolizzatori presentano, in media, un'esposizione al voriconazolo 4 volte maggiore (AUC_{τ}) rispetto alle controparti omozigoti che sono buoni metabolizzatori. I soggetti che sono buoni metabolizzatori eterozigoti presentano un'esposizione al voriconazolo in media 2 volte superiore alle controparti omozigoti che sono buoni metabolizzatori.

Il principale metabolita del voriconazolo è il N-ossido, che rappresenta il 72% dei metaboliti radiomarcati in circolo nel plasma. Questo metabolita possiede una attività antimicotica minima e pertanto non contribuisce all'efficacia complessiva del voriconazolo.

Eliminazione

Voriconazolo viene eliminato per via epatica e meno del 2% della dose viene eliminato immodificato nelle urine.

Dopo somministrazione di una dose radiomarcata di voriconazolo, circa l'80% della radioattività si ritrova nelle urine dopo somministrazione multipla per via endovenosa e l'83% nelle urine dopo somministrazione multipla per via orale. La maggior parte (> 94%) della radioattività totale viene escreta nelle prime 96 ore dopo somministrazione orale e endovenosa.

L'emivita terminale di voriconazolo dipende dalla dose ed è circa di 6 ore dopo somministrazione di 200 mg (via orale). Poiché la farmacocinetica non è lineare, l'emivita terminale non è utile per prevedere l'accumulo o l'eliminazione di voriconazolo.

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Sesso di appartenenza

In uno studio con dosi multiple per via orale, la C_{max} e la AUC_{τ} in donne sane giovani sono state rispettivamente dell'83% e del 113% più elevate rispetto a quanto riscontrato in soggetti maschi sani giovani (18-45 anni). Nello stesso studio, non sono state riscontrate differenze significative nella C_{max} e AUC_{τ} tra soggetti sani maschi anziani e donne sane anziane (età \geq 65 anni).

Nel programma clinico non è stato effettuato alcun aggiustamento della dose in base al sesso. Il profilo di sicurezza e le concentrazioni plasmatiche osservate nei pazienti maschi e femmine erano sovrapponibili. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose in base al sesso di appartenenza.

Anziani

In uno studio con dosi multiple per via orale, la C_{max} e la AUC_{τ} in soggetti maschi sani anziani (età \geq 65 anni) sono state del 61% e 86% rispettivamente più elevate rispetto a quanto riscontrato in soggetti maschi sani giovani (18-45 anni). Non sono state osservate differenze significative nella C_{max} e AUC_{τ} tra donne sane anziane (età \geq 65 anni) e donne sane giovani (18-45 anni).

Negli studi terapeutici non è stato effettuato alcun aggiustamento della dose in base all'età. È stata osservata una correlazione tra concentrazioni plasmatiche ed età. Il profilo di sicurezza di voriconazolo nei pazienti giovani ed anziani è simile e pertanto non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Le dosi raccomandate nei bambini e nei pazienti adolescenti si basano su un'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione ottenuti da 112 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni e 26 pazienti adolescenti immunocompromessi di età compresa tra 12 e < 17 anni. In 3 studi pediatrici di farmacocinetica sono state valutate dosi multiple di 3, 4, 6, 7 e 8 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa, e dosi multiple di 4 mg/kg, 6 mg/kg e 200 mg due volte al giorno per via orale (utilizzando la polvere per sospensione orale). In uno studio di farmacocinetica condotto su pazienti adolescenti sono state valutate dosi di carico per via endovenosa di 6 mg/kg due volte al giorno al 1° giorno, seguite da una dose per via endovenosa di 4 mg/kg due volte al giorno e per via orale di 300 mg in compresse due volte al giorno. Maggiore variabilità interindividuale è stata osservata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti.

Un confronto dei dati di farmacocinetica nelle popolazioni di pazienti pediatrici e adulti ha dimostrato che l'esposizione totale prevista (AUC_{τ}) nei bambini a seguito della somministrazione di una dose di carico di 9 mg/kg per via endovenosa era paragonabile a quella riscontrata negli adulti a seguito della somministrazione di una dose di carico di 6 mg/kg per via endovenosa. Le esposizioni totali previste nei bambini a seguito della somministrazione di dosi di mantenimento di 4 e 8 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa erano paragonabili a quelle riscontrate negli adulti a seguito della somministrazione di dosi rispettivamente di 3 e 4 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa. L'esposizione totale prevista nei bambini a seguito della somministrazione di una dose di mantenimento di 9 mg/kg (fino ad un massimo di 350 mg) due volte al giorno per via orale è risultata paragonabile a quella riscontrata negli adulti a seguito della somministrazione di 200 mg due volte al giorno per via orale. La somministrazione di una dose di 8 mg/kg per via endovenosa determinerà un'esposizione al voriconazolo circa 2 volte maggiore rispetto a una dose di 9 mg/kg somministrata per via orale.

La dose di mantenimento per via endovenosa più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti riflette la maggiore capacità di eliminazione dei pazienti pediatrici a causa di un rapporto maggiore tra massa epatica e peso corporeo. Tuttavia, la biodisponibilità orale può essere limitata nei pazienti

pediatrici che presentano malassorbimento ed un peso corporeo molto basso in relazione all'età. In questo caso, si raccomanda la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa.

Le esposizioni al voriconazolo nella maggior parte dei pazienti adolescenti è risultata paragonabile a quelle riscontrate negli adulti che ricevevano gli stessi regimi posologici. Tuttavia, un'esposizione più bassa al voriconazolo è stata osservata in alcuni giovani adolescenti con un basso peso corporeo rispetto agli adulti. È probabile che questi soggetti possono metabolizzare il voriconazolo in modo più simile ai bambini che agli adulti. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, adolescenti di età compresa tra 12 e 14 anni e di peso corporeo inferiore a 50 kg devono ricevere le dosi indicate per i bambini (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

In uno studio in dose singola per via orale (200 mg) effettuato in soggetti con normale funzionalità renale e in soggetti con compromissione della funzionalità renale di grado moderato (clearance della creatinina 41-60 ml/min) o grave (clearance della creatinina < 20 ml/min), la farmacocinetica di voriconazolo non è stata modificata in modo significativo dalla compromissione renale. Il legame di voriconazolo con le proteine plasmatiche è simile in soggetti con diversi gradi di compromissione renale. (Vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Dopo una singola dose orale (200 mg), la AUC era del 233% maggiore in soggetti con cirrosi epatica lieve-moderata (Child-Pugh A e B) rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. Il legame di voriconazolo con le proteine plasmatiche non è stato modificato dalla compromissione epatica.

In uno studio in dose multipla per via orale, la AUC_τ è risultata simile in soggetti con cirrosi epatica moderata (Child-Pugh B) trattati con una dose di mantenimento di 100 mg due volte al giorno e in soggetti con normale funzionalità epatica trattati con 200 mg due volte al giorno. Non sono disponibili i dati di farmacocinetica per i pazienti con grave cirrosi epatica (Child-Pugh C) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti con voriconazolo hanno indicato che il fegato è l'organo bersaglio. Come si verifica con altri agenti antimicotici, casi di epatotossicità si sono verificati con esposizioni plasmatiche simili a quelle raggiunte con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo. Nel ratto, nel topo e nel cane, il voriconazolo ha causato anche minime alterazioni a livello delle ghiandole surrenali. Gli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità o potenziale carcinogenico non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo.

Negli studi sulla riproduzione è stato osservato che il voriconazolo è teratogeno nei ratti ed embriotossico nei conigli in presenza di esposizioni sistemiche uguali a quelle raggiunte con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo. Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale effettuato sui ratti con esposizioni di farmaco inferiori a quelle raggiunte nell'uomo con le dosi terapeutiche, il voriconazolo ha prolungato la durata della gestazione e delle doglie, ha prodotto distocia con conseguente mortalità materna ed ha ridotto la sopravvivenza perinatale dei cuccioli. Gli effetti sul parto sono probabilmente mediati da meccanismi specie-specifici che coinvolgono la riduzione dei livelli di estradiolo e sono in linea con quelli osservati con altri antimicotici della classe degli azoli. La somministrazione di voriconazolo non ha indotto alcuna limitazione della fertilità in ratti maschi o femmine a livelli di esposizione simili a quelli raggiunti con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa:

Lattosio monoidrato

Amido pregelatinizzato

Sodio croscarmellosso
Povidone
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Glicerol triacetato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitori in HDPE contenenti 2, 30 o 100 compresse rivestite con film.
Confezioni in blister PVC/Alluminio da 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 o 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042239018 - "50 mg compresse rivestite con film" 2 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239020 - "50 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239032 - "50 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239044 - "50 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239057 - "50 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239069 - "50 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239071 - "50 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239083 - "50 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239095 - "50 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239107 - "50 mg compresse rivestite con film" 2 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 042239119 - "50 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 042239121 - "50 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 042239133 - "200 mg compresse rivestite con film" 2 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239145 - "200 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239158 - "200 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 042239160 - "200 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239172 - "200 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239184 - "200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239196 - "200 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239208 - "200 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239210 - "200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 042239222 - "200 mg compresse rivestite con film" 2 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 042239234 - "200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 042239246 - "200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in contenitore HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07/02/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Pfizer 40 mg/ml polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di sospensione orale contiene 40 mg di voriconazolo dopo ricostituzione con acqua.
Ogni flacone contiene 3 g di voriconazolo.

Eccipiente con effetto noto: ogni ml di sospensione contiene 0,54 g di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.
Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il voriconazolo è un agente antimicotico triazolico ad ampio spettro ed è indicato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni, nei seguenti casi:

Trattamento dell'aspergillosi invasiva.

Trattamento della candidemia in pazienti non-neutropenici.

Trattamento di infezioni gravi e invasive da *Candida* resistenti al fluconazolo (inclusa la *C. krusei*).

Trattamento di infezioni micotiche gravi causate da *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

Voriconazolo Pfizer deve essere somministrato principalmente a pazienti con infezioni a carattere progressivo che possono mettere in pericolo la vita del paziente stesso.

Profilassi di infezioni fungine invasive in pazienti ad alto rischio sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, Hematopoietic Stem Cell Transplant).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia devono essere monitorate e corrette, se necessario, prima di iniziare e durante la terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.4.).

Voriconazolo Pfizer è disponibile anche in compresse rivestite con film da 50 mg e 200 mg e in polvere per soluzione per infusione da 200 mg.

Trattamento

Adulti

La terapia deve essere iniziata con la dose da carico specificata di Voriconazolo Pfizer per via endovenosa o orale, in modo da poter raggiungere al primo giorno concentrazioni plasmatiche prossime allo stato stazionario. Sulla base dell'elevata biodisponibilità orale (96%; vedere paragrafo 5.2), è possibile il passaggio dalla somministrazione per via endovenosa a quella orale, quando clinicamente appropriato.

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

	Endovena	Orale	
		Pazienti di peso pari a 40 kg ed oltre*	Pazienti di peso inferiore ai 40 kg*
Dose da carico (prime 24 ore)	6 mg/kg ogni 12 ore	400 mg (10 ml) ogni 12 ore	200 mg (5 ml) ogni 12 ore
Dose di mantenimento (dopo le prime 24 ore)	4 mg/kg due volte al giorno	200 mg (5 ml) due volte al giorno	100 mg (2,5 ml) due volte al giorno

* Si applica anche ai pazienti di età pari o superiore ai 15 anni.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve basarsi sulla risposta clinica e micologica del paziente. Nel caso di un'esposizione a lungo termine a voriconazolo, ossia superiore a 180 giorni (6 mesi), il rapporto beneficio/rischio deve essere valutato attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Aggiustamento della dose (adulti)

Se la risposta del paziente al trattamento è inadeguata, la dose di mantenimento può essere aumentata a 300 mg due volte al giorno per via orale. Per i pazienti di peso inferiore ai 40 kg la dose orale può essere aumentata a 150 mg due volte al giorno.

Se il paziente non tollera il trattamento con una dose più elevata si dovrà ridurre la dose orale di 50 mg per volta fino a raggiungere la dose di mantenimento di 200 mg due volte al giorno (o di 100 mg due volte al giorno per i pazienti di peso inferiore ai 40 kg).

Se utilizzato per la profilassi, fare riferimento a quanto segue.

Bambini (di età compresa tra 2 e < 12 anni) e giovani adolescenti con peso corporeo ridotto (tra 12 e 14 anni e di peso corporeo < 50 kg)

Il voriconazolo deve essere somministrato in questi giovani adolescenti alle dosi indicate per i bambini in quanto essi possono metabolizzare il voriconazolo in modo più simile ai bambini che agli adulti.

Il regime posologico raccomandato è il seguente:

	Endovena	Orale
Dose da carico (prime 24 ore)	9 mg/kg ogni 12 ore	Non raccomandata
Dose di mantenimento (dopo le prime 24 ore)	8 mg/kg due volte al giorno	9 mg/kg due volte al giorno (la dose massima è di 350 mg due volte al giorno)

Nota: Basata su un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 112 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni e su 26 adolescenti immunocompromessi di età compresa tra 12 e < 17 anni.

Si raccomanda di iniziare la terapia con la somministrazione per via endovenosa, e la somministrazione orale deve essere considerata solo dopo che si sia verificato un significativo miglioramento clinico. Si deve notare che una dose di 8 mg/kg somministrata per via endovenosa

determina un'esposizione al voriconazolo circa 2 volte maggiore rispetto a una dose di 9 mg/kg somministrata per via orale.

Queste raccomandazioni sulla dose per via orale da utilizzare nei bambini si basano su studi condotti con la polvere per sospensione orale di voriconazolo. La bioequivalenza tra la polvere per sospensione orale e le compresse non è stata studiata nella popolazione pediatrica. Poiché si suppone che il tempo del transito gastro-enterico sia limitato nei pazienti pediatrici, l'assorbimento delle compresse può essere diverso nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti adulti. Si raccomanda pertanto l'impiego della sospensione orale nei bambini di età compresa tra 2 e < 12 anni.

Tutti gli altri adolescenti (tra 12 e 14 anni e peso corporeo ≥ 50 kg; tra 15 e 17 anni indipendentemente dal peso corporeo)

Il voriconazolo deve essere somministrato alle dosi previste per gli adulti.

Aggiustamento della dose (Bambini [tra 2 e <12 anni] e giovani adolescenti con peso corporeo ridotto [tra 12 e 14 anni e con peso corporeo <50 kg]).

Se la risposta del paziente al trattamento è inadeguata, la dose può essere aumentata di 1 mg/kg per volta (o di 50 mg per volta se inizialmente è stata usata la dose massima orale di 350 mg). Se il paziente non è in grado di tollerare il trattamento, ridurre la dose di 1 mg/kg per volta (o di 50 mg per volta se inizialmente è stata usata la dose massima orale di 350 mg).

L'uso nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e <12 anni con insufficienza epatica o renale non è stato studiato (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Profilassi negli adulti e nei bambini

La profilassi deve iniziare il giorno del trapianto e può essere somministrata fino a un massimo di 100 giorni. La profilassi deve essere la più breve possibile in base al rischio di sviluppo di una infezione fungina invasiva (IFI, Infezione Fungina Invasiva), definita dalla presenza di neutropenia o immunosoppressione. Può essere proseguita fino a un massimo di 180 giorni dopo il trapianto in caso di continua immunosoppressione o di insorgenza di una GvHD (malattia del trapianto contro l'ospite) (vedere paragrafo 5.1).

Dose

Il regime posologico raccomandato per la profilassi è lo stesso di quello adottato per il trattamento di pazienti nei rispettivi gruppi d'età. Vedere le tabelle sul trattamento riportate precedentemente.

Durata della profilassi

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di voriconazolo per un periodo superiore a 180 giorni non sono state adeguatamente studiate nell'ambito di studi clinici.

Una profilassi con voriconazolo della durata superiore a 180 giorni (6 mesi) deve essere valutata attentamente in termini di rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Le seguenti istruzioni sono valide sia per la terapia che per la profilassi.

Aggiustamento della dose

Per un uso a scopo profilattico, si raccomanda di non aggiustare la dose in caso di mancanza di efficacia o dell'insorgenza di eventi avversi correlati alla terapia. Nel caso dell'insorgenza di eventi avversi correlati alla terapia, deve essere presa in considerazione la sospensione della somministrazione di voriconazolo e l'eventuale uso di agenti antimicotici alternativi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Aggiustamento della dose in caso di somministrazione concomitante

La fenitoina può essere somministrata insieme a voriconazolo se si aumenta la dose di mantenimento di voriconazolo da 200 mg a 400 mg due volte al giorno per via orale (da 100 mg a 200 mg due volte al giorno per via orale nei pazienti di peso inferiore a 40 kg), vedere i paragrafi 4.4 e 4.5.

La somministrazione di voriconazolo insieme a rifabutin deve essere evitata, se possibile. Tuttavia, se tale associazione dovesse essere strettamente necessaria, si può aumentare la dose di mantenimento di voriconazolo per via orale da 200 mg a 350 mg, due volte al giorno (da 100 mg a 200 mg per via orale due volte al giorno nei pazienti di peso inferiore a 40 kg), vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Efavirenz può essere somministrato insieme a voriconazolo se si aumenta la dose di mantenimento di voriconazolo a 400 mg, ogni 12 ore e si riduce del 50% la dose di efavirenz, ossia 300 mg, una volta al giorno. Al termine del trattamento con voriconazolo, la dose iniziale di efavirenz va ripristinata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento posologico nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

La farmacocinetica di voriconazolo somministrato per via orale non viene modificata in presenza di una compromissione renale. Pertanto, nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave non è necessario un aggiustamento della posologia orale (vedere paragrafo 5.2).

Voriconazolo viene eliminato attraverso emodialisi con una clearance di 121 ml/min. Una seduta di emodialisi di 4 ore non consente di eliminare una quantità di voriconazolo sufficiente da giustificare un aggiustamento posologico.

Pazienti con compromissione epatica

In pazienti con cirrosi epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B) che assumono voriconazolo, si raccomanda l'impiego di voriconazolo alle dosi da carico standard, ma la dose di mantenimento deve essere dimezzata (vedere paragrafo 5.2).

L'impiego di voriconazolo in pazienti con grave cirrosi epatica cronica (Child-Pugh C) non è stato studiato.

Esistono dati limitati sulla sicurezza di Voriconazolo Pfizer in pazienti con valori anormali dei test di funzionalità epatica (aspartato aminotransferasi [AST], alanina aminotransferasi [ALT], fosfatasi alcalina [ALP] o bilirubina totale > 5 volte il limite superiore della norma).

L'impiego di voriconazolo è stato associato ad incrementi degli indici di funzionalità epatica ed alla presenza di segni clinici di danno epatico, come ittero, pertanto deve essere utilizzato nei pazienti con grave compromissione epatica solo se i benefici superano i potenziali rischi. I pazienti con compromissione epatica grave devono essere attentamente monitorati perché può svilupparsi tossicità da farmaco (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Voriconazolo Pfizer nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

La sospensione orale di Voriconazolo Pfizer deve essere assunta almeno un'ora prima, o due ore dopo, i pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante con i substrati del CYP3A4, terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide o chinidina in quanto un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con rifampicina, carbamazepina e fenobarbital in quanto è probabile che questi medicinali possano ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche del voriconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di dosi standard di voriconazolo con efavirenz alle dosi pari o superiori a 400 mg una volta al giorno è controindicata perché efavirenz a queste dosi riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani. Il voriconazolo inoltre aumenta significativamente le concentrazioni plasmatiche di efavirenz (vedere paragrafo 4.5, per dosi inferiori vedere paragrafo 4.4.).

Somministrazione concomitante con alte dosi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) perché ritonavir a queste dosi riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani (vedere paragrafo 4.5, per dosi inferiori vedere paragrafo 4.4.).

Somministrazione concomitante con gli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina), che sono substrati del CYP3A4, in quanto l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare ergotismo (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con sirolimus perché è probabile che il voriconazolo possa causare un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di sirolimus (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con l'erba di S. Giovanni (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Si raccomanda cautela quando Voriconazolo Pfizer viene prescritto ai pazienti con ipersensibilità ad altri composti azolici (vedere anche paragrafo 4.8).

Apparato cardiovascolare

Voriconazolo è stato associato a prolungamento dell'intervallo QTc. Sono stati segnalati rari casi di torsione di punta in pazienti in trattamento con voriconazolo che presentavano fattori di rischio quali anamnesi positiva per chemioterapia cardi tossica, cardiomiopatia, ipopotassiemia e assunzione di medicinali concomitanti che possono avere contribuito a tale effetto. Voriconazolo deve essere somministrato con cautela a pazienti che presentano condizioni potenzialmente favorevoli un'aritmia quali:

- Prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QTc
- Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca
- Bradicardia sinusale
- Aritmie sintomatiche pre-esistenti
- Assunzione concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia devono essere monitorate e corrette, se necessario, prima di iniziare e durante la terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.2.). E' stato effettuato uno studio in volontari sani per esaminare l'effetto di voriconazolo sull'intervallo QTc con somministrazione di dosi singole di voriconazolo fino a 4 volte superiori la dose giornaliera abituale. Nessun paziente ha riportato un intervallo al di sopra della soglia di 500 msec potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico (vedere paragrafo 5.1).

Epatotossicità

Negli studi clinici, sono stati segnalati casi non comuni di gravi reazioni epatiche durante il trattamento con voriconazolo (incluse manifestazioni cliniche di epatite, colestasi e insufficienza epatica fulminante, con casi di decesso). Episodi di reazioni epatiche sono stati riscontrati principalmente in pazienti con gravi condizioni cliniche di base (principalmente neoplasie ematologiche). Alcune reazioni epatiche di carattere transitorio, incluse epatite ed ittero, si sono verificate in pazienti nei quali non erano stati identificati altri fattori di rischio. I casi di disfunzione epatica si sono di solito risolti con la sospensione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità epatica

Nei pazienti in trattamento con Voriconazolo Pfizer occorre monitorare attentamente la tossicità epatica. La gestione clinica deve includere una valutazione di laboratorio della funzionalità epatica (in particolare AST e ALT) all'inizio del trattamento con Voriconazolo Pfizer, e almeno una volta alla settimana per il primo mese di trattamento. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile; tuttavia, se in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio il trattamento viene prolungato (vedere paragrafo 4.2), la frequenza di monitoraggio può essere ridotta a cadenza mensile, in assenza di variazioni dei valori della funzionalità epatica.

Se i valori delle analisi della funzionalità epatica dovessero aumentare notevolmente, Voriconazolo Pfizer deve essere sospeso, a meno che, a giudizio del medico, il rapporto rischio/beneficio del trattamento per il paziente giustifichi l'uso prolungato.

Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato sia nei bambini che negli adulti.

Reazioni avverse a carico della vista

Ci sono state segnalazioni di reazioni avverse prolungate a carico della vista, inclusi offuscamento della vista, neurite ottica e papilledema (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni avverse renali

Insufficienza renale acuta è stata osservata in pazienti in gravi condizioni in trattamento con Voriconazolo Pfizer. È probabile che i pazienti in trattamento con voriconazolo vengano trattati contemporaneamente con medicinali nefrotossici e che quindi presentino condizioni concomitanti che possano risultare in una riduzione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità renale

I pazienti dovranno essere monitorati per l'eventuale sviluppo di un'alterata funzionalità renale. Il monitoraggio dovrà includere la valutazione dei parametri di laboratorio, in particolare della creatinina sierica.

Monitoraggio della funzione pancreatica

I pazienti, in particolare i bambini, con fattori di rischio per pancreatite acuta (per es. chemioterapia recente, trapianto di cellule staminali ematopoietiche [HSCT]) devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer. In questa situazione clinica può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'amilasi o della lipasi sierica.

Reazioni avverse dermatologiche

Durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer i pazienti hanno raramente sviluppato reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se un paziente sviluppa un rash dovrà essere attentamente monitorato e se le lesioni dovessero peggiorare la somministrazione di Voriconazolo Pfizer dovrà essere interrotta.

Inoltre, l'impiego di Voriconazolo Pfizer è stato associato a reazioni cutanee di fototossicità e pseudoporfiria. Si raccomanda a tutti i pazienti, inclusi i bambini, di evitare esposizioni alla luce del sole diretta durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer, e di utilizzare misure di protezione, come vestiario e schermi solari con alto fattore di protezione (SPF).

Terapia a lungo termine

Nel caso di un'esposizione a lungo termine (in terapia o profilassi) a voriconazolo, ossia superiore a 180 giorni (6 mesi), il rapporto beneficio/rischio deve essere attentamente valutato e i medici devono considerare la necessità di limitare l'esposizione a Voriconazolo Pfizer (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi gravi, in relazione alla terapia a lungo termine con Voriconazolo Pfizer:

Il Carcinoma a cellule squamose della pelle (CCS) è stato segnalato nei pazienti, alcuni dei quali hanno segnalato precedenti reazioni fototossiche. Se si verificano reazioni fototossiche, deve essere richiesto un consulto multidisciplinare e il paziente deve essere inviato dal dermatologo. Si deve considerare la sospensione di Voriconazolo Pfizer e l'uso di agenti antimicotici alternativi. Se si prosegue il trattamento con Voriconazolo Pfizer nonostante il manifestarsi di lesioni legate alla fototossicità, è necessario eseguire una valutazione dermatologica sistematica e periodica, in modo da consentire una tempestiva individuazione e gestione delle lesioni precancerose. Si deve sospendere Voriconazolo Pfizer qualora si identifichino lesioni cutanee precancerose o un carcinoma a cellule squamose.

La periostite non-infettiva con livelli elevati di fluoro e di fosfatasi alcalina è stata segnalata in pazienti trapiantati. Se un paziente sviluppa dolore scheletrico e anomalie radiologiche compatibili con periostite, si deve considerare la sospensione di Voriconazolo Pfizer dopo consulto multidisciplinare.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini al di sotto dei due anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Voriconazolo è indicato nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni. La funzionalità epatica deve essere monitorata sia nei bambini sia negli adulti. La biodisponibilità orale può essere limitata nei pazienti pediatrici tra 2 e < 12 anni di età che presentano malassorbimento ed un peso corporeo molto basso in relazione all'età. In questo caso, si raccomanda la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa.

Reazioni di fototossicità sono più frequenti nella popolazione pediatrica. In base alle segnalazioni ricevute riguardo a un'evoluzione verso il CCS, in questa popolazione di pazienti sono necessarie rigorose misure di fotoprotezione. Nei bambini che manifestano danni da fotoinvecchiamento cutaneo, quali lentiggini o efelidi, si raccomanda di evitare l'esposizione al sole e di effettuare un follow-up dermatologico, anche successivamente all'interruzione della terapia.

Profilassi

Nel caso di insorgenza di eventi avversi correlati alla terapia (epatotossicità, reazioni cutanee gravi tra cui fototossicità e CCS, disturbi della vista gravi o prolungati e periostite), occorre prendere in considerazione la sospensione di voriconazolo e l'uso di agenti antimicotici alternativi.

Fenitoina (substrato del CYP2C9 e potente induttore del CYP450)

Quando la fenitoina viene somministrata in associazione al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di fenitoina. L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

Efavirenz (induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4)

Quando voriconazolo viene somministrato in associazione ad efavirenz la dose di voriconazolo deve essere aumentata a 400 mg ogni 12 ore e la dose di efavirenz deve essere ridotta a 300 mg ogni 24 ore (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Rifabutina (induttore potente del CYP450)

Quando la rifabutina viene somministrata in associazione al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle reazioni avverse causate dalla rifabutina (per es. uveite). L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

Ritonavir (induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4)

La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg due volte al giorno) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio del paziente giustifichi l'uso di voriconazolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Everolimus (substrato del CYP3A4, substrato della P-gp)

La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata poiché il voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus. Attualmente non ci sono dati sufficienti per consentire una dose raccomandata in questa situazione (vedere paragrafo 4.5).

Metadone (substrato del CYP3A4)

Poiché i livelli di metadone aumentano in seguito alla somministrazione concomitante di voriconazolo, quando il metadone viene somministrato insieme al voriconazolo si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e degli episodi di tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone (vedere paragrafo 4.5).

Opiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4)

La riduzione della dose di alfentanil, fentanil e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanil e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. sufentanil) deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati insieme al voriconazolo (vedere paragrafo 4.5). Poiché l'emivita di alfentanil viene prolungata di 4 volte quando alfentanil viene somministrato insieme a voriconazolo, e in uno studio indipendente pubblicato, l'uso concomitante di voriconazolo con il fentanil è risultato in un aumento dell' $AUC_{0-\infty}$ media del fentanil, può essere necessario un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei (compreso un periodo più lungo di monitoraggio della funzione respiratoria).

Opiacei a lunga azione (substrati del CYP3A4)

La riduzione della dose di ossicodone e di altri oppiacei a lunga durata di azione, metabolizzati dal CYP3A4 (per es. idrocodone), deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati in associazione a voriconazolo. In questi casi può essere necessario un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei (vedere paragrafo 4.5).

Fluconazolo (inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4)

La somministrazione concomitante di voriconazolo orale e fluconazolo orale ha determinato un aumento significativo di C_{max} e dell' AUC_T del voriconazolo in soggetti sani. Non è stata determinata la riduzione della dose e/o la frequenza di somministrazione del voriconazolo e del fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate al voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Voriconazolo Pfizer polvere per sospensione orale contiene saccarosio e non deve essere somministrato ai pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, una carenza da saccarosio-isomaltasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4, e inibisce la loro attività. Gli inibitori o gli induttori di questi isoenzimi possono rispettivamente aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo, ed esiste la possibilità che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del CYP450.

Ad eccezione di quanto altrimenti specificato, gli studi di interazione con altri medicinali sono stati effettuati in soggetti sani maschi adulti, con l'impiego di dosi multiple di voriconazolo orale alla dose di 200 mg due volte al giorno (BID) fino al raggiungimento dello stato stazionario. Questi risultati si applicano anche ad altre popolazioni di pazienti e ad altre vie di somministrazione.

Voriconazolo deve essere somministrato con cautela in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QTc. La somministrazione concomitante di questi farmaci è controindicata in quanto esiste la possibilità che il voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del CYP3A4 (alcuni antistaminici, chinidina, cisapride, pimozone) (vedere di seguito e il paragrafo 4.3).

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra voriconazolo e altri medicinali sono elencate nella tabella riportata di seguito (una volta al giorno è indicato come "QD", due volte al giorno come "BID", tre volte al giorno come "TID" e non determinato come "ND"). La direzione della freccia per ogni parametro di farmacocinetica si basa sull'intervallo di confidenza del 90% del rapporto della media geometrica, che può essere compreso entro (\leftrightarrow), inferiore (\downarrow) o superiore (\uparrow) all'intervallo 80-125%. L'asterisco (*) indica un'interazione reciproca. AUC_{τ} , AUC_t e $AUC_{0-\infty}$ rappresentano l'area sotto la curva rispettivamente in un intervallo di dosi, dal tempo zero al tempo con una misurazione rilevabile, e dal tempo zero a infinito.

Nella tabella le interazioni sono presentate nell'ordine seguente: controindicazioni, interazioni che richiedono un aggiustamento della dose e un attento monitoraggio clinico e/o biologico, ed infine quelle che non comportano significative interazioni farmacocinetiche ma che possono avere una rilevanza clinica in questo campo terapeutico.

Medicinale <i>[Meccanismo di interazione]</i>	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Astemizolo, cisapride, pimozone, chinidina e terfenadina <i>[substrati del CYP3A4]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Carbamazepina e barbiturici a lunga durata d'azione (per es. fenobarbital, metilfenobarbital) <i>[induttori potenti del CYP450]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina e i barbiturici a lunga durata d'azione riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Efavirenz (un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa) <i>[induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]</i>		
Efavirenz 400 mg QD <u>somministrato in concomitanza con voriconazolo 200 mg BID*</u>	Efavirenz C_{max} \uparrow 38% Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 44% Voriconazolo C_{max} \downarrow 61% Voriconazolo AUC_{τ} \downarrow 77%	L'uso di dosi standard di <u>voriconazolo con dosi di efavirenz da 400 mg QD o superiori</u> è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Efavirenz 300 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID*	<p>Rispetto a efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑17%</p> <p>Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑23% Voriconazolo AUC_{τ} ↓7%</p>	Voriconazolo può essere somministrato in concomitanza con efavirenz se la dose di mantenimento di voriconazolo è aumentata a 400 mg BID e la dose di efavirenz è diminuita a 300 mg QD. Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, la dose iniziale di efavirenz deve essere ripristinata (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).
Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina e diidroergotamina) [substrati del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo incrementi le concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta e può causare ergotismo.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Rifabutina [induttore potente del CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 350 mg BID)* 300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	<p>Voriconazolo C_{max} ↓69% Voriconazolo AUC_{τ} ↓78%</p> <p>Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↓4% Voriconazolo AUC_{τ} ↓32%</p> <p>Rifabutina C_{max} ↑195% Rifabutina AUC_{τ} ↑331%</p> <p>Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑104% Voriconazolo AUC_{τ} ↑87%</p>	L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superano i rischi. La dose di mantenimento di voriconazolo può essere aumentata a 5 mg/kg per via endovenosa BID, o da 200 mg a 350 mg per via orale BID (da 100 mg a 200 mg per via orale BID in pazienti di peso inferiore a 40 kg) (vedere paragrafo 4.2). Quando la rifabutina viene somministrata insieme al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle reazioni avverse causate dalla rifabutina (per es. uveite).
Rifampicina (600 mg QD) [induttore potente del CYP450]	Voriconazolo C_{max} ↓93% Voriconazolo AUC_{τ} ↓96%	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Ritonavir (inibitore della proteasi) [induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]		

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<p>Dose alta (400 mg BID)</p> <p>Dose bassa (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} ↓66% Voriconazolo AUC_{τ} ↓82%</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓25% Ritonavir AUC_{τ} ↓13% Voriconazolo C_{max} ↓24% Voriconazolo AUC_{τ} ↓39%</p>	<p>La somministrazione concomitante di voriconazolo ed elevate dosi di ritonavir (400 mg e oltre BID) è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg BID) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo.</p>
<p>Erba di S. Giovanni [induttore del CYP450; induttore della P-gp]</p> <p>300 mg TID (somministrato in concomitanza con una dose singola di voriconazolo da 400 mg)</p>	<p>In uno studio clinico indipendente pubblicato, Voriconazolo $AUC_{0-\infty}$ ↓59%</p>	<p>Controindicata (vedere paragrafo 4.3)</p>
<p>Everolimus [substrato del CYP3A4, substrato della P-gp]</p>	<p>Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo determini un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di everolimus.</p>	<p>La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata poiché il voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus. (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Fluconazolo (200 mg QD) [inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]</p>	<p>Voriconazolo C_{max} ↑57% Voriconazolo AUC_{τ} ↑79% Fluconazolo C_{max} ND Fluconazolo AUC_{τ} ND</p>	<p>Non è stata determinata la riduzione della dose e/o la frequenza di somministrazione del voriconazolo e del fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate al voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo.</p>
<p>Fenitoina [substrato del CYP2C9 e induttore potente del CYP450]</p> <p>300 mg QD</p>	<p>Voriconazolo C_{max} ↓49% Voriconazolo AUC_{τ} ↓69%</p>	<p>L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina.</p>

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
300 mg QD (somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	Fenitoina C_{max} ↑67% Fenitoina AUC_{τ} ↑81% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑34% Voriconazolo AUC_{τ} ↑39%	La fenitoina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg EV BID o da 200 mg a 400 mg BID per via orale (da 100 mg a 200 mg BID per via orale in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).
Anticoagulanti Warfarin (30 mg in dose singola, somministrato in concomitanza con 300 mg BID di voriconazolo) [substrato del CYP2C9] Altri cumarinici orali (per es. fenprocumone, acenocumarolo) [substrati del CYP2C9, CYP3A4]	L'incremento massimo del tempo di protrombina è stato circa il doppio. Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo incrementi le concentrazioni plasmatiche degli anticoagulanti cumarinici, il che può causare un aumento del tempo di protrombina.	Si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina o di eseguire gli ulteriori test idonei della coagulazione, e la dose degli anticoagulanti deve essere adattata di conseguenza.
Benzodiazepine (per es. midazolam, triazolam, alprazolam) [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è probabile che voriconazolo possa aumentare le concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 e causare un effetto sedativo prolungato.	Una riduzione della dose di benzodiazepine deve essere considerata.
Immunosoppressori [substrati del CYP3A4] Sirolimus (2 mg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Sirolimus C_{max} ↑6,6 volte Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑11 volte	La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<p>Ciclosporina (in pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene in corso di terapia cronica con ciclosporina)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg in dose singola)</p>	<p>Ciclosporina C_{max} ↑13% Ciclosporina AUC_{τ} ↑70%</p> <p>Tacrolimus C_{max} ↑117% Tacrolimus AUC_{τ} ↑221%</p>	<p>Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con ciclosporina, si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorare attentamente i livelli della stessa. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata se necessario.</p> <p>Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre ad un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i livelli dello stesso. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata se necessario.</p>
<p>Oppiacei a lunga durata d'azione [substrati del CYP3A4]</p> <p>Ossicodone (10 mg in dose singola)</p>	<p>In uno studio indipendente pubblicato, Ossicodone C_{max} ↑1,7 volte Ossicodone $AUC_{0-\infty}$ ↑3,6 volte</p>	<p>La riduzione della dose di ossicodone e di altri oppiacei a lunga durata di azione, metabolizzati dal CYP3A4 (per es. idrocodone) deve essere presa in considerazione. Un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei può essere necessario.</p>
<p>Metadone (32-100 mg QD) [substrato del CYP3A4]</p>	<p>R-metadone (attivo) C_{max} ↑31% R-metadone (attivo) AUC_{τ} ↑47% S-metadone C_{max} ↑65% S-metadone AUC_{τ} ↑103%</p>	<p>Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone.</p>

Medicinale <i>[Meccanismo di interazione]</i>	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) <i>[substrati del CYP2C9]</i> Ibuprofene (400 mg in dose singola) Diclofenac (50 mg in dose singola)	S-Ibuprofene C_{max} ↑20% S-Ibuprofene $AUC_{0-\infty}$ ↑100% Diclofenac C_{max} ↑114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑78%	Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate ai FANS. Può essere necessaria una riduzione della dose dei FANS.
Omeprazolo (40 mg QD)* <i>[inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4]</i>	Omeprazolo C_{max} ↑116% Omeprazolo AUC_{τ} ↑280% Voriconazolo C_{max} ↑15% Voriconazolo AUC_{τ} ↑41% Altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, possono essere inibiti dal voriconazolo, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.	Non è raccomandato un aggiustamento della dose di voriconazolo. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in trattamento con omeprazolo alla dose di 40 mg o superiore, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.
Contraccettivi orali* <i>[substrato del CYP3A4; inibitori del CYP2C19]</i> Noretisterone/etinilestradiolo (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiolo C_{max} ↑36% Etinilestradiolo AUC_{τ} ↑61% Noretisterone C_{max} ↑15% Noretisterone AUC_{τ} ↑53% Voriconazolo C_{max} ↑14% Voriconazolo AUC_{τ} ↑46%	Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'uso dei contraccettivi orali in aggiunta a quelli correlati al voriconazolo.
Oppiacei a breve durata d'azione <i>[substrati del CYP3A4]</i> Alfentanil (20 µg/kg in dose singola, in concomitanza con naloxone) Fentanil (5 µg/kg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑6 volte In uno studio indipendente pubblicato, Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑1,34 volte	La riduzione della dose di alfentanil, fentanil e di altri oppiacei a breve durata d'azione con struttura simile a quella di alfentanil e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. sufentanil) deve essere presa in considerazione. Si raccomanda un frequente ed accurato monitoraggio della depressione respiratoria e delle altre reazioni avverse associate agli oppiacei.
Statine (per es. lovastatina) <i>[substrati del CYP3A4]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle statine metabolizzate dal CYP3A4 e porti a rhabdomiolisi.	Si deve considerare una riduzione della dose delle statine.
Sulfaniluree (per es. tolbutamide, glipizide, gliburide) <i>[substrati del CYP2C9]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sulfaniluree e causi ipoglicemia.	Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia. Si deve considerare una riduzione della dose delle sulfaniluree.

Medicinale [<i>Meccanismo di interazione</i>]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Alcaloidi della Vinca (per es. vincristina e vinblastina) [<i>substrati del CYP3A4</i>]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della vinca e causi neurotossicità.	Si deve considerare una riduzione della dose degli alcaloidi della vinca.
Altri inibitori delle proteasi dell'HIV (per es. saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* [<i>substrati e inibitori del CYP3A4</i>]	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> mostrano che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV, inoltre il metabolismo di voriconazolo può essere inibito anche dagli inibitori delle proteasi dell'HIV.	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia, e un aggiustamento della dose.
Altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (per es. delavirdina, nevirapina)* [<i>substrati, inibitori del CYP3A4 o induttori del CYP450</i>]	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> dimostrano che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli NNRTI e che voriconazolo può inibire il metabolismo degli NNRTI. I risultati degli effetti di efavirenz sul voriconazolo suggeriscono che il metabolismo di voriconazolo può essere indotto da un NNRTI.	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia, e un aggiustamento della dose.
Cimetidina (400 mg BID) [<i>inibitore non specifico del CYP450 con azione di incremento del pH gastrico</i>]	Voriconazolo C_{max} ↑18% Voriconazolo AUC_{τ} ↑23%	Nessun aggiustamento della dose.
Digossina (0,25 mg QD) [<i>substrato della P-gp</i>]	Digossina C_{max} ↔ Digossina AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Indinavir (800 mg TID) [<i>inibitore e substrato del CYP3A4</i>]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} ↔ Voriconazolo AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Antibiotici macrolidi Eritromicina (1 g BID) [<i>inibitore del CYP3A4</i>] Azitromicina (500 mg QD)	Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔ L'effetto di voriconazolo sia sull'azitromicina che sull'eritromicina non è noto.	Nessun aggiustamento della dose.
Acido micofenolico (1 g in dose singola) [<i>substrato della UDP-glucoronil transferasi</i>]	Acido micofenolico C_{max} ↔ Acido micofenolico AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Prednisolone (60 mg in dose singola) [<i>substrato del CYP3A4</i>]	Prednisolone C_{max} ↑11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑34%	Nessun aggiustamento della dose.
Ranitidina (150 mg BID) [<i>aumenta il pH gastrico</i>]	Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di Voriconazolo Pfizer in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Voriconazolo Pfizer non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici per la madre non superino chiaramente i potenziali rischi per il feto.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono sempre fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento.

Allattamento

L'escrezione di voriconazolo nel latte materno non è stata valutata. L'allattamento deve essere sospeso quando viene avviato il trattamento con Voriconazolo Pfizer.

Fertilità

In uno studio sugli animali non è stata dimostrata alcuna limitazione della fertilità in ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Voriconazolo Pfizer altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Può causare alterazioni transitorie e reversibili a carico della vista, incluso offuscamento della vista, percezione visiva alterata/potenziata e/o fotofobia. I pazienti devono evitare compiti potenzialmente pericolosi, come guidare veicoli o usare macchinari quando si presentano questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di voriconazolo si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2000 soggetti (di cui 1655 pazienti arruolati in studi terapeutici e 279 in studi profilattici). Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti affetti da HIV con candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergilloso e volontari sani. Settecentocinque (705) pazienti sono stati sottoposti al trattamento con voriconazolo per oltre 12 settimane e 164 di questi sono stati trattati con voriconazolo per oltre 6 mesi.

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono stati disturbi della vista, ipertensione, rash, vomito, nausea, diarrea, cefalea, edema periferico, test di funzionalità epatica anormale, distress respiratorio e dolore addominale.

Le reazioni avverse sono state generalmente di gravità lieve-moderata. Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative quando i dati di sicurezza sono stati analizzati in base ad età, razza o sesso di appartenenza.

Tabella delle reazioni avverse

Poiché la maggior parte degli studi sono stati effettuati in aperto, nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse che possono avere una relazione di causalità e sono suddivise per classificazione sistemica organica e frequenza.

Le categorie di frequenza sono indicate come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Molto raro ($<1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Effetti indesiderati segnalati in soggetti in trattamento con voriconazolo:

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse da farmaco
Infezioni ed infestazioni	
Comune	Gastroenterite, sinusite, gengivite
Non comune	Colite pseudo membranosa linfangite, peritonite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Carcinoma a cellule squamose*
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, anemia
Non comune	Coagulazione intravasale disseminata, insufficienza midollare, leucopenia, linfadenopatia, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità
Non comune	Reazione anafilattoide
Patologie endocrine	
Non comune	Insufficienza surrenalica, ipotiroidismo
Raro	Iperitiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Edema periferico
Comune	Ipoglicemia, ipokaliemia, Iponatriemia*
Disturbi psichiatrici	
Comune	Depressione, allucinazioni, ansia, insonnia, agitazione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Convulsioni, tremore, parestesia, ipertonia, sonnolenza, sincope, capogiri
Non comune	Edema cerebrale, encefalopatia, disturbo extrapiramidale, neuropatia periferica, atassia, ipoestesia, disgeusia, nistagmo
Raro	Encefalopatia epatica, sindrome di Guillain-Barre
Patologie dell'occhio	
Molto comune	Compromissione della vista (inclusi offuscamento della vista [vedere paragrafo 4.4], cromatopsia e fotofobia)
Comune	Emorragia retinica
Non comune	Crisi oculogira disturbo del nervo ottico (inclusa neurite ottica, vedere paragrafo 4.4), papilledema (vedere paragrafo 4.4), sclerite, blefarite, diplopia
Raro	Atrofia ottica, opacità della cornea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Ipoacusia, vertigini, tinnito

Patologie cardiache	
Comune	Aritmia sopraventricolare, tachicardia, bradicardia
Non comune	Fibrillazione ventricolare, extrasistoli ventricolari, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare,
Raro	Torsioni di punta, blocco totale atrioventricolare, blocco di branca, ritmo nodale
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione, flebite
Non Comune	Tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Distress respiratorio
Comune	Sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare
Non	
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea,
Comune	Dispepsia, stipsi, cheilite
Non comune	Pancreatite, duodenite, glossite, edema della lingua
Patologie epatobiliari	
Molto comune	Test di funzionalità epatica anormale (compreso AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma-glutamyl transpeptidasi [GGT], lattato deidrogenasi [LDH], bilirubina)
Comune	Ittero, ittero colestatico, epatite
Non comune	Insufficienza epatica, epatomegalia, colecistite, colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Rash
Comune	Dermatite esfoliativa, rash maculopapulare, prurito, alopecia, eritema
Non comune	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, psoriasi, orticaria, fototossicità, rash maculare, rash papulare, porpora, eczema,
Raro	Pseudoporfiria, eruzione fissa da farmaci
Non nota	Lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Dolore alla schiena
Non comune	Artrite
Non nota	Periostite
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale acuta, ematuria
Non comune	Necrosi tubulare renale, proteinuria, nefrite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia
Comune	Dolore toracico, edema della faccia, astenia, malattia simil-influenzale, brividi,
Non comune	Reazione in sede di iniezione
Esami diagnostici	
Comune	Aumento della creatininemia

Non comune	Prolungamento del QTc all'elettrocardiogramma, aumento dell'urea ematica, ipercolesterolemia
------------	--

* Effetti indesiderati identificati durante l'utilizzo post-marketing

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Alterazione del gusto

L'analisi combinata dei dati di tre studi di bioequivalenza condotti con la polvere per sospensione orale ha evidenziato che l'alterazione del gusto correlata al trattamento si è verificata in 12 soggetti (14%).

Disturbi della vista

Negli studi clinici, i casi di compromissione della vista sono stati molto comuni. In questi studi terapeutici con un trattamento sia a breve termine sia a lungo termine, circa il 21% dei soggetti ha riportato alterazione/aumento della percezione visiva, offuscamento della vista, alterata percezione dei colori o fotofobia. Questi disturbi della vista sono stati transitori e completamente reversibili e la maggior parte si sono risolti spontaneamente nell'arco di 60 minuti, senza che siano stati osservati effetti a lungo termine clinicamente significativi a carico della vista. E' stato osservato che tali effetti si attenuano con il proseguimento del trattamento con voriconazolo. I disturbi della vista sono stati generalmente lievi, solo raramente hanno richiesto la sospensione del trattamento e non sono stati associati a sequele a lungo termine. I disturbi della vista possono essere associati ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

Il meccanismo d'azione non è noto, sebbene il sito d'azione sia probabilmente localizzato all'interno della retina. In uno studio effettuato su volontari sani in cui è stato analizzato l'impatto di voriconazolo sulla funzione della retina, voriconazolo ha causato una riduzione dell'ampiezza del tracciato all'elettroretinogramma (ERG). L'ERG misura le correnti elettriche nella retina. Le alterazioni rilevate all'ERG non sono peggiorate nell'arco di 29 giorni di trattamento e si sono risolte completamente quando voriconazolo è stato sospeso.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di reazioni avverse prolungate a carico della vista (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni dermatologiche

Le reazioni dermatologiche si sono verificate comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma questi pazienti presentavano gravi malattie di base ed assumevano contemporaneamente altri medicinali. La maggior parte dei casi di rash cutaneo sono stati di intensità lieve-moderata. I pazienti hanno raramente sviluppato gravi reazioni cutanee, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer.

Se un paziente sviluppa rash cutaneo dovrà essere attentamente monitorati ed il trattamento con Voriconazolo Pfizer dovrà essere sospeso qualora le lesioni dovessero peggiorare. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità, in particolare nel corso di trattamenti a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi di carcinoma a cellule squamose della pelle in pazienti trattati con Voriconazolo Pfizer per periodi prolungati; il meccanismo non è stato stabilito (vedere paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica

Nel programma clinico con voriconazolo l'incidenza complessiva di significative alterazioni delle transaminasi è stata del 13,5% (258/1918) nei soggetti trattati con voriconazolo. Le alterazioni degli indici di funzionalità epatica possono essere associate ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

La maggior parte delle alterazioni riscontrate ai test di funzionalità epatica si sono risolte nel corso del trattamento senza un aggiustamento della dose o dopo un aggiustamento della dose, inclusa la sospensione del trattamento.

Il trattamento con voriconazolo è stato raramente associato a casi gravi di epatotossicità in pazienti con altre condizioni di base gravi. Tra questi, ci sono stati alcuni casi di ittero e rari casi di epatite e insufficienza epatica che hanno portato al decesso (vedere paragrafo 4.4).

Profilassi

In uno studio in aperto, comparativo e multicentrico per il confronto di voriconazolo e itraconazolo, come profilassi primaria in adulti e adolescenti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) senza una precedente IFI certa o probabile, la sospensione definitiva di voriconazolo a causa di eventi avversi è stata segnalata nel 39,3% dei casi rispetto al 39,6% dei casi per il braccio con itraconazolo. Eventi avversi di natura epatica correlati alla terapia hanno comportato la sospensione definitiva del farmaco dello studio per 50 soggetti (21,4%) trattati con voriconazolo e per 18 soggetti (7,1%) trattati con itraconazolo.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di voriconazolo è stata studiata in 285 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni trattati con voriconazolo in studi di farmacocinetica (127 pazienti pediatrici) ed in programmi per uso compassionevole (158 pazienti pediatrici). Il profilo delle reazioni avverse in questi 285 pazienti pediatrici è risultato simile a quello osservato negli adulti. I dati post-marketing suggeriscono che nella popolazione pediatrica le reazioni cutanee (in particolare eritema) possono verificarsi con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione adulta. Nei 22 pazienti di età inferiore ai 2 anni trattati con voriconazolo in un programma per uso compassionevole, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (per le quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni di fotosensibilità (1), aritmie (1), pancreatite (1), aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (1), aumento degli enzimi epatici (1), rash (1) e papilledema (1). Durante la fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati casi di pancreatite in pazienti pediatrici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici si sono verificati 3 casi di sovradosaggio accidentale. Tutti questi casi si sono verificati in pazienti pediatrici che hanno ricevuto voriconazolo per via endovenosa ad una dose cinque volte superiore alla dose raccomandata. È stata riportata una singola reazione avversa di fotofobia della durata di 10 minuti.

Non si conosce l'antidoto per voriconazolo.

Il voriconazolo viene eliminato attraverso la dialisi con una clearance di 121 ml/min. In caso di sovradosaggio, la dialisi può essere di aiuto per eliminare il voriconazolo dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici, codice ATC: J02AC03.

Meccanismo d'azione

Voriconazolo è un antimicotico triazolico. Il suo meccanismo d'azione principale è l'inibizione della demetilazione del 14 alfa-lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino. L'accumulo dei 14 alfa-metil-steroli è correlato alla conseguente perdita dell'ergosterolo nella membrana cellulare fungina e potrebbe essere alla base dell'attività antifungina di voriconazolo. È risultato evidente che voriconazolo è più selettivo per gli enzimi del citocromo P-450 fungino che per i vari sistemi enzimatici del citocromo P-450 dei mammiferi.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In 10 studi terapeutici, il valore mediano delle concentrazioni plasmatiche medie e massime nei singoli soggetti calcolata in tutti gli studi è stato rispettivamente pari a 2425 ng/ml (intervallo inter-quartile da 1193 a 4380 ng/ml) e 3742 ng/ml (intervallo inter-quartile da 2027 a 6302 ng/ml). Negli studi clinici non è stata trovata una correlazione positiva tra concentrazione plasmatica media, massima o minima di voriconazolo ed efficacia e questa correlazione non è stata valutata negli studi sulla profilassi.

Le analisi di farmacinetica-farmacodinamica dei dati ottenuti dagli studi clinici hanno identificato associazioni positive tra le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e sia le alterazioni dei test di funzionalità epatica sia i disturbi della vista. Aggiustamenti delle dosi non sono stati valutati negli studi sulla profilassi.

Efficacia e sicurezza clinica

Il voriconazolo *in vitro* mostra un'attività antimicotica ad ampio spettro con un'elevata potenza antifungina nei confronti delle specie di *Candida* (inclusa la *C. krusei*, resistente al fluconazolo, ed i ceppi resistenti di *C. glabrata* e *C. albicans*) e un'attività fungicida nei confronti di tutte le specie di *Aspergillus* studiate. Inoltre, voriconazolo mostra un'attività fungicida *in vitro* nei confronti di patogeni fungini emergenti, inclusi quelli come lo *Scedosporium* o il *Fusarium* che hanno una sensibilità limitata agli antimicotici attualmente disponibili.

L'efficacia clinica (definita come risposta parziale o completa) è stata dimostrata per *Aspergillus* spp., tra cui *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; per *Candida* spp., incluse *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* e un numero limitato di *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, e *C. guilliermondii*; per *Scedosporium* spp., inclusi *S. apiospermum*, *S. prolificans* e per *Fusarium* spp.

Le altre infezioni micotiche trattate (spesso con risposta o parziale o completa) includono casi isolati di *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., incluso *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp., incluse le infezioni da *T. beigeli*.

L'attività *in vitro* nei confronti di ceppi fungini di isolamento clinico è stata osservata per *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. e *Histoplasma capsulatum*, con la maggior parte dei ceppi inibiti da concentrazioni di voriconazolo comprese tra 0,05 e 2 µg/ml.

È stata dimostrata l'attività *in vitro* nei confronti dei seguenti patogeni, ma non si conosce il significato clinico: *Curvularia* spp. e *Sporothrix* spp.

Breakpoints

I campioni per le colture fungine e per altri importanti test di laboratorio (sierologia, istopatologia) devono essere ottenuti prima di avviare il trattamento per potere isolare ed identificare i microrganismi responsabili dell'infezione. Il trattamento può essere avviato prima che i risultati delle colture e degli altri test di laboratorio siano disponibili; tuttavia, una volta che i risultati sono disponibili, la terapia antifungina dovrà essere modificata di conseguenza.

Le specie fungine patogene più frequentemente coinvolte nel causare infezioni nell'uomo comprendono *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*; tutte mostrano minime concentrazioni inibenti (MIC) inferiori a 1 mg/L nei confronti del voriconazolo.

Tuttavia, l'attività *in vitro* del voriconazolo nei confronti di varie specie di *Candida* non è uniforme. Nello specifico, per *C. glabrata*, le MIC del voriconazolo dei ceppi resistenti a fluconazolo sono proporzionalmente più elevate di quelle relative dei ceppi sensibili a fluconazolo. Pertanto, deve essere fatto ogni tentativo di identificazione della specie di *Candida*. Se è disponibile un test di sensibilità agli antifungini, i risultati delle MIC possono essere interpretati utilizzando i breakpoints stabiliti dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Breakpoints EUCAST

Specie di <i>Candida</i>	Breakpoint delle MIC (mg/L)	
	≤ S (Sensibile)	> R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Evidenza insufficiente	
<i>Candida krusei</i> ³	Evidenza insufficiente	
Altre <i>Candida spp.</i> ⁴	Evidenza insufficiente	

¹ Ceppi con valori di MIC superiori al breakpoint Sensibile (S) sono rari o non ancora riportati. I test di identificazione e sensibilità antimicrobica su questi ceppi fungini di isolamento clinico devono essere ripetuti e, se il risultato è confermato, il ceppo isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento.

² Negli studi clinici, la risposta al voriconazolo nei pazienti con infezioni da *C. glabrata* è stata del 21% più bassa rispetto a *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Tuttavia, questa ridotta risposta non era correlata a MIC elevate.

³ Negli studi clinici, la risposta al voriconazolo nelle infezioni da *C. krusei* è stata simile a quella nelle infezioni da *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Tuttavia, poiché ci sono stati solo 9 casi disponibili per l'analisi EUCAST, attualmente vi è insufficiente evidenza per stabilire breakpoints clinici per *C. krusei*.

⁴ EUCAST non ha determinato breakpoints non correlati per il voriconazolo.

Esperienza clinica

Il successo clinico in questo paragrafo è definito come risposta parziale o completa.

Infezioni da *Aspergillus* – efficacia in pazienti con aspergillosi e prognosi infausta

Voriconazolo possiede un'attività fungicida *in vitro* nei confronti di *Aspergillus spp.* L'efficacia e l'aumento della sopravvivenza nei pazienti in terapia con voriconazolo rispetto a quelli trattati con amfotericina B convenzionale nel trattamento primario dell'aspergillosi acuta invasiva è stata dimostrata in uno studio multicentrico randomizzato in aperto effettuato su 277 pazienti immunocompromessi trattati per 12 settimane. Voriconazolo è stato somministrato per via endovenosa con una dose da carico di 6 mg/kg ogni 12 ore per le prime 24 ore, seguita da una dose di mantenimento di 4 mg/kg ogni 12 ore per almeno 7 giorni. La terapia è stata quindi sostituita con la formulazione per via orale, ad una dose di 200 mg ogni 12 ore. La durata mediana della terapia con voriconazolo per via endovenosa è stata di 10 giorni (range 2-85 giorni). Dopo la terapia con voriconazolo per via endovenosa, la durata mediana della terapia con voriconazolo per via orale è stata di 76 giorni (range 2-232 giorni).

Una risposta globale soddisfacente (risoluzione completa o parziale di tutti i sintomi e segni attribuibili, anomalie radiografiche/broncoscopiche presenti al basale) è stata riscontrata nel 53% dei pazienti trattati con voriconazolo rispetto al 31% dei pazienti trattati con il farmaco di confronto. La

percentuale di sopravvivenza per il voriconazolo a 84 giorni è stata significativamente superiore a quella rilevata per il farmaco di confronto ed un beneficio clinicamente e statisticamente significativo è stato osservato a favore di voriconazolo sia per l'intervallo di tempo intercorso fino al momento del decesso sia per il tempo intercorso fino alla sospensione del trattamento a causa della tossicità del farmaco.

Questo studio ha confermato i risultati di un precedente studio prospettico in cui era stato ottenuto un esito positivo in soggetti con fattori di rischio per una prognosi infausta, inclusa la malattia del trapianto contro l'ospite e, in particolare, le infezioni cerebrali (normalmente associate ad una mortalità di circa il 100%).

Questi studi hanno incluso il trattamento dell'aspergillosi con localizzazione cerebrale, sinusale, polmonare e disseminata in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo e di organo solido, con neoplasie ematologiche, cancro ed AIDS.

Candidemia in pazienti non neutropenici

L'efficacia di voriconazolo rispetto al regime con amfotericina B seguito da fluconazolo nel trattamento primario della candidemia è stata dimostrata in uno studio di confronto in aperto. Sono stati inclusi nello studio 370 pazienti non neutropenici (età superiore a 12 anni) con candidemia documentata, 248 dei quali trattati con voriconazolo. Per 9 pazienti nel gruppo voriconazolo e 5 nel gruppo amfotericina B seguita da fluconazolo è stata inoltre dimostrata la presenza di un'infezione micotica sistemica documentata. I pazienti con insufficienza renale sono stati esclusi dallo studio. La durata mediana del trattamento è stata di 15 giorni per entrambi i bracci di trattamento. Nell'analisi primaria il successo clinico, valutato in cieco da un Comitato di Revisione dei Dati (CRD) per lo studio dei medicinali, è stato definito come risoluzione/miglioramento di tutti i segni e sintomi clinici di infezione con eradicazione di *Candida* dal sangue e dai tessuti profondi infetti 12 settimane dopo il termine del trattamento (EOT). I pazienti che non sono stati valutati 12 settimane dopo EOT sono stati considerati come fallimenti. In questa analisi, il successo clinico è stato riscontrato nel 41% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

In un'analisi secondaria, nella quale è stata adottata la valutazione del CRD all'ultimo *time point* valutabile (EOT, o 2, 6 o 12 settimane dopo EOT), voriconazolo e un regime di trattamento con amfotericina B seguita da fluconazolo hanno mostrato un successo clinico del 65% e 71% rispettivamente.

La valutazione dello sperimentatore del successo clinico ad ognuno dei *time point* dallo studio è illustrata nella seguente tabella.

<i>Time point</i>	<i>Voriconazolo</i> (N=248)	<i>Amfotericina B</i> → <i>fluconazolo</i> (N=122)
<i>EOT</i>	178 (72%)	88 (72%)
<i>2 settimane dopo EOT</i>	125 (50%)	62 (51%)
<i>6 settimane dopo EOT</i>	104 (42%)	55 (45%)
<i>12 settimane dopo EOT</i>	104 (42%)	51 (42%)

Infezioni gravi da *Candida* refrattarie

Lo studio ha incluso 55 pazienti con infezioni sistemiche gravi da *Candida* refrattarie (incluse candidemia, candidiasi disseminata e altre candidiasi invasive) nelle quali il precedente trattamento antimicotico, in particolare con fluconazolo, non era stato efficace. In 24 pazienti è stata ottenuta una risposta positiva (in 15 casi la risposta è stata completa e in 9 casi è stata parziale). Nelle specie non *albicans* resistenti al fluconazolo è stato riscontrato un esito positivo in 3 casi su 3 di infezioni da *C. krusei* (risposta completa) ed in 6 casi su 8 di infezioni da *C. glabrata* (5 risposte complete, 1 risposta parziale). I dati di efficacia clinica sono supportati da un numero limitato di dati sulla sensibilità.

Infezioni da *Scedosporium* e *Fusarium*

E' stato dimostrato che voriconazolo è efficace nei confronti dei seguenti patogeni fungini rari:

Scedosporium spp.: Una risposta positiva alla terapia con voriconazolo è stata riscontrata in 16 (6 risposte complete e 10 parziali) dei 28 pazienti con infezioni da *S. apiospermum* e in 2 (in entrambi i casi risposte parziali) dei 7 pazienti con infezioni da *S. prolificans*. Inoltre, una risposta positiva è stata riscontrata in 1 dei 3 pazienti con infezioni causate da più di un microrganismo, incluso lo *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Sette pazienti su 17 (3 risposte complete e 4 parziali) sono stati trattati con successo con voriconazolo. Di questi 7 pazienti, 3 presentavano un'infezione oculare, 1 sinusale e 3 avevano un'infezione disseminata. Altri quattro pazienti con fusariosi avevano un'infezione causata da diversi microrganismi; in 2 di loro l'esito del trattamento è stato positivo.

La maggior parte dei pazienti in terapia con voriconazolo per il trattamento delle suddette rare infezioni erano stati intolleranti o refrattari a precedenti terapie antimicotiche.

Profilassi primaria di infezioni micotiche invasive – Efficacia nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) senza una precedente infezione micotica invasiva (IFI) certa o probabile.

Voriconazolo è stato messo a confronto con itraconazolo come profilassi primaria in uno studio in aperto, comparativo, multicentrico su adulti e adolescenti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) senza una precedente IFI certa o probabile. Il successo dello studio è stato definito come la capacità di continuare la profilassi con il farmaco dello studio per 100 giorni dopo il trapianto (HSCT) (senza interruzioni >14 giorni) e la sopravvivenza senza l'insorgenza di una IFI certa o probabile per 180 giorni dopo il trapianto (HSCT). Il gruppo MITT (Modified Intent-To-Treat) comprendeva 465 pazienti che erano stati sottoposti a trapianto allogenico (HSCT) di cui il 45% con leucemia mielide acuta (LMA). Il 58% dei pazienti seguiva un regime di condizionamento mieloablativo. La profilassi con il farmaco dello studio è iniziata immediatamente dopo il trapianto (HSCT): a 224 pazienti è stato somministrato voriconazolo e a 241 pazienti itraconazolo. La durata media della profilassi con il farmaco dello studio è stata di 96 giorni per voriconazolo e 68 giorni per itraconazolo nel gruppo MITT.

I tassi di successo e altri endpoint secondari sono riportati nella seguente tabella:

Endpoint dello studio	Voriconazolo N=224	Itraconazolo N=241	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (IC) del 95%	Valore_p
Successo al Giorno 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Successo al Giorno 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completati almeno 100 giorni di profilassi con il farmaco in studio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Sopravvivenza al Giorno 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
IFI certa o probabile sviluppata fino al Giorno 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
IFI certa o probabile sviluppata fino al Giorno 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
IFI certa o probabile sviluppata durante la somministrazione del farmaco in studio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Endpoint primario dello studio

** Differenza tra le proporzioni, IC del 95% e valore-p ottenuti dopo la correzione per randomizzazione

Il tasso di insorgenza di IFI fino al Giorno 180 e l'endpoint primario dello studio, rappresentato dal

Successo al Giorno 180, per i pazienti con Leucemia Mieloide Acuta (LMA) e sottoposti a regime di condizionamento mieloablattivo, rispettivamente, sono riportati nella seguente tabella:

LMA

Endpoint dello studio	Voriconazolo (N=98)	Itraconazolo (N=109)	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (IC) del 95%
Insorgenza IFI – Giorno 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Successo al Giorno 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Endpoint primario dello studio

** Non-inferiorità dimostrata con un margine del 5%

*** Differenza tra le proporzioni e IC del 95% ottenuta dopo la correzione per randomizzazione

Regimi di condizionamento mieloablattivo

Endpoint dello studio	Voriconazolo (N=125)	Itraconazolo (N=143)	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (IC) del 95%
Insorgenza IFI – Giorno 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Successo al Giorno 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Endpoint primario dello studio

** Non-inferiorità dimostrata con un margine del 5%

*** Differenza tra le proporzioni e IC del 95% ottenuta dopo la correzione per randomizzazione

Profilassi secondaria di IFI – Efficacia nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) con precedente infezione micotica invasiva (IFI) certa o probabile. Voriconazolo è stato studiato come farmaco di profilassi secondaria in uno studio in aperto, non-comparativo, multicentrico su pazienti adulti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) con precedente IFI certa o probabile. L'endpoint primario era il tasso di insorgenza di IFI certa o probabile durante il primo anno dopo HSCT. Il gruppo MITT comprendeva 40 pazienti con precedente IFI, tra cui 31 con aspergillosi, 5 con candidiasi e 4 con altri tipi di IFI. La durata media della profilassi con il farmaco dello studio è stata di 95,5 giorni per il gruppo MITT.

Una IFI certa o probabile si è sviluppata nel 7,5% (3/40) dei pazienti durante il primo anno dopo HSCT, tra cui un paziente con candidemia, uno con scedosporiosi (entrambi recidive di una precedente IFI) e uno con zigomicosi. Il tasso di sopravvivenza è stato dell'80,0% (32/40) al Giorno 180 e del 70,0% (28/40) dopo 1 anno.

Durata del trattamento

Negli studi clinici, 705 pazienti sono stati trattati con voriconazolo per oltre 12 settimane e 164 di questi hanno assunto il farmaco per oltre 6 mesi.

Popolazione pediatrica

Sessantuno pazienti pediatrici di età compresa tra 9 mesi e 15 anni con infezioni micotiche invasive accertate o probabili sono stati trattati con voriconazolo. Questa popolazione includeva 34 pazienti di età compresa tra 2 e < 12 anni e 20 pazienti tra 12 e 15 anni.

La maggior parte (57/61) non aveva risposto a precedenti terapie antimicotiche. Gli studi terapeutici hanno incluso 5 pazienti di età 12-15 anni, mentre gli altri pazienti hanno ricevuto voriconazolo nell'ambito dei programmi sull'uso compassionevole. Le malattie di base in questi pazienti includevano neoplasie ematologiche (27 pazienti) e malattia granulomatosa cronica (14 pazienti). L'infezione micotica maggiormente trattata è stata l'aspergillosi (43/61; 70%).

Studi clinici sull'intervallo QTc

E' stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, in dose singola verso placebo per valutare l'effetto sull'intervallo QTc in volontari sani trattati con ketoconazolo e con tre dosi di voriconazolo

somministrato per via orale. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi dell'intervallo QTc aggiustati per il placebo dopo somministrazione di 800, 1200 e 1600 mg di voriconazolo è stato rispettivamente pari a 5,1, 4,8 e 8,2 msec per voriconazolo e 7,0 msec per ketoconazolo 800 mg. Nessun soggetto in nessun gruppo ha riportato un incremento dell'intervallo QTc \geq 60 msec rispetto al basale. In nessun soggetto è stato rilevato un intervallo potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico superiore alla soglia di 500 msec.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche generali

La farmacocinetica di voriconazolo è stata studiata in soggetti sani, in particolari popolazioni e nei pazienti. Durante la somministrazione orale di dosi da 200 mg o 300 mg due volte al giorno per 14 giorni in pazienti a rischio di aspergillosi (principalmente pazienti con neoplasie maligne dei tessuti linfatici ed emopoietici), le caratteristiche farmacocinetiche osservate di assorbimento rapido e costante, accumulo e farmacocinetica non lineare erano in accordo con quelle osservate nei volontari sani.

La farmacocinetica di voriconazolo non è lineare a causa della saturazione del suo metabolismo. Per questo motivo, quando si aumentano le dosi si osserva un'esposizione al farmaco che non è proporzionale alla dose, bensì maggiore. Si calcola che in media un incremento della dose orale da 200 mg due volte al giorno a 300 mg due volte al giorno porti ad un aumento di 2,5 volte nell'esposizione al farmaco (AUC_{τ}). La dose di mantenimento per via orale di 200 mg (o 100 mg per i pazienti di peso corporeo inferiore a 40 kg) determina un'esposizione a voriconazolo simile alla somministrazione di 3 mg/kg per via endovenosa. Una dose di mantenimento per via orale di 300 mg (o 150 mg per i pazienti di peso corporeo inferiore a 40 kg) determina un'esposizione simile alla somministrazione di 4 mg/kg per via endovenosa. Quando si somministrano le dosi da carico raccomandate per via endovenosa o orale, le concentrazioni plasmatiche prossime allo steady-state vengono raggiunte entro le prime 24 ore dalla somministrazione. Se non viene somministrata la dose da carico, l'accumulo si verifica con la somministrazione di dosi multiple due volte al giorno e le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di voriconazolo vengono raggiunte entro il 6° giorno nella maggior parte dei soggetti.

Assorbimento

Voriconazolo viene rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale e le massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) vengono raggiunte 1-2 ore dalla somministrazione. E' stata stimata una biodisponibilità assoluta di voriconazolo dopo somministrazione orale pari al 96%. E' stata stabilita la bioequivalenza tra le compresse da 200 mg e la sospensione orale 40 mg/ml quando somministrata alla dose di 200 mg. Quando si somministrano dosi multiple di voriconazolo sospensione orale insieme ad un pasto ricco di grassi la C_{max} e l' AUC_{τ} si riducono rispettivamente del 58% e del 37%. L'assorbimento di voriconazolo non viene modificato dalle alterazioni del pH gastrico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di voriconazolo allo steady-state è pari a 4,6 l/kg, il che suggerisce un'ampia distribuzione nei tessuti. Il legame con le proteine plasmatiche è del 58%.

I campioni del liquido cerebrospinale prelevati da otto pazienti in un programma di studio per uso compassionevole hanno evidenziato concentrazioni rilevabili di voriconazolo in tutti i pazienti.

Biotrasformazione

Gi studi *in vitro* hanno dimostrato che voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi epatici del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4.

La variabilità inter-soggetto della farmacocinetica di voriconazolo è elevata.

Gli studi *in vivo* indicano che il CYP2C19 è considerevolmente coinvolto nel metabolismo di voriconazolo. Questo enzima presenta un polimorfismo genetico. Per esempio, si prevede che il 15-20% delle popolazioni asiatiche siano scarsi metabolizzatori. Per la popolazione caucasica e per quella

afro-americana si prevede che gli scarsi metabolizzatori siano il 3-5%. Gli studi condotti su soggetti sani caucasici e giapponesi hanno dimostrato che gli scarsi metabolizzatori presentano, in media, un'esposizione al voriconazolo 4 volte maggiore (AUC_{τ}) rispetto alle controparti omozigoti che sono buoni metabolizzatori. I soggetti che sono buoni metabolizzatori eterozigoti presentano un'esposizione al voriconazolo in media 2 volte superiore alle controparti omozigoti che sono buoni metabolizzatori. Il principale metabolita del voriconazolo è il N-ossido, che rappresenta il 72% dei metaboliti radiomarcati in circolo nel plasma. Questo metabolita possiede una attività antimicotica minima e pertanto non contribuisce all'efficacia complessiva del voriconazolo.

Eliminazione

Voriconazolo viene eliminato per via epatica e meno del 2% della dose viene eliminato immodificato nelle urine.

Dopo somministrazione di una dose radiomarcata di voriconazolo, circa l'80% della radioattività si ritrova nelle urine dopo somministrazione multipla per via endovenosa e l'83% nelle urine dopo somministrazione multipla per via orale. La maggior parte (> 94%) della radioattività totale viene escreta nelle prime 96 ore dopo somministrazione orale e endovenosa.

L'emivita terminale di voriconazolo dipende dalla dose ed è circa di 6 ore dopo somministrazione di 200 mg (via orale). Poiché la farmacocinetica non è lineare, l'emivita terminale non è utile per prevedere l'accumulo o l'eliminazione di voriconazolo.

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Sesso di appartenenza

In uno studio con dosi multiple per via orale, la C_{max} e la AUC_{τ} in donne sane giovani sono state rispettivamente dell'83% e del 113% più elevate rispetto a quanto riscontrato in soggetti maschi sani giovani (18-45 anni). Nello stesso studio, non sono state riscontrate differenze significative nella C_{max} e AUC_{τ} tra soggetti sani maschi anziani e donne sane anziane (età \geq 65 anni).

Nel programma clinico non è stato effettuato alcun aggiustamento della dose in base al sesso. Il profilo di sicurezza e le concentrazioni plasmatiche osservate nei pazienti maschi e femmine erano sovrapponibili. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose in base al sesso di appartenenza.

Anziani

In uno studio con dosi multiple per via orale, la C_{max} e la AUC_{τ} in soggetti maschi sani anziani (età \geq 65 anni) sono state del 61% e 86% rispettivamente più elevate rispetto a quanto riscontrato in soggetti maschi sani giovani (18-45 anni). Non sono state osservate differenze significative nella C_{max} e AUC_{τ} tra donne sane anziane (età \geq 65 anni) e donne sane giovani (18-45 anni).

Negli studi terapeutici non è stato effettuato alcun aggiustamento della dose in base all'età. È stata osservata una correlazione tra concentrazioni plasmatiche ed età. Il profilo di sicurezza di voriconazolo nei pazienti giovani ed anziani è simile e pertanto non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica Le dosi raccomandate nei bambini e nei pazienti adolescenti si basano su un'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione ottenuti da 112 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni e 26 pazienti adolescenti immunocompromessi di età compresa tra 12 e < 17 anni. In 3 studi pediatrici di farmacocinetica sono state valutate dosi multiple di 3, 4, 6, 7 e 8 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa, e dosi multiple di 4 mg/kg, 6 mg/kg e 200 mg due volte al giorno per via orale (utilizzando la polvere per sospensione orale). In uno studio di farmacocinetica condotto su pazienti adolescenti sono state valutate dosi di carico per via endovenosa di 6 mg/kg due volte al giorno al 1° giorno, seguite da una dose per via endovenosa di 4 mg/kg due volte al giorno e per via orale di 300 mg in compresse due volte al giorno. Maggiore variabilità interindividuale è stata osservata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti.

Un confronto dei dati di farmacocinetica nelle popolazioni di pazienti pediatriche e adulti ha dimostrato che l'esposizione totale prevista (AUC_{τ}) nei bambini a seguito della somministrazione di una dose di carico di 9 mg/kg per via endovenosa era paragonabile a quella riscontrata negli adulti a seguito della somministrazione di una dose di carico di 6 mg/kg per via endovenosa. Le esposizioni totali previste nei bambini a seguito della somministrazione di dosi di mantenimento di 4 e 8 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa erano paragonabili a quelle riscontrate negli adulti a seguito della somministrazione di dosi rispettivamente di 3 e 4 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa. L'esposizione totale prevista nei bambini a seguito della somministrazione di una dose di mantenimento di 9 mg/kg (fino ad un massimo di 350 mg) due volte al giorno per via orale è risultata paragonabile a quella riscontrata negli adulti a seguito della somministrazione di 200 mg due volte al giorno per via orale. La somministrazione di una dose di 8 mg/kg per via endovenosa determinerà un'esposizione al voriconazolo circa 2 volte maggiore rispetto a una dose di 9 mg/kg somministrata per via orale.

La dose di mantenimento per via endovenosa più elevata nei pazienti pediatriche rispetto agli adulti riflette la maggiore capacità di eliminazione dei pazienti pediatriche a causa di un rapporto maggiore tra massa epatica e peso corporeo. Tuttavia, la biodisponibilità orale può essere limitata nei pazienti pediatriche che presentano malassorbimento ed un peso corporeo molto basso in relazione all'età. In questo caso, si raccomanda la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa.

Le esposizioni al voriconazolo nella maggior parte dei pazienti adolescenti è risultata paragonabile a quelle riscontrate negli adulti che ricevevano gli stessi regimi posologici. Tuttavia, un'esposizione più bassa al voriconazolo è stata osservata in alcuni giovani adolescenti con un basso peso corporeo rispetto agli adulti. È probabile che questi soggetti possono metabolizzare il voriconazolo in modo più simile ai bambini che agli adulti. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, adolescenti di età compresa tra 12 e 14 anni e di peso corporeo inferiore a 50 kg devono ricevere le dosi indicate per i bambini (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

In uno studio in dose singola per via orale (200 mg) effettuato in soggetti con normale funzionalità renale e in soggetti con compromissione della funzionalità renale di grado moderato (clearance della creatinina 41-60 ml/min) o grave (clearance della creatinina < 20 ml/min), la farmacocinetica di voriconazolo non è stata modificata in modo significativo dalla compromissione renale. Il legame di voriconazolo con le proteine plasmatiche è simile in soggetti con diversi gradi di compromissione renale. (Vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Dopo una singola dose orale (200 mg), la AUC era del 233% maggiore in soggetti con cirrosi epatica lieve-moderata (Child-Pugh A e B) rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. Il legame di voriconazolo con le proteine plasmatiche non è stato modificato dalla compromissione epatica.

In uno studio in dose multipla per via orale, la AUC_{τ} è risultata simile in soggetti con cirrosi epatica moderata (Child-Pugh B) trattati con una dose di mantenimento di 100 mg due volte al giorno e in soggetti con normale funzionalità epatica trattati con 200 mg due volte al giorno. Non sono disponibili i dati di farmacocinetica per i pazienti con grave cirrosi epatica (Child-Pugh C). (Vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti con voriconazolo hanno indicato che il fegato è l'organo bersaglio. Come si verifica con altri agenti antimicotici, casi di epatotossicità si sono verificati con esposizioni plasmatiche simili a quelle raggiunte con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo. Nel ratto, nel topo e nel cane, il voriconazolo ha causato anche minime alterazioni a livello delle ghiandole surrenali. Gli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità o potenziale carcinogenico non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo.

Negli studi sulla riproduzione è stato osservato che il voriconazolo è teratogeno nei ratti ed embriotossico nei conigli in presenza di esposizioni sistemiche uguali a quelle raggiunte con le dosi

terapeutiche impiegate nell'uomo. Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale effettuato sui ratti con esposizioni di farmaco inferiori a quelle raggiunte nell'uomo con le dosi terapeutiche, il voriconazolo ha prolungato la durata della gestazione e delle doglie, ha prodotto distocia con conseguente mortalità materna ed ha ridotto la sopravvivenza perinatale dei cuccioli. Gli effetti sul parto sono probabilmente mediati da meccanismi specie-specifici che coinvolgono la riduzione dei livelli di estradiolo e sono in linea con quelli osservati con altri antimicotici della classe degli azoli. La somministrazione di voriconazolo non ha indotto alcuna limitazione della fertilità in ratti maschi o femmine a livelli di esposizione simili a quelli raggiunti con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Silice colloidale anidra
Titanio diossido (E171)
Gomma xantana
Sodio citrato
Acido citrico anidro
Sodio benzoato (E211)
Aroma naturale di arancio

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Il periodo di validità della sospensione ricostituita è di 14 giorni.

Sospensione ricostituita: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C, non refrigerare o congelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

Conservare nel contenitore originale.

Tenere il contenitore ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flacone da 100 ml di polietilene ad alta densità (HDPE) (con chiusura a prova di bambino in polipropilene) contiene 45 g di polvere per sospensione orale. Sono inoltre disponibili un cappuccio dosatore (graduato per indicare 23 ml), una siringa per uso orale da 5 ml ed un adattatore a pressione per il flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per la ricostituzione:

1. Scuotere il flacone per rendere completamente disponibile la polvere.
2. Misurare 23 ml di acqua riempiendo il cappuccio dosatore fino a sopra la tacca. Aggiungere l'acqua al flacone. Misurare altri 23 ml di acqua utilizzando il misurino ed aggiungerla al flacone.

3. Agitare con energia il flacone chiuso per circa 1 minuto.
4. Rimuovere il tappo a prova di bambino. Premere l'adattatore del flacone nel collo del flacone stesso.
5. Rimettere il tappo.
6. Trascrivere sull'etichetta del flacone la data di scadenza della sospensione ricostituita (il periodo di validità della sospensione ricostituita è di 14 giorni).

Dopo ricostituzione, il volume della sospensione è pari a 75 ml, corrispondente ad un volume utilizzabile di 70 ml.

Istruzioni per l'uso:

Agitare il flacone chiuso contenente la sospensione ricostituita per circa 10 secondi ogni volta prima dell'uso.

Dopo ricostituzione, la sospensione orale di Voriconazolo Pfizer deve essere somministrata solo avvalendosi della siringa per uso orale contenuta in ogni confezione. Per informazioni più dettagliate sulle istruzioni per l'uso si rimanda al foglio illustrativo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042239259 - "40 mg/ml polvere per sospensione orale" 1 flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino da 45 g con bicchiere dosatore, siringa, adattatore

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07/02/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Pfizer 200 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 200 mg di voriconazolo.

Dopo ricostituzione ogni ml contiene 10 mg di voriconazolo. Dopo la ricostituzione è necessaria un'ulteriore diluizione prima della somministrazione.

Eccipiente con effetti noti: ogni flaconcino contiene 217,6 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.
Polvere bianca liofilizzata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il voriconazolo è un agente antimicotico triazolico ad ampio spettro ed è indicato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni, nei seguenti casi:

Trattamento dell'aspergillosi invasiva.

Trattamento della candidemia in pazienti non-neutropenici.

Trattamento di infezioni gravi e invasive da *Candida* resistenti al fluconazolo (inclusa la *C. krusei*).

Trattamento di infezioni micotiche gravi causate da *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

Voriconazolo Pfizer deve essere somministrato principalmente a pazienti con infezioni a carattere progressivo che possono mettere in pericolo la vita del paziente stesso.

Profilassi di infezioni fungine invasive in pazienti ad alto rischio sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, Hematopoietic Stem Cell Transplant).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia, ipomagnesemia e ipocalcemia devono essere monitorate e corrette, se necessario, prima di iniziare e durante la terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.4.).

Si raccomanda di somministrare Voriconazolo Pfizer ad una velocità massima di 3 mg/kg/hr nell'arco di 1-3 ore.

Voriconazolo Pfizer è disponibile anche in compresse rivestite con film da 50 mg e 200 mg e in polvere per sospensione orale da 40 mg/ml.

Trattamento

Adulti

La terapia deve essere iniziata con la dose da carico specificata di Voriconazolo Pfizer per via endovenosa o orale, in modo da poter raggiungere al primo giorno concentrazioni plasmatiche prossime allo stato stazionario. Sulla base dell'elevata biodisponibilità orale (96%; vedere paragrafo 5.2), è possibile il passaggio dalla somministrazione per via endovenosa a quella orale, quando clinicamente appropriato.

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

	Endovena	Orale	
		Pazienti di peso pari a 40 kg ed oltre*	Pazienti di peso inferiore ai 40 kg*
Dose da carico (prime 24 ore)	6 mg/kg ogni 12 ore	400 mg ogni 12 ore	200 mg ogni 12 ore
Dose di mantenimento (dopo le prime 24 ore)	4 mg/kg due volte al giorno	200 mg due volte al giorno	100 mg due volte al giorno

* Si applica anche a pazienti di età pari o superiore ai 15 anni.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve basarsi sulla risposta clinica e micologica del paziente. Nel caso di un'esposizione a lungo termine a voriconazolo, ossia superiore a 180 giorni (6 mesi), il rapporto beneficio /rischio deve essere valutato attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Aggiustamento della dose (adulti)

Se il paziente non tollera il trattamento endovenoso con 4 mg/kg due volte al giorno, la dose dovrà essere ridotta a 3 mg/kg due volte al giorno.

Se la risposta del paziente al trattamento è inadeguata, la dose di mantenimento può essere aumentata a 300 mg due volte al giorno per via orale. Per i pazienti di peso inferiore ai 40 kg la dose orale può essere aumentata a 150 mg due volte al giorno.

Se il paziente non tollera il trattamento con una dose più elevata, si dovrà ridurre la dose per via orale di 50 mg per volta fino alla dose di mantenimento di 200 mg due volte al giorno (o di 100 mg due volte al giorno per pazienti di peso inferiore ai 40 kg)

Se utilizzato per la profilassi, fare riferimento a quanto segue.

Bambini (di età compresa tra 2 e < 12 anni) e giovani adolescenti con peso corporeo ridotto (tra 12 e 14 anni e di peso corporeo < 50 kg)

Il voriconazolo deve essere somministrato in questi giovani adolescenti alle dosi indicate per i bambini in quanto essi possono metabolizzare il voriconazolo in modo più simile ai bambini che agli adulti.

Il regime posologico raccomandato è il seguente:

	Endovena	Orale
Dose da carico (prime 24 ore)	9 mg/kg ogni 12 ore	Non raccomandata
Dose di mantenimento (dopo le prime 24 ore)	8 mg/kg due volte al giorno	9 mg/kg due volte al giorno (la dose massima è di 350 mg due volte al giorno)

Nota: Basata su un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 112 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni e su 26 adolescenti immunocompromessi di età compresa tra 12 e < 17 anni.

Si raccomanda di iniziare la terapia con la somministrazione per via endovenosa, e la somministrazione orale deve essere considerata solo dopo che si sia verificato un significativo miglioramento clinico. Si deve notare che una dose di 8 mg/kg somministrata per via endovenosa determina un'esposizione al voriconazolo circa 2 volte maggiore rispetto a una dose di 9 mg/kg somministrata per via orale.

Tutti gli altri adolescenti (tra 12 e 14 anni e peso corporeo \geq 50 kg; tra 15 e 17 anni indipendentemente dal peso corporeo)

Il voriconazolo deve essere somministrato alle dosi previste per gli adulti.

Aggiustamento della dose (Bambini [tra 2 e <12 anni] e giovani adolescenti con peso corporeo ridotto [tra 12 e 14 anni e con peso corporeo <50 kg]).

Se la risposta del paziente al trattamento è inadeguata, la dose per via endovenosa può essere aumentata gradualmente di 1 mg/kg per volta. Se il paziente non è in grado di tollerare il trattamento, ridurre la dose per via endovenosa gradualmente di 1 mg/kg per volta.

L'uso nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e <12 anni con insufficienza epatica o renale non è stato studiato (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Profilassi negli adulti e nei bambini

La profilassi deve iniziare il giorno del trapianto e può essere somministrata fino a un massimo di 100 giorni. La profilassi deve essere la più breve possibile in base al rischio di sviluppo di una infezione fungina invasiva (IFI, Infezione Fungina Invasiva), definita dalla presenza di neutropenia o immunosoppressione. Può essere proseguita fino a un massimo di 180 giorni dopo il trapianto in caso

di continua immunosoppressione o di insorgenza di una GvHD (malattia del trapianto contro l'ospite) (vedere paragrafo 5.1).

Dose

Il regime posologico raccomandato per la profilassi è lo stesso di quello adottato per il trattamento di pazienti nei rispettivi gruppi d'età. Vedere le tabelle sul trattamento riportate precedentemente.

Durata della profilassi

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di voriconazolo per un periodo superiore a 180 giorni non sono state adeguatamente studiate nell'ambito di studi clinici.

Una profilassi con voriconazolo della durata superiore a 180 giorni (6 mesi) deve essere valutata attentamente in termini di rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Le seguenti istruzioni sono valide sia per la terapia che per la profilassi.

Aggiustamento della dose

Per un uso a scopo profilattico, si raccomanda di non aggiustare la dose in caso di mancanza di efficacia o dell'insorgenza di eventi avversi correlati alla terapia. Nel caso dell'insorgenza di eventi avversi correlati alla terapia, deve essere presa in considerazione la sospensione della somministrazione di voriconazolo e l'eventuale uso di agenti antimicotici alternativi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Aggiustamento della dose in caso di somministrazione concomitante

La rifabutina o la fenitoina possono essere somministrate insieme a voriconazolo se si aumenta la dose di mantenimento di voriconazolo per via endovenosa a 5 mg/kg due volte al giorno, vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Efavirenz può essere somministrato insieme a voriconazolo se si aumenta la dose di mantenimento di voriconazolo a 400 mg ogni 12 ore e si riduce del 50% la dose di efavirenz, ossia a 300 mg una volta al giorno. Al termine del trattamento con voriconazolo, la dose iniziale di efavirenz deve essere ripristinata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento posologico nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

In pazienti con disfunzione renale da moderata a grave (clearance della creatinina < 50 ml/min), si verifica un accumulo del veicolo per la somministrazione endovenosa, SBECD. In questi pazienti si deve somministrare voriconazolo per via orale, a meno che la valutazione del rapporto rischio-beneficio per il paziente giustifichi l'uso del voriconazolo per via endovenosa. I livelli di creatinina sierica devono essere attentamente monitorati in questi pazienti e, qualora si verificasse un aumento di questi livelli, bisognerà valutare la possibilità di passare al trattamento per via orale (vedere paragrafo 5.2).

Voriconazolo viene eliminato attraverso emodialisi con una clearance di 121 ml/min. Una seduta di emodialisi di 4 ore non consente di eliminare una quantità di voriconazolo sufficiente da giustificare un aggiustamento posologico.

Il veicolo per la somministrazione endovenosa (SBECD) viene eliminato attraverso la dialisi con una clearance di 55 ml/min.

Pazienti con compromissione epatica

In pazienti con cirrosi epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B) che assumono voriconazolo si raccomanda l'impiego di voriconazolo alle dosi da carico standard, ma la dose di mantenimento deve essere dimezzata (vedere paragrafo 5.2).

L'impiego di voriconazolo in pazienti con grave cirrosi epatica cronica (Child-Pugh C) non è stato studiato.

Esistono dati limitati sulla sicurezza di Voriconazolo Pfizer in pazienti con valori anormali dei test di funzionalità epatica (aspartato aminotransferasi [AST], alanina aminotransferasi [ALT], fosfatasi alcalina [ALP] o bilirubina totale > 5 volte il limite superiore della norma).

L'impiego di voriconazolo è stato associato ad incrementi degli indici di funzionalità epatica ed alla presenza di segni clinici di danno epatico, come ittero, pertanto deve essere utilizzato nei pazienti con grave compromissione epatica solo se i benefici superano i potenziali rischi. I pazienti con grave compromissione epatica devono essere attentamente monitorati perché può svilupparsi tossicità da farmaco (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Voriconazolo Pfizer nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Voriconazolo Pfizer deve essere ricostituito e diluito (vedere paragrafo 6.6) prima della somministrazione sotto forma di infusione endovenosa. Non deve essere somministrato in bolo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante con i substrati del CYP3A4, terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide o chinidina in quanto un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con rifampicina, carbamazepina e fenobarbital in quanto è probabile che questi medicinali possano ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche del voriconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di dosi standard di voriconazolo con efavirenz alle dosi pari o superiori a 400 mg una volta al giorno è controindicata perché efavirenz a queste dosi riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani. Il voriconazolo inoltre aumenta significativamente le concentrazioni plasmatiche di efavirenz (vedere paragrafo 4.5, per dosi inferiori vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione concomitante con alte dosi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) perché ritonavir a queste dosi riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani (vedere paragrafo 4.5, per dosi inferiori vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione concomitante con gli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina), che sono substrati del CYP3A4, in quanto l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare ergotismo (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con sirolimus perché è probabile che il voriconazolo possa causare un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di sirolimus (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con l'erba di S. Giovanni (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Si raccomanda cautela quando Voriconazolo Pfizer viene prescritto ai pazienti con ipersensibilità ad altri composti azolici (vedere anche paragrafo 4.8).

Durata del trattamento

La durata del trattamento con la formulazione endovenosa non deve superare i 6 mesi (vedere paragrafo 5.3).

Apparato cardiovascolare

Voriconazolo è stato associato a prolungamento dell'intervallo QTc. Sono stati segnalati rari casi di torsione di punta in pazienti in trattamento con voriconazolo che presentavano fattori di rischio quali anamnesi positiva per chemioterapia cardiотossica, cardiomiopatia, ipopotassiemia e assunzione di medicinali concomitanti che possono avere contribuito a tale effetto. Voriconazolo deve essere somministrato con cautela a pazienti che presentano condizioni potenzialmente favorevoli un'aritmia quali:

- Prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QTc
- Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca
- Bradicardia sinusale
- Aritmie sintomatiche pre-esistenti
- Assunzione concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia devono essere monitorate e corrette, se necessario, prima di iniziare e durante la terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.2.). E' stato effettuato uno studio in volontari sani per esaminare l'effetto di voriconazolo sull'intervallo QTc con somministrazione di dosi singole di voriconazolo fino a 4 volte superiori la dose giornaliera abituale. Nessun paziente ha riportato un intervallo al di sopra della soglia di 500 msec potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico (vedere paragrafo 5.1).

Reazioni correlate all'infusione endovenosa

Le reazioni collegate all'infusione endovenosa, principalmente vampate e nausea, sono state osservate durante la somministrazione della formulazione endovenosa di voriconazolo. In base alla gravità dei sintomi, dovrà essere presa in considerazione la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Epatotossicità

Negli studi clinici, sono stati segnalati casi non comuni di gravi reazioni epatiche durante il trattamento con voriconazolo (incluse manifestazioni cliniche di epatite, colestasi e insufficienza epatica fulminante, con casi di decesso). Episodi di reazioni epatiche sono stati riscontrati principalmente in pazienti con gravi condizioni cliniche di base (principalmente neoplasie ematologiche). Alcune reazioni epatiche di carattere transitorio, incluse epatite ed ittero, si sono verificate in pazienti nei quali non erano stati identificati altri fattori di rischio. I casi di disfunzione epatica si sono di solito risolti con la sospensione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità epatica

Nei pazienti in trattamento con Voriconazolo Pfizer occorre monitorare attentamente la tossicità epatica. La gestione clinica deve includere una valutazione di laboratorio della funzionalità epatica (in particolare AST e ALT) all'inizio del trattamento con Voriconazolo Pfizer, e almeno una volta alla settimana per il primo mese di trattamento. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile; tuttavia, se in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio il trattamento viene prolungato (vedere paragrafo 4.2), la frequenza di monitoraggio può essere ridotta a cadenza mensile, in assenza di variazioni dei valori della funzionalità epatica.

Se i valori delle analisi della funzionalità epatica dovessero aumentare notevolmente, Voriconazolo Pfizer deve essere sospeso, a meno che, a giudizio del medico, il rapporto rischio/beneficio del trattamento per il paziente giustifichi l'uso prolungato.

Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato sia nei bambini che negli adulti.

Reazioni avverse a carico della vista

Ci sono state segnalazioni di reazioni avverse prolungate a carico della vista, inclusi offuscamento della vista, neurite ottica e papilledema (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni avverse renali

Insufficienza renale acuta è stata osservata in pazienti in gravi condizioni in trattamento con Voriconazolo Pfizer. È probabile che i pazienti in trattamento con voriconazolo vengano trattati contemporaneamente con medicinali nefrotossici e che quindi presentino condizioni concomitanti che possano risultare in una riduzione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità renale

I pazienti dovranno essere monitorati per l'eventuale sviluppo di un'alterata funzionalità renale. Il monitoraggio dovrà includere la valutazione dei parametri di laboratorio, in particolare della creatinina sierica.

Monitoraggio della funzione pancreatica

I pazienti, in particolare i bambini, con fattori di rischio per pancreatite acuta (per es. chemioterapia recente, trapianto di cellule staminali ematopoietiche [HSCT]) devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer. In questa situazione clinica può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'amilasi o della lipasi sierica.

Reazioni avverse dermatologiche

Durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer i pazienti hanno raramente sviluppato reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se un paziente sviluppa un rash dovrà essere attentamente monitorato e se le lesioni dovessero peggiorare la somministrazione di Voriconazolo Pfizer dovrà essere interrotta.

Inoltre, l'impiego di Voriconazolo Pfizer è stato associato a reazioni cutanee di fototossicità e pseudoporfiria. Si raccomanda a tutti i pazienti, inclusi i bambini, di evitare esposizioni alla luce del sole diretta durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer e di utilizzare misure di protezione, come vestiario e schermi solari con alto fattore di protezione (SPF).

Terapia a lungo termine

Nel caso di un'esposizione a lungo termine (in terapia o profilassi) a voriconazolo, ossia superiore a 180 giorni (6 mesi), il rapporto beneficio/rischio deve essere attentamente valutato e i medici devono considerare la necessità di limitare l'esposizione a Voriconazolo Pfizer (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi gravi, in relazione alla terapia a lungo termine con Voriconazolo Pfizer:

Il Carcinoma a cellule squamose della pelle (CCS) è stato segnalato nei pazienti, alcuni dei quali hanno segnalato precedenti reazioni fototossiche. Se si verificano reazioni fototossiche, deve essere richiesto un consulto multidisciplinare e il paziente deve essere inviato dal dermatologo. Si deve considerare la sospensione di Voriconazolo Pfizer e l'uso di agenti antimicotici alternativi. Se si prosegue il trattamento con Voriconazolo Pfizer nonostante il manifestarsi di lesioni legate alla fototossicità, è necessario eseguire una valutazione dermatologica sistematica e periodica, in modo da consentire una tempestiva individuazione e gestione delle lesioni precancerose. Si deve sospendere Voriconazolo Pfizer qualora si identifichino lesioni cutanee precancerose o un carcinoma a cellule squamose.

La periostite non-infettiva con livelli elevati di fluoro e di fosfatasi alcalina è stata segnalata in pazienti trapiantati. Se un paziente sviluppa dolore scheletrico e anomalie radiologiche compatibili con periostite, si deve considerare la sospensione di Voriconazolo Pfizer dopo consulto multidisciplinare.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini al di sotto dei due anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Voriconazolo è indicato nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni. La funzionalità epatica deve essere monitorata sia nei bambini sia negli adulti. La biodisponibilità orale può essere limitata nei pazienti pediatrici tra 2 e < 12 anni di età che presentano malassorbimento ed

un peso corporeo molto basso in relazione all'età. In questo caso, si raccomanda la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa.

Reazioni di fototossicità sono più frequenti nella popolazione pediatrica. In base alle segnalazioni ricevute riguardo a un'evoluzione verso il CCS, in questa popolazione di pazienti sono necessarie rigorose misure di fotoprotezione. Nei bambini che manifestano danni da fotoinvecchiamento cutaneo, quali lentiggini o efelidi, si raccomanda di evitare l'esposizione al sole e di effettuare un follow-up dermatologico, anche successivamente all'interruzione della terapia.

Profilassi

Nel caso di insorgenza di eventi avversi correlati alla terapia (epatotossicità, reazioni cutanee gravi tra cui fototossicità e CCS, disturbi della vista gravi o prolungati e periostite), occorre prendere in considerazione la sospensione di voriconazolo e l'uso di agenti antimicotici alternativi.

Fenitoina (substrato del CYP2C9 e potente induttore del CYP450)

Quando la fenitoina viene somministrata in associazione al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di fenitoina. L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

Efavirenz (induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4)

Quando voriconazolo viene somministrato in associazione ad efavirenz la dose di voriconazolo deve essere aumentata a 400 mg ogni 12 ore e la dose di efavirenz deve essere ridotta a 300 mg ogni 24 ore (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Rifabutina (induttore potente del CYP450)

Quando la rifabutina viene somministrata in associazione al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle reazioni avverse causate dalla rifabutina (per es. uveite). L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

Ritonavir (induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4)

La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg due volte al giorno) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio del paziente giustifichi l'uso di voriconazolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Everolimus (substrato del CYP3A4, substrato della P-gp)

La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata poiché il voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus. Attualmente non ci sono dati sufficienti per consentire una dose raccomandata in questa situazione (vedere paragrafo 4.5).

Metadone (substrato del CYP3A4)

Poiché i livelli di metadone aumentano in seguito alla somministrazione concomitante di voriconazolo, quando il metadone viene somministrato insieme al voriconazolo si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e degli episodi di tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone (vedere paragrafo 4.5).

Oppiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4)

La riduzione della dose di alfentanil, fentanil e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanil e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. sufentanil) deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati insieme al voriconazolo (vedere paragrafo 4.5). Poiché l'emivita di alfentanil viene prolungata di 4 volte quando alfentanil viene somministrato insieme a voriconazolo, e in uno studio indipendente pubblicato, l'uso concomitante di voriconazolo con il fentanil è risultato in un aumento dell'AUC_{0-∞} media del fentanil, può essere necessario un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei (compreso un periodo più lungo di monitoraggio della funzione respiratoria).

Oppiacei a lunga azione (substrati del CYP3A4)

La riduzione della dose di ossicodone e di altri oppiacei a lunga durata di azione, metabolizzati dal CYP3A4 (per es. idrocodone), deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati in associazione a voriconazolo. In questi casi può essere necessario un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei (vedere paragrafo 4.5).

Fluconazolo (inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4)

La somministrazione concomitante di voriconazolo orale e fluconazolo orale ha determinato un aumento significativo di C_{max} e dell' AUC_7 del voriconazolo in soggetti sani. Non è stata determinata la riduzione della dose e/o la frequenza di somministrazione del voriconazolo e del fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate al voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Contenuto di sodio

Ogni flaconcino di Voriconazolo Pfizer contiene 217,6 mg di sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti la cui dieta prevede un controllo dell'assunzione di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4, e inibisce la loro attività. Gli inibitori o gli induttori di questi isoenzimi possono rispettivamente aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo, ed esiste la possibilità che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del CYP450.

Ad eccezione di quanto altrimenti specificato, gli studi di interazione con altri medicinali sono stati effettuati in soggetti sani maschi adulti, con l'impiego di dosi multiple di voriconazolo orale alla dose di 200 mg due volte al giorno (BID) fino al raggiungimento dello stato stazionario. Questi risultati si applicano anche ad altre popolazioni di pazienti e ad altre vie di somministrazione.

Voriconazolo deve essere somministrato con cautela in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QTc. La somministrazione concomitante di questi farmaci è controindicata in quanto esiste la possibilità che il voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del CYP3A4 (alcuni antistaminici, chinidina, cisapride, pimozide) (vedere di seguito e il paragrafo 4.3).

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra voriconazolo e altri medicinali sono elencate nella tabella riportata di seguito (una volta al giorno è indicato come "QD", due volte al giorno come "BID", tre volte al giorno come "TID" e non determinato come "ND"). La direzione della freccia per ogni parametro di farmacocinetica si basa sull'intervallo di confidenza del 90% del rapporto della media geometrica, che può essere compreso entro (\leftrightarrow), inferiore (\downarrow) o superiore (\uparrow) all'intervallo 80-125%. L'asterisco (*) indica un'interazione reciproca. AUC_{τ} , AUC_t e $AUC_{0-\infty}$ rappresentano l'area sotto la curva rispettivamente in un intervallo di dosi, dal tempo zero al tempo con una misurazione rilevabile, e dal tempo zero a infinito.

Nella tabella le interazioni sono presentate nell'ordine seguente: controindicazioni, interazioni che richiedono un aggiustamento della dose e un attento monitoraggio clinico e/o biologico, ed infine quelle che non comportano significative interazioni farmacocinetiche ma che possono avere una rilevanza clinica in questo campo terapeutico.

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Astemizolo, cisapride, pimozide, chinidina e terfenadina	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
[substrati del CYP3A4]	medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta.	
Carbamazepina e barbiturici a lunga durata d'azione (per es. fenobarbital, metilfenobarbital) [induttori potenti del CYP450]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina e i barbiturici a lunga durata d'azione riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Efavirenz (un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa) [induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4] <u>Efavirenz 400 mg QD somministrato in concomitanza con voriconazolo 200 mg BID*</u> <u>Efavirenz 300 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID*</u>	Efavirenz C _{max} ↑38% Efavirenz AUC _τ ↑44% Voriconazolo C _{max} ↓61% Voriconazolo AUC _τ ↓77% Rispetto a efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C _{max} ↔ Efavirenz AUC _τ ↑17% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C _{max} ↑23% Voriconazolo AUC _τ ↓7%	L'uso di dosi standard di voriconazolo con dosi di efavirenz da 400 mg QD o superiori è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Voriconazolo può essere somministrato in concomitanza con efavirenz se la dose di mantenimento di voriconazolo è aumentata a 400 mg BID e la dose di efavirenz è diminuita a 300 mg QD. Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, la dose iniziale di efavirenz deve essere ripristinata (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).
Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina e diidroergotamina) [substrati del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo incrementi le concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta e causi ergotismo.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Rifabutin [induttore potente del CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 350 mg BID)*	Voriconazolo C _{max} ↓69% Voriconazolo AUC _τ ↓78% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C _{max} ↓4% Voriconazolo AUC _τ ↓32%	L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutin deve essere evitato a meno che i benefici superano i rischi. La dose di mantenimento di voriconazolo può essere aumentata a 5 mg/kg per via endovenosa BID, o da 200 mg a 350 mg per via orale BID (da 100 mg a 200 mg per via orale BID in pazienti di peso

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	Rifabutina C_{max} ↑195% Rifabutina AUC_{τ} ↑331% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑104% Voriconazolo AUC_{τ} ↑87%	inferiore a 40 kg) (vedere paragrafo 4.2). Quando la rifabutina viene somministrata insieme al voriconazolo si raccomanda un attento
Rifampicina (600 mg QD) [induttore potente del CYP450]	Voriconazolo C_{max} ↓93% Voriconazolo AUC_{τ} ↓96%	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Ritonavir (inibitore della proteasi) [induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4] Dose alta (400 mg BID) Dose bassa (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} ↓66% Voriconazolo AUC_{τ} ↓82% Ritonavir C_{max} ↓25% Ritonavir AUC_{τ} ↓13% Voriconazolo C_{max} ↓24% Voriconazolo AUC_{τ} ↓39%	La somministrazione concomitante di voriconazolo ed elevate dosi di ritonavir (400 mg e oltre BID) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg BID) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo.
Erba di S. Giovanni [induttore del CYP450; induttore della P-gp] 300 mg TID (somministrato in concomitanza con una dose singola di voriconazolo da 400 mg)	In uno studio clinico indipendente pubblicato, Voriconazolo $AUC_{0-\infty}$ ↓59%	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Everolimus [substrato del CYP3A4, substrato della P-gp]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo determini un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di everolimus.	La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata poiché il voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus. (vedere paragrafo 4.4).
Fluconazolo (200 mg QD) [inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]	Voriconazolo C_{max} ↑57% Voriconazolo AUC_{τ} ↑79% Fluconazolo C_{max} ND	Non è stata determinata la riduzione della dose e/o la frequenza di somministrazione

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
	Fluconazolo AUC _τ ND	del voriconazolo e del fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate al voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo.
Fenitoina [substrato del CYP2C9 e induttore potente del CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	Voriconazolo C _{max} ↓49% Voriconazolo AUC _τ ↓69% Fenitoina C _{max} ↑67% Fenitoina AUC _τ ↑81% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C _{max} ↑34% Voriconazolo AUC _τ ↑39%	L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina. La fenitoina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg EV BID o da 200 mg a 400 mg BID per via orale (da 100 mg a 200 mg BID per via orale in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).
Anticoagulanti Warfarin (30 mg in dose singola, somministrato in concomitanza con 300 mg BID di voriconazolo) [substrato del CYP2C9] Altri cumarinici orali (per es. fenprocumone, acenocumarolo) [substrati del CYP2C9, CYP3A4]	L'incremento massimo del tempo di protrombina è stato circa il doppio. Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo incrementi le concentrazioni plasmatiche degli anticoagulanti cumarinici, il che può causare un aumento del tempo di protrombina.	Si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina o di eseguire gli ulteriori test idonei della coagulazione, e la dose degli anticoagulanti deve essere adattata di conseguenza.
Benzodiazepine (per es. midazolam, triazolam, alprazolam) [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è probabile che voriconazolo possa aumentare le concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 e causare un effetto sedativo prolungato.	Una riduzione della dose di benzodiazepine deve essere considerata.
Immunosoppressori [substrati del CYP3A4]		

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<p>Sirolimus (2 mg in dose singola)</p> <p>Ciclosporina (in pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene in corso di terapia cronica con ciclosporina)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg in dose singola)</p>	<p>In uno studio indipendente pubblicato, Sirolimus C_{max} ↑6,6 volte Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑11 volte</p> <p>Ciclosporina C_{max} ↑13% Ciclosporina AUC_{τ} ↑70%</p> <p>Tacrolimus C_{max} ↑117% Tacrolimus AUC_{τ} ↑221%</p>	<p>La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con ciclosporina, si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorare attentamente i livelli della stessa. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata se necessario.</p> <p>Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre ad un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i livelli dello stesso. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata se necessario.</p>
<p>Oppiacei a lunga durata d'azione [substrati del CYP3A4]</p> <p>Ossicodone (10 mg in dose singola)</p>	<p>In uno studio indipendente pubblicato, Ossicodone C_{max} ↑1,7 volte Ossicodone $AUC_{0-\infty}$ ↑3,6 volte</p>	<p>La riduzione della dose di ossicodone e di altri oppiacei a lunga durata di azione, metabolizzati dal CYP3A4 (per es. idrocodone) deve essere presa in considerazione. Un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei può essere necessario.</p>

Medicinale <i>[Meccanismo di interazione]</i>	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Metadone (32-100 mg QD) <i>[substrato del CYP3A4]</i>	R-metadone (attivo) C_{max} ↑31% R-metadone (attivo) AUC_{τ} ↑47% S-metadone C_{max} ↑65% S-metadone AUC_{τ} ↑103%	Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone.
Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) <i>[substrati del CYP2C9]</i>		
Ibuprofene (400 mg in dose singola)	S-Ibuprofene C_{max} ↑20% S-Ibuprofene $AUC_{0-\infty}$ ↑100%	Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate ai FANS. Può essere necessaria una riduzione della dose dei FANS.
Diclofenac (50 mg in dose singola)	Diclofenac C_{max} ↑114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑78%	
Omeprazolo (40 mg QD)* <i>[inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4]</i>	Omeprazolo C_{max} ↑116% Omeprazolo AUC_{τ} ↑280% Voriconazolo C_{max} ↑15% Voriconazolo AUC_{τ} ↑41% Altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, possono essere inibiti dal voriconazolo, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.	Non è raccomandato un aggiustamento della dose di voriconazolo. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in trattamento con omeprazolo alla dose di 40 mg o superiore, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.
Contraccettivi orali* <i>[substrato del CYP3A4; inibitori del CYP2C19]</i> Noretisterone/etinilestradiolo (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiolo C_{max} ↑36% Etinilestradiolo AUC_{τ} ↑61% Noretisterone C_{max} ↑15% Noretisterone AUC_{τ} ↑53% Voriconazolo C_{max} ↑14% Voriconazolo AUC_{τ} ↑46%	Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'uso dei contraccettivi orali in aggiunta a quelli correlati al voriconazolo.
Oppiacei a breve durata d'azione <i>[substrati del CYP3A4]</i>		
Alfentanil (20 µg/kg in dose singola, in concomitanza con naloxone)	In uno studio indipendente pubblicato, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑6 volte	La riduzione della dose di alfentanil, fentanil e di altri oppiacei a breve durata d'azione con struttura simile a quella di alfentanil e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. sufentanil) deve essere presa in considerazione. Si raccomanda un frequente ed accurato monitoraggio della depressione respiratoria e delle altre reazioni avverse associate agli oppiacei.
Fentanil (5 µg/kg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑1,34 volte	
Statine (per es. lovastatina) <i>[substrati del CYP3A4]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è probabile che voriconazolo aumenti	Si deve considerare una riduzione della dose delle statine.

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
	le concentrazioni plasmatiche delle statine metabolizzate dal CYP3A4 e porti a rhabdomiolisi.	
Sulfaniluree (per es. tolbutamide, glipizide, gliburide) [substrati del CYP2C9]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sulfaniluree e causi ipoglicemia.	Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia. Si deve considerare una riduzione della dose delle sulfaniluree.
Alcaloidi della Vinca (per es. vincristina e vinblastina) [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della vinca e può causare neurotossicità.	Si deve considerare una riduzione della dose degli alcaloidi della vinca.
Altri inibitori delle proteasi dell'HIV (per es. saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* [substrati e inibitori del CYP3A4]	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> mostrano che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV, inoltre il metabolismo di voriconazolo può essere inibito anche dagli inibitori delle proteasi dell'HIV.	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia, e un aggiustamento della dose.
Altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (per es. delavirdina, nevirapina)* [substrati, inibitori del CYP3A4 o induttori del CYP450]	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> dimostrano che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli NNRTI e che voriconazolo può inibire il metabolismo degli NNRTI. I risultati degli effetti di efavirenz sul voriconazolo suggeriscono che il metabolismo di voriconazolo può essere indotto da un NNRTI.	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia, e un aggiustamento della dose.
Cimetidina (400 mg BID) [inibitore non specifico del CYP450 con azione di incremento del pH gastrico]	Voriconazolo C_{max} ↑18% Voriconazolo AUC_{τ} ↑23%	Nessun aggiustamento della dose.
Digossina (0,25 mg QD) [substrato della P-gp]	Digossina C_{max} ↔ Digossina AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Indinavir (800 mg TID) [inibitore e substrato del CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} ↔ Voriconazolo AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Antibiotici macrolidi Eritromicina (1 g BID) [inibitore del CYP3A4] Azitromicina (500 mg QD)	 Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔ L'effetto di voriconazolo sia sull'azitromicina che sull'eritromicina non è noto.	 Nessun aggiustamento della dose.

Medicinale <i>[Meccanismo di interazione]</i>	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Acido micofenolico (1 g in dose singola) <i>[substrato della UDP-glucoronil transferasi]</i>	Acido micofenolico $C_{max} \leftrightarrow$ Acido micofenolico $AUC_t \leftrightarrow$	Nessun aggiustamento della dose.
Prednisolone (60 mg in dose singola) <i>[substrato del CYP3A4]</i>	Prednisolone $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednisolone $AUC_{0-\infty} \uparrow 34\%$	Nessun aggiustamento della dose.
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumenta il pH gastrico]</i>	Voriconazolo C_{max} e $AUC_t \leftrightarrow$	Nessun aggiustamento della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di Voriconazolo Pfizer in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Voriconazolo Pfizer non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici per la madre non superino chiaramente i potenziali rischi per il feto.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono sempre fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento.

Allattamento

L'escrezione di voriconazolo nel latte materno non è stata valutata. L'allattamento deve essere sospeso quando viene avviato il trattamento con Voriconazolo Pfizer.

Fertilità

In uno studio sugli animali non è stata dimostrata alcuna limitazione della fertilità in ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Voriconazolo Pfizer altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Può causare alterazioni transitorie e reversibili a carico della vista, incluso offuscamento della vista, percezione visiva alterata/potenziata e/o fotofobia. I pazienti devono evitare compiti potenzialmente pericolosi, come guidare veicoli o usare macchinari quando si presentano questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di voriconazolo si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2000 soggetti (di cui 1655 pazienti arruolati in studi terapeutici e 279 in studi profilattici). Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti affetti da HIV con candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergilloso e volontari sani. Settecentocinque (705) pazienti sono stati sottoposti al trattamento con voriconazolo per oltre 12 settimane e 164 di questi sono stati trattati con voriconazolo per oltre 6 mesi.

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono stati disturbi della vista, ipertensione, rash, vomito, nausea, diarrea, cefalea, edema periferico test di funzionalità epatica anormale, distress respiratorio e dolore addominale.

Le reazioni avverse sono state generalmente di gravità lieve-moderata. Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative quando i dati di sicurezza sono stati analizzati in base ad età, razza o sesso di appartenenza.

Tabella delle reazioni avverse

Poiché la maggior parte degli studi sono stati effettuati in aperto, nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse che possono avere una relazione di causalità e sono suddivise per classificazione sistemica organica e frequenza.

Le categorie di frequenza sono indicate come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Molto raro ($<1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Effetti indesiderati segnalati in soggetti in trattamento con voriconazolo:

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse da farmaco
Infezioni ed infestazioni	
Comune	Gastroenterite, sinusite, gengivite
Non comune	Colite pseudomembranosa, linfangite, peritonite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Carcinoma a cellule squamose*
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, anemia,
Non comune	Coagulazione intravasale disseminata, insufficienza midollare, leucopenia, linfadenopatia, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	ipersensibilità
Non comune	Reazione anafilattoide,
Patologie endocrine	
Non comune	Insufficienza surrenalica, ipotiroidismo
Raro	Iperitiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Edema periferico
Comune	Ipoglicemia, ipokaliemia, iponatriemia*
Disturbi psichiatrici	
Comune	Depressione, allucinazioni, ansia, insonnia, agitazione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Convulsioni, tremore, parestesia, ipertonica, sonnolenza, sincope, capogiri
Non comune	Edema cerebrale, encefalopatia, disturbo extrapiramidale, neuropatia periferica, atassia, ipoestesia, disgeusia, nistagmo
Raro	encefalopatia epatica, sindrome di Guillain-Barre,

Patologie dell'occhio	
Molto comune	Compromissione della visione (inclusi offuscamento della vista [vedere paragrafo 4.4], cromatopsia e fotofobia)
Comune	Emorragia retinica
Non comune	Crisi oculogira, disturbo del nervo ottico (inclusa neurite ottica, vedere paragrafo 4.4), papilledema (vedere paragrafo 4.4), sclerite, blefarite, diplopia
Raro	Atrofia ottica, opacità della cornea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Ipoacusia, vertigini, tinnito
Patologie cardiache	
Comune	Aritmia sopraventricolare, tachicardia, bradicardia
Non comune	Fibrillazione ventricolare, extrasistoli ventricolari, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare
Raro	Torsioni di punta, blocco atrioventricolare totale, blocco di branca, ritmo nodale
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione, flebite
Non comune	Tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Distress respiratorio
Comune	Sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea,
Comune	Dispepsia, stipsi, cheilite
Non comune	Pancreatite, duodenite, glossite, edema della lingua,
Patologie epatobiliari	
Molto comune	Prova di funzionalità epatica anormale (compreso AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma-glutamil transpeptidasi [GGT], lattato deidrogenasi [LDH], bilirubina)
Comune	Ittero, ittero colestatico, epatite
Non comune	Insufficienza epatica, epatomegalia, colecistite, colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Rash
Comune	Dermatite esfoliativa, rash maculopapulare, prurito, alopecia, eritema
Non comune	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, psoriasi, orticaria, dermatite allergica, fototossicità, esantema maculare, esantema papulare, porpora, eczema
Raro	Pseudoporfiria, eruzione fissa da farmaci
<u>Non nota</u>	Lupus eritematoso cutaneo*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Dolore alla schiena
Non comune	Artrite
Non nota	Periostite*
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale acuta, ematuria
Non comune	Necrosi tubulare renale, proteinuria, nefrite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia
Comune	Dolore toracico, edema della faccia, astenia, malattia simil-influenzale, brividi
Non comune	Reazione in sede di iniezione
Esami diagnostici	
Comune	Creatinina ematica aumentata
Non comune	Prolungamento del QTc all'elettrocardiogramma, urea ematica aumentata, ipercolesterolemia

* Effetti indesiderati identificati durante l'utilizzo post-marketing

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Disturbi della vista

Negli studi clinici, i casi di compromissione della vista sono stati molto comuni con voriconazolo. Negli studi terapeutici, con un trattamento sia a breve termine sia a lungo termine, circa il 21% dei soggetti ha riportato alterazione/aumento della percezione visiva, offuscamento della vista, alterata percezione dei colori o fotofobia. Questi disturbi della vista sono stati transitori e completamente reversibili e la maggior parte si sono risolti spontaneamente nell'arco di 60 minuti, senza che siano stati osservati effetti a lungo termine clinicamente significativi a carico della vista. E' stato osservato che tali effetti si attenuano con il proseguimento del trattamento con voriconazolo. I disturbi della vista sono stati generalmente lievi, solo raramente hanno richiesto la sospensione del trattamento e non sono stati associati a sequele a lungo termine. I disturbi della vista possono essere associati ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

Il meccanismo d'azione non è noto, sebbene il sito d'azione sia probabilmente localizzato all'interno della retina. In uno studio effettuato su volontari sani in cui è stato analizzato l'impatto di voriconazolo sulla funzione della retina, voriconazolo ha causato una riduzione dell'ampiezza del tracciato all'elettroretinogramma (ERG). L'ERG misura le correnti elettriche nella retina. Le alterazioni rilevate all'ERG non sono peggiorate nell'arco di 29 giorni di trattamento e si sono risolte completamente quando voriconazolo è stato sospeso.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di reazioni avverse prolungate a carico della vista (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni dermatologiche

Le reazioni dermatologiche si sono verificate comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma questi pazienti presentavano gravi malattie di base ed assumevano contemporaneamente altri medicinali. La maggior parte dei casi di rash cutaneo sono stati di intensità lieve-moderata. I pazienti hanno raramente sviluppato gravi reazioni cutanee, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme durante il trattamento con Voriconazolo Pfizer.

Se un paziente sviluppa rash cutaneo dovrà essere attentamente monitorato ed il trattamento con Voriconazolo Pfizer dovrà essere sospeso qualora le lesioni dovessero peggiorare. Sono state segnalate

reazioni di fotosensibilità, in particolare nel corso di trattamenti a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi di carcinoma a cellule squamose della pelle in pazienti trattati con Voriconazolo Pfizer per periodi prolungati; il meccanismo non è stato stabilito (vedere paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica

Nel programma clinico con voriconazolo l'incidenza complessiva di significative alterazioni delle transaminasi è stata del 13, 5% (258/1918) nei soggetti trattati con voriconazolo. Le alterazioni degli indici di funzionalità epatica possono essere associate ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi. La maggior parte delle alterazioni riscontrate ai test di funzionalità epatica si sono risolte nel corso del trattamento senza un aggiustamento della dose o dopo un aggiustamento della dose, inclusa la sospensione del trattamento. Il trattamento con voriconazolo è stato raramente associato a casi gravi di epatotossicità in pazienti con altre condizioni di base gravi. Tra questi, ci sono stati alcuni casi di ittero e rari casi di epatite e insufficienza epatica che hanno portato al decesso (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni correlate all'infusione endovenosa

Durante l'infusione della formulazione endovenosa di voriconazolo in soggetti sani sono state riportate reazioni anafilattoidi incluse vampate, febbre, sudorazione, tachicardia, senso di costrizione toracica, dispnea, senso di debolezza, nausea, prurito e rash. I sintomi sono comparsi immediatamente quando è iniziata l'infusione endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

Profilassi

In uno studio in aperto, comparativo e multicentrico per il confronto di voriconazolo e itraconazolo, come profilassi primaria in adulti e adolescenti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) senza una precedente IFI certa o probabile, la sospensione definitiva di voriconazolo a causa di eventi avversi è stata segnalata nel 39,3% dei casi rispetto al 39,6% dei casi per il braccio con itraconazolo. Eventi avversi di natura epatica correlati alla terapia hanno comportato la sospensione definitiva del farmaco dello studio per 50 soggetti (21,4%) trattati con voriconazolo e per 18 soggetti (7,1%) trattati con itraconazolo.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di voriconazolo è stata studiata in 285 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni trattati con voriconazolo in studi di farmacocinetica (127 pazienti pediatrici) ed in programmi per uso compassionevole (158 pazienti pediatrici). Il profilo delle reazioni avverse in questi 285 pazienti pediatrici è risultato simile a quello osservato negli adulti. I dati post-marketing suggeriscono che nella popolazione pediatrica le reazioni cutanee (in particolare eritema) possono verificarsi con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione adulta. Nei 22 pazienti di età inferiore ai 2 anni trattati con voriconazolo in un programma per uso compassionevole, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (per le quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni di fotosensibilità (1), aritmie (1), pancreatite (1), aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (1), aumento degli enzimi epatici (1), rash (1) e papilledema (1). Durante la fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati casi di pancreatite in pazienti pediatrici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici si sono verificati 3 casi di sovradosaggio accidentale. Tutti questi casi si sono verificati in pazienti pediatrici che hanno ricevuto voriconazolo per via endovenosa ad una dose cinque volte superiore alla dose raccomandata. È stata riportata una singola reazione avversa di fotofobia della durata di 10 minuti.

Non si conosce l'antidoto per voriconazolo.

Il voriconazolo viene eliminato attraverso la dialisi con una clearance di 121 ml/min. Il veicolo per la somministrazione endovenosa, SBECD, viene eliminato attraverso emodialisi con una clearance di 55 ml/min. In caso di sovradosaggio, l'emodialisi può essere di aiuto per eliminare il voriconazolo e la SBECD dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici, codice ATC: J02AC03.

Meccanismo d'azione

Voriconazolo è un antimicotico triazolico. Il suo meccanismo d'azione principale è l'inibizione della demetilazione del 14 alfa-lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino. L'accumulo dei 14 alfa-metil-steroli è correlato alla conseguente perdita dell'ergosterolo nella membrana cellulare fungina e potrebbe essere alla base dell'attività antifungina di voriconazolo. E' risultato evidente che voriconazolo è più selettivo per gli enzimi del citocromo P-450 fungino che per i vari sistemi enzimatici del citocromo P-450 dei mammiferi.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In 10 studi terapeutici, il valore mediano delle concentrazioni plasmatiche medie e massime nei singoli soggetti calcolata in tutti gli studi è stato rispettivamente pari a 2425 ng/ml (intervallo inter-quartile da 1193 a 4380 ng/ml) e 3742 ng/ml (intervallo inter-quartile da 2027 a 6302 ng/ml). Negli studi clinici non è stata trovata una correlazione positiva tra concentrazione plasmatica media, massima o minima di voriconazolo ed efficacia e questa correlazione non è stata valutata negli studi sulla profilassi.

Le analisi di farmacocinetica-farmacodinamica dei dati ottenuti dagli studi clinici hanno identificato associazioni positive tra le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e sia le alterazioni dei test di funzionalità epatica sia i disturbi della vista. Aggiustamenti delle dosi non sono stati valutati negli studi sulla profilassi.

Efficacia e sicurezza clinica

Il voriconazolo *in vitro* mostra un'attività antimicotica ad ampio spettro con un'elevata potenza antifungina nei confronti delle specie di *Candida* (inclusa la *C. krusei*, resistente al fluconazolo, ed i ceppi resistenti di *C. glabrata* e *C. albicans*) e un'attività fungicida nei confronti di tutte le specie di *Aspergillus* studiate. Inoltre, voriconazolo mostra un'attività fungicida *in vitro* nei confronti di patogeni fungini emergenti, inclusi quelli come lo *Scedosporium* o il *Fusarium* che hanno una sensibilità limitata agli antimicotici attualmente disponibili.

L'efficacia clinica (definita come risposta parziale o completa) è stata dimostrata per *Aspergillus* spp., tra cui *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; per *Candida* spp., incluse *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* e un numero limitato di *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, e *C. guilliermondii*; per *Scedosporium* spp., inclusi *S. apiospermum*, *S. prolificans* e per *Fusarium* spp.

Le altre infezioni micotiche trattate (con risposta spesso o parziale o completa, vedere di seguito il paragrafo Esperienza Clinica) includono casi isolati di *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., incluso *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp., incluse le infezioni da *T. beigelii*.

L'attività *in vitro* nei confronti di ceppi fungini di isolamento clinico è stata osservata per *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. e *Histoplasma capsulatum*, con la maggior parte dei ceppi inibiti da concentrazioni di voriconazolo comprese tra 0,05 e 2 µg/ml.

È stata dimostrata l'attività *in vitro* nei confronti dei seguenti patogeni, ma non si conosce il significato clinico: *Curvularia* spp. e *Sporothrix* spp.

Breakpoints

I campioni per le colture fungine e per altri importanti test di laboratorio (sierologia, istopatologia) devono essere ottenuti prima di avviare il trattamento per potere isolare ed identificare i microrganismi responsabili dell'infezione. Il trattamento può essere avviato prima che i risultati delle colture e degli altri test di laboratorio siano disponibili; tuttavia, una volta che i risultati sono disponibili, la terapia antifungina dovrà essere modificata di conseguenza.

Le specie fungine patogene più frequentemente coinvolte nel causare infezioni nell'uomo comprendono *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*; tutte mostrano minime concentrazioni inibenti (MIC) inferiori a 1 mg/L nei confronti del voriconazolo.

Tuttavia, l'attività *in vitro* del voriconazolo nei confronti di varie specie di *Candida* non è uniforme. Nello specifico, per *C. glabrata*, le MIC del voriconazolo dei ceppi resistenti a fluconazolo sono proporzionalmente più elevate di quelle relative dei ceppi sensibili a fluconazolo. Pertanto, deve essere fatto ogni tentativo di identificazione della specie di *Candida*. Se è disponibile un test di sensibilità agli antifungini, i risultati delle MIC possono essere interpretati utilizzando i breakpoints stabiliti dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Breakpoints EUCAST

Specie di <i>Candida</i>	Breakpoint delle MIC (mg/L)	
	≤ S (Sensibile)	> R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Evidenza insufficiente	
<i>Candida krusei</i> ³	Evidenza insufficiente	
Altre <i>Candida</i> spp. ⁴	Evidenza insufficiente	

¹ Ceppi con valori di MIC superiori al breakpoint Sensibile (S) sono rari o non ancora riportati. I test di identificazione e sensibilità antimicrobica su questi ceppi fungini di isolamento clinico devono essere ripetuti e, se il risultato è confermato, il ceppo isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento.

² Negli studi clinici, la risposta al voriconazolo nei pazienti con infezioni da *C. glabrata* è stata del 21% più bassa rispetto a *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Tuttavia, questa ridotta risposta non era correlata a MIC elevate.

³ Negli studi clinici, la risposta al voriconazolo nelle infezioni da *C. krusei* è stata simile a quella nelle infezioni da *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Tuttavia, poiché ci sono stati solo 9 casi disponibili per l'analisi EUCAST, attualmente vi è insufficiente evidenza per stabilire breakpoints clinici per *C. krusei*.

⁴ EUCAST non ha determinato breakpoints non correlati per il voriconazolo.

Esperienza clinica

Il successo clinico in questo paragrafo è definito come risposta parziale o completa.

Infezioni da *Aspergillus* – efficacia in pazienti con aspergillosi e prognosi infausta

Voriconazolo possiede un'attività fungicida *in vitro* nei confronti di *Aspergillus* spp. L'efficacia e l'aumento della sopravvivenza nei pazienti in terapia con voriconazolo rispetto a quelli trattati con amfotericina B convenzionale nel trattamento primario dell'aspergillosi acuta invasiva è stata dimostrata in uno studio multicentrico randomizzato in aperto effettuato su 277 pazienti immunocompromessi trattati per 12 settimane. Voriconazolo è stato somministrato per via endovenosa con una dose da carico di 6 mg/kg ogni 12 ore per le prime 24 ore, seguita da una dose di mantenimento di 4 mg/kg ogni 12 ore per almeno 7 giorni. La terapia è stata quindi sostituita con la formulazione per via orale, ad una dose di 200 mg ogni 12 ore. La durata mediana della terapia con voriconazolo per via endovenosa è stata di 10 giorni (range 2-85 giorni). Dopo la terapia con voriconazolo per via endovenosa, la durata mediana della terapia con voriconazolo per via orale è stata di 76 giorni (range 2-232 giorni).

Una risposta globale soddisfacente (risoluzione completa o parziale di tutti i sintomi e segni attribuibili, anomalie radiografiche/broncoscopiche presenti al basale) è stata riscontrata nel 53% dei pazienti trattati con voriconazolo rispetto al 31% dei pazienti trattati con il farmaco di confronto. La percentuale di sopravvivenza per il voriconazolo a 84 giorni è stata significativamente superiore a quella rilevata per il farmaco di confronto ed un beneficio clinicamente e statisticamente significativo è stato osservato a favore di voriconazolo sia per l'intervallo di tempo intercorso fino al momento del decesso sia per il tempo intercorso fino alla sospensione del trattamento a causa della tossicità del farmaco.

Questo studio ha confermato i risultati di un precedente studio prospettico in cui era stato ottenuto un esito positivo in soggetti con fattori di rischio per una prognosi infausta, inclusa la malattia del trapianto contro l'ospite e, in particolare, le infezioni cerebrali (normalmente associate ad una mortalità di circa il 100%).

Questi studi hanno incluso il trattamento dell'aspergillosi con localizzazione cerebrale, sinusale, polmonare e disseminata in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo e di organo solido, con neoplasie ematologiche, cancro ed AIDS.

Candidemia in pazienti non neutropenici

L'efficacia di voriconazolo rispetto al regime con amfotericina B seguito da fluconazolo nel trattamento primario della candidemia è stata dimostrata in uno studio di confronto in aperto. Sono stati inclusi nello studio 370 pazienti non neutropenici (età superiore a 12 anni) con candidemia documentata, 248 dei quali trattati con voriconazolo. Per 9 pazienti nel gruppo voriconazolo e 5 nel gruppo amfotericina B seguita da fluconazolo è stata inoltre dimostrata la presenza di un'infezione micotica sistemica documentata. I pazienti con insufficienza renale sono stati esclusi dallo studio. La durata mediana del trattamento è stata di 15 giorni per entrambi i bracci di trattamento. Nell'analisi primaria il successo clinico, valutato in cieco da un Comitato di Revisione dei Dati (CRD) per lo studio dei medicinali, è stato definito come risoluzione/miglioramento di tutti i segni e sintomi clinici di infezione con eradicazione di *Candida* dal sangue e dai tessuti profondi infetti 12 settimane dopo il termine del trattamento (EOT). I pazienti che non sono stati valutati 12 settimane dopo EOT sono stati considerati come fallimenti. In questa analisi, il successo clinico è stato riscontrato nel 41% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

In un'analisi secondaria, nella quale è stata adottata la valutazione del CRD all'ultimo *time point* valutabile (EOT, o 2, 6 o 12 settimane dopo EOT), voriconazolo e un regime di trattamento con amfotericina B seguita da fluconazolo hanno mostrato un successo clinico del 65% e 71% rispettivamente.

La valutazione dello sperimentatore del successo clinico ad ognuno dei *time point* dallo studio è illustrata nella seguente tabella.

<i>Time point</i>	<i>Voriconazolo</i> (N=248)	<i>Amfotericina B</i> → <i>fluconazolo</i> (N=122)
--------------------------	--	---

<i>EOT</i>	<i>178 (72%)</i>	<i>88 (72%)</i>
<i>2 settimane dopo EOT</i>	<i>125 (50%)</i>	<i>62 (51%)</i>
<i>6 settimane dopo EOT</i>	<i>104 (42%)</i>	<i>55 (45%)</i>
<i>12 settimane dopo EOT</i>	<i>104 (42%)</i>	<i>51 (42%)</i>

Infezioni gravi da *Candida* refrattarie

Lo studio ha incluso 55 pazienti con infezioni sistemiche gravi da *Candida* refrattarie (incluse candidemia, candidiasi disseminata e altre candidiasi invasive) nelle quali il precedente trattamento antimicotico, in particolare con fluconazolo, non era stato efficace. In 24 pazienti è stata ottenuta una risposta positiva (in 15 casi la risposta è stata completa e in 9 casi è stata parziale). Nelle specie non *albicans* resistenti al fluconazolo è stato riscontrato un esito positivo in 3 casi su 3 di infezioni da *C. krusei* (risposta completa) ed in 6 casi su 8 di infezioni da *C. glabrata* (5 risposte complete, 1 risposta parziale). I dati di efficacia clinica sono supportati da un numero limitato di dati sulla sensibilità.

Infezioni da *Scedosporium* e *Fusarium*

E' stato dimostrato che voriconazolo è efficace nei confronti dei seguenti patogeni fungini rari:

Scedosporium spp.: Una risposta positiva alla terapia con voriconazolo è stata riscontrata in 16 (6 risposte complete e 10 parziali) dei 28 pazienti con infezioni da *S. apiospermum* e in 2 (in entrambi i casi risposte parziali) dei 7 pazienti con infezioni da *S. prolificans*. Inoltre, una risposta positiva è stata riscontrata in 1 dei 3 pazienti con infezioni causate da più di un microrganismo, incluso lo *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Sette pazienti su 17 (3 risposte complete e 4 parziali) sono stati trattati con successo con voriconazolo. Di questi 7 pazienti, 3 presentavano un'infezione oculare, 1 sinusale e 3 avevano un'infezione disseminata. Altri quattro pazienti con fusariosi avevano un'infezione causata da diversi microrganismi; in 2 di loro l'esito del trattamento è stato positivo.

La maggior parte dei pazienti in terapia con voriconazolo per il trattamento delle suddette rare infezioni erano stati intolleranti o refrattari a precedenti terapie antimicotiche.

Profilassi primaria di infezioni micotiche invasive – Efficacia nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali (HSCT) senza una precedente infezione micotica invasiva (IFI) certa o probabile.

Voriconazolo è stato messo a confronto con itraconazolo come profilassi primaria in uno studio in aperto, comparativo, multicentrico su adulti e adolescenti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) senza una precedente IFI certa o probabile. Il successo dello studio è stato definito come la capacità di continuare la profilassi con il farmaco dello studio per 100 giorni dopo il trapianto (HSCT) (senza interruzioni >14 giorni) e la sopravvivenza senza l'insorgenza di una IFI certa o probabile per 180 giorni dopo il trapianto (HSCT). Il gruppo MITT (Modified Intent-To-Treat) comprendeva 465 pazienti che erano stati sottoposti a trapianto allogenico (HSCT) di cui il 45% con leucemia mieloide acuta (LMA). Il 58% dei pazienti seguiva un regime di condizionamento mieloablativo. La profilassi con il farmaco dello studio è iniziata immediatamente dopo il trapianto (HSCT): a 224 pazienti è stato somministrato voriconazolo e a 241 pazienti itraconazolo. La durata media della profilassi con il farmaco dello studio è stata di 96 giorni per voriconazolo e 68 giorni per itraconazolo nel gruppo MITT.

I tassi di successo e altri endpoint secondari sono riportati nella seguente tabella:

Endpoint dello studio	Voriconazolo N=224	Itraconazolo N=241	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (IC) del 95%	Valore- _p
Successo al Giorno 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Successo al Giorno 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completati almeno 100 giorni di profilassi con il farmaco in studio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Sopravvivenza al Giorno 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
IFI certa o probabile sviluppata fino al Giorno 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
IFI certa o probabile sviluppata fino al Giorno 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
IFI certa o probabile sviluppata durante la somministrazione del farmaco in studio	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Endpoint primario dello studio

** Differenza tra le proporzioni, intervallo di confidenza (IC) del 95% e valore-p ottenuti dopo la correzione per randomizzazione

Il tasso di insorgenza di IFI fino al Giorno 180 e l'endpoint primario dello studio, rappresentato dal Successo al Giorno 180, per i pazienti con Leucemia Mieloide Acuta (LMA) e sottoposti a regime di condizionamento mieloloablativo, rispettivamente, sono riportati nella seguente tabella:

LMA

Endpoint dello studio	Voriconazolo (N=98)	Itraconazolo (N=109)	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (IC) del 95%
Insorgenza IFI – Giorno 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Successo al Giorno 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Endpoint primario dello studio

** Non-inferiorità dimostrata con un margine del 5%

*** Differenza tra le proporzioni e IC del 95% ottenuta dopo la correzione per randomizzazione

Regimi di condizionamento mieloloablativo

Endpoint dello studio	Voriconazolo (N=125)	Itraconazolo (N=143)	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (IC) del 95%
Insorgenza IFI – Giorno 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Successo al Giorno 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Endpoint primario dello studio

** Non-inferiorità dimostrata con un margine del 5%

*** Differenza tra le proporzioni e IC del 95% ottenuta dopo la correzione per randomizzazione

Profilassi secondaria di IFI – Efficacia nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) con precedente infezione micotica invasiva (IFI) certa o probabile

Voriconazolo è stato studiato come farmaco di profilassi secondaria in uno studio in aperto, non-comparativo, multicentrico su pazienti adulti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) con precedente IFI certa o probabile. L'endpoint primario era il tasso di insorgenza di IFI certa o probabile durante il primo anno dopo HSCT. Il gruppo MITT comprendeva 40 pazienti con precedente IFI, tra cui 31 con aspergillosi, 5 con candidiasi e 4 con altri tipi di IFI. La durata media della profilassi con il farmaco dello studio è stata di 95,5 giorni per il gruppo MITT.

Una IFI certa o probabile si è sviluppata nel 7,5% (3/40) dei pazienti durante il primo anno dopo HSCT, tra cui un paziente con candidemia, uno con scedosporiosi (entrambi recidive di una precedente IFI) e uno con zigomicosi. Il tasso di sopravvivenza è stato dell'80,0% (32/40) al Giorno 180 e del 70,0% (28/40) dopo 1 anno.

Durata del trattamento

Negli studi clinici, 705 pazienti sono stati trattati con voriconazolo per oltre 12 settimane e 164 di questi hanno assunto il farmaco per oltre 6 mesi.

Popolazione pediatrica

Sessantuno pazienti pediatrici di età compresa tra 9 mesi e 15 anni con infezioni micotiche invasive accertate o probabili sono stati trattati con voriconazolo. Questa popolazione includeva 34 pazienti di età compresa tra 2 e < 12 anni e 20 pazienti tra 12 e 15 anni.

La maggior parte (57/61) non aveva risposto a precedenti terapie antimicotiche. Gli studi terapeutici hanno incluso 5 pazienti di età 12-15 anni, mentre gli altri pazienti hanno ricevuto voriconazolo nell'ambito dei programmi sull'uso compassionevole. Le malattie di base in questi pazienti includevano neoplasie ematologiche (27 pazienti) e malattia granulomatosa cronica (14 pazienti). L'infezione micotica maggiormente trattata è stata l'aspergillosi (43/61; 70%).

Studi clinici sull'intervallo QTc

E' stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, in dose singola verso placebo per valutare l'effetto sull'intervallo QTc in volontari sani trattati con ketoconazolo e con tre dosi di voriconazolo somministrato per via orale. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi dell'intervallo QTc aggiustati per il placebo dopo somministrazione di 800, 1200 e 1600 mg di voriconazolo è stato rispettivamente pari a 5,1, 4,8 e 8,2 msec per voriconazolo e 7,0 msec per ketoconazolo 800 mg. Nessun soggetto in nessun gruppo ha riportato un incremento dell'intervallo QTc \geq 60 msec rispetto al basale. In nessun soggetto è stato rilevato un intervallo potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico superiore alla soglia di 500 msec.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche generali

La farmacocinetica di voriconazolo è stata studiata in soggetti sani, in particolari popolazioni e nei pazienti. Durante la somministrazione orale di dosi da 200 mg o 300 mg due volte al giorno per 14 giorni in pazienti a rischio di aspergillosi (principalmente pazienti con neoplasie maligne dei tessuti linfatici ed emopoietici), le caratteristiche farmacocinetiche osservate di assorbimento rapido e costante, accumulo e farmacocinetica non lineare erano in accordo con quelle osservate nei volontari sani.

La farmacocinetica di voriconazolo non è lineare a causa della saturazione del suo metabolismo. Per questo motivo, quando si aumentano le dosi si osserva un'esposizione al farmaco che non è proporzionale alla dose, bensì maggiore. Si calcola che in media un incremento della dose orale da 200 mg due volte al giorno a 300 mg due volte al giorno porti ad un aumento di 2,5 volte nell'esposizione al farmaco (AUC_{τ}). La dose di mantenimento per via orale di 200 mg (o 100 mg per i pazienti di peso corporeo inferiore a 40 kg) determina un'esposizione a voriconazolo simile alla somministrazione di 3 mg/kg per via endovenosa. Una dose di mantenimento per via orale di 300 mg (o 150 mg per i pazienti di peso corporeo inferiore a 40 kg) determina un'esposizione simile alla somministrazione di 4 mg/kg per via endovenosa. Quando si somministrano le dosi da carico raccomandate per via endovenosa o orale, le concentrazioni plasmatiche prossime allo steady-state vengono raggiunte entro le prime 24 ore dalla somministrazione. Se non viene somministrata la dose da carico, l'accumulo si verifica con la somministrazione di dosi multiple due volte al giorno e le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di voriconazolo vengono raggiunte entro il 6° giorno nella maggior parte dei soggetti.

Assorbimento

Voriconazolo viene rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale e le massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) vengono raggiunte 1-2 ore dalla somministrazione. È stata stimata una biodisponibilità assoluta di voriconazolo dopo somministrazione orale pari al 96%. Quando si somministrano dosi multiple di voriconazolo insieme ad un pasto ricco di grassi la C_{max} e la AUC_{τ} si riducono rispettivamente del 34% e del 24%. L'assorbimento di voriconazolo non viene modificato dalle alterazioni del pH gastrico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di voriconazolo allo steady-state è pari a 4,6 l/kg, il che suggerisce un'ampia distribuzione nei tessuti. Il legame con le proteine plasmatiche è del 58%.

I campioni del liquido cerebrospinale prelevati da otto pazienti in un programma di studio per uso compassionevole hanno evidenziato concentrazioni rilevabili di voriconazolo in tutti i pazienti.

Biotrasformazione

Gi studi *in vitro* hanno dimostrato che voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi epatici del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4.

La variabilità inter-soggetto della farmacocinetica di voriconazolo è elevata.

Gli studi *in vivo* indicano che il CYP2C19 è considerevolmente coinvolto nel metabolismo di voriconazolo. Questo enzima presenta un polimorfismo genetico. Per esempio, si prevede che il 15-20% delle popolazioni asiatiche siano scarsi metabolizzatori. Per la popolazione caucasica e per quella afro-americana si prevede che gli scarsi metabolizzatori siano il 3-5%. Gli studi condotti su soggetti sani caucasici e giapponesi hanno dimostrato che gli scarsi metabolizzatori presentano, in media, un'esposizione al voriconazolo 4 volte maggiore (AUC_{τ}) rispetto alle controparti omozigoti che sono buoni metabolizzatori. I soggetti che sono buoni metabolizzatori eterozigoti presentano un'esposizione al voriconazolo in media 2 volte superiore alle controparti omozigoti che sono buoni metabolizzatori.

Il principale metabolita del voriconazolo è il N-ossido, che rappresenta il 72% dei metaboliti radiomarcati in circolo nel plasma. Questo metabolita possiede una attività antimicotica minima e pertanto non contribuisce all'efficacia complessiva del voriconazolo.

Eliminazione

Voriconazolo viene eliminato per via epatica e meno del 2% della dose viene eliminato immutato nelle urine.

Dopo somministrazione di una dose radiomarcata di voriconazolo, circa l'80% della radioattività si ritrova nelle urine dopo somministrazione multipla per via endovenosa e l'83% nelle urine dopo somministrazione multipla per via orale. La maggior parte (> 94%) della radioattività totale viene escreta nelle prime 96 ore dopo somministrazione orale o endovenosa.

L'emivita terminale di voriconazolo dipende dalla dose ed è circa di 6 ore dopo somministrazione di 200 mg (via orale). Poiché la farmacocinetica non è lineare, l'emivita terminale non è utile per prevedere l'accumulo o l'eliminazione di voriconazolo.

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Sesso di appartenenza

In uno studio con dosi multiple per via orale, la C_{max} e la AUC_{τ} in donne sane giovani sono state rispettivamente dell'83% e del 113% più elevate rispetto a quanto riscontrato in soggetti maschi sani giovani (18-45 anni). Nello stesso studio, non sono state riscontrate differenze significative nella C_{max} e AUC_{τ} tra soggetti sani maschi anziani e donne sane anziane (età \geq 65 anni).

Nel programma clinico non è stato effettuato alcun aggiustamento della dose in base al sesso. Il profilo di sicurezza e le concentrazioni plasmatiche osservate nei pazienti maschi e femmine erano

sovrapponibili. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose in base al sesso di appartenenza.

Anziani

In uno studio con dosi multiple per via orale, la C_{max} e la AUC_{τ} in soggetti maschi sani anziani (età ≥ 65 anni) sono state del 61% e 86% rispettivamente più elevate rispetto a quanto riscontrato in soggetti maschi sani giovani (18-45 anni). Non sono state osservate differenze significative nella C_{max} e AUC_{τ} tra donne sane anziane (età ≥ 65 anni) e donne sane giovani (18-45 anni).

Negli studi terapeutici non è stato effettuato alcun aggiustamento della dose in base all'età. È stata osservata una correlazione tra concentrazioni plasmatiche ed età. Il profilo di sicurezza di voriconazolo nei pazienti giovani ed anziani è simile e pertanto non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Le dosi raccomandate nei bambini e nei pazienti adolescenti si basano su un'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione ottenuti da 112 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni e 26 pazienti adolescenti immunocompromessi di età compresa tra 12 e < 17 anni. In 3 studi pediatrici di farmacocinetica sono state valutate dosi multiple di 3, 4, 6, 7 e 8 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa, e dosi multiple di 4 mg/kg, 6 mg/kg e 200 mg due volte al giorno per via orale (utilizzando la polvere per sospensione orale). In uno studio di farmacocinetica condotto su pazienti adolescenti sono state valutate dosi di carico per via endovenosa di 6 mg/kg due volte al giorno al 1° giorno, seguite da una dose per via endovenosa di 4 mg/kg due volte al giorno e per via orale di 300 mg in compresse due volte al giorno. Maggiore variabilità interindividuale è stata osservata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti.

Un confronto dei dati di farmacocinetica nelle popolazioni di pazienti pediatrici e adulti ha dimostrato che l'esposizione totale prevista (AUC_{τ}) nei bambini a seguito della somministrazione di una dose di carico di 9 mg/kg per via endovenosa era paragonabile a quella riscontrata negli adulti a seguito della somministrazione di una dose di carico di 6 mg/kg per via endovenosa. Le esposizioni totali previste nei bambini a seguito della somministrazione di dosi di mantenimento di 4 e 8 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa erano paragonabili a quelle riscontrate negli adulti a seguito della somministrazione di dosi rispettivamente di 3 e 4 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa. L'esposizione totale prevista nei bambini a seguito della somministrazione di una dose di mantenimento di 9 mg/kg (fino ad un massimo di 350 mg) due volte al giorno per via orale è risultata paragonabile a quella riscontrata negli adulti a seguito della somministrazione di 200 mg due volte al giorno per via orale. La somministrazione di una dose di 8 mg/kg per via endovenosa determinerà un'esposizione al voriconazolo circa 2 volte maggiore rispetto a una dose di 9 mg/kg somministrata per via orale.

La dose di mantenimento per via endovenosa più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti riflette la maggiore capacità di eliminazione dei pazienti pediatrici a causa di un rapporto maggiore tra massa epatica e peso corporeo. Tuttavia, la biodisponibilità orale può essere limitata nei pazienti pediatrici che presentano malassorbimento ed un peso corporeo molto basso in relazione all'età. In questo caso, si raccomanda la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa.

Le esposizioni al voriconazolo nella maggior parte dei pazienti adolescenti è risultata paragonabile a quelle riscontrate negli adulti che ricevevano gli stessi regimi posologici. Tuttavia, un'esposizione più bassa al voriconazolo è stata osservata in alcuni giovani adolescenti con un basso peso corporeo rispetto agli adulti. È probabile che questi soggetti possano metabolizzare il voriconazolo in modo più simile ai bambini che agli adolescenti/adulti. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, adolescenti di età compresa tra 12 e 14 anni e di peso corporeo inferiore a 50 kg devono ricevere le dosi indicate per i bambini (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

In pazienti con disfunzione renale da moderata a grave (livelli della creatinina sierica > 2,5 mg/dl), si verifica un accumulo del veicolo per la somministrazione endovenosa, SBECD (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Dopo una singola dose orale (200 mg), la AUC era del 233% maggiore in soggetti con cirrosi epatica lieve-moderata (Child-Pugh A e B) rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. Il legame di voriconazolo con le proteine plasmatiche non è stato modificato dalla compromissione epatica.

In uno studio in dose multipla per via orale, la AUC_τ è risultata simile in soggetti con cirrosi epatica moderata (Child-Pugh B) trattati con una dose di mantenimento di 100 mg due volte al giorno e in soggetti con normale funzionalità epatica trattati con 200 mg due volte al giorno. Non sono disponibili i dati di farmacocinetica per i pazienti con grave cirrosi epatica (Child-Pugh C) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti con voriconazolo hanno indicato che il fegato è l'organo bersaglio. Come si verifica con altri agenti antimicotici, casi di epatotossicità si sono verificati con esposizioni plasmatiche simili a quelle raggiunte con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo. Nel ratto, nel topo e nel cane, il voriconazolo ha causato anche minime alterazioni a livello delle ghiandole surrenali. Gli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità o potenziale carcinogenico non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo.

Negli studi sulla riproduzione è stato osservato che il voriconazolo è teratogeno nei ratti ed embriotossico nei conigli in presenza di esposizioni sistemiche uguali a quelle raggiunte con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo. Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale effettuato sui ratti con esposizioni di farmaco inferiori a quelle raggiunte nell'uomo con le dosi terapeutiche, il voriconazolo ha prolungato la durata della gestazione e delle doglie, ha prodotto distocia con conseguente mortalità materna ed ha ridotto la sopravvivenza perinatale dei cuccioli. Gli effetti sul parto sono probabilmente mediati da meccanismi specie-specifici che coinvolgono la riduzione dei livelli di estradiolo e sono in linea con quelli osservati con altri antimicotici della classe degli azoli. La somministrazione di voriconazolo non ha indotto alcuna limitazione della fertilità in ratti maschi o femmine a livelli di esposizione simili a quelli raggiunti con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo.

I dati preclinici sul veicolo per la somministrazione endovenosa, SBECD, hanno indicato che i principali effetti sono stati la vacuolizzazione dell'epitelio del tratto urinario e l'attivazione dei macrofagi nel fegato e polmoni negli studi di tossicità con dosi ripetute. Poiché il risultato al test GMPT (test di massimizzazione della cavia) è stato positivo, i medici devono essere consapevoli del potenziale di ipersensibilizzazione della formulazione endovenosa. Gli studi convenzionali di genotossicità e riproduzione condotti con l'eccipiente SBECD non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con la SBECD. È stato dimostrato che un'impurezza presente nella SBECD è un agente mutageno alchilante con evidenze di cancerogenesi nei roditori. Questa impurezza deve essere considerata quale sostanza dotata di potenziale cancerogeno nell'uomo. Alla luce di questi dati la durata del trattamento con la formulazione endovenosa non deve superare i 6 mesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sulfobutiletere beta ciclodestrina sodica (SBECD).

6.2 Incompatibilità

Voriconazolo Pfizer non deve essere infuso attraverso la stessa linea o cannula insieme ad altri medicinali. Quando l'infusione di Voriconazolo Pfizer è stata completata, la linea di infusione può essere utilizzata per la somministrazione di altri prodotti per via endovenosa.

Emoderivati e infusione a breve termine di soluzioni concentrate di elettroliti: Disturbi elettrolitici come ipopotassiemia, ipomagnesiemia ed ipocalcemia devono essere corretti prima di iniziare la terapia con voriconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Voriconazolo Pfizer non deve essere somministrato contemporaneamente ad emoderivati o a soluzioni concentrate di elettroliti in infusione a breve termine, anche se le due infusioni vengono effettuate in linee di infusione separate.

Nutrizione parenterale totale: Non è necessario che la nutrizione parenterale totale (TPN) venga interrotta quando prescritta insieme a Voriconazolo Pfizer, ma deve essere somministrata attraverso una linea diversa. Se l'infusione viene effettuata attraverso un catetere a più vie, la TPN deve essere somministrata impiegando una via d'accesso diversa da quella utilizzata per la somministrazione di Voriconazolo Pfizer. Voriconazolo Pfizer non deve essere diluito con la soluzione per infusione di bicarbonato di sodio 4,2%. La compatibilità con altre concentrazioni non è nota.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità del flaconcino chiuso è di 3 anni.

Dal punto di vista microbiologico, una volta ricostituito, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere più di 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero), a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

La stabilità chimica e fisica del prodotto in uso è stata dimostrata per un periodo di 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino da 30 ml in vetro trasparente di Tipo I con stopper di gomma (costituito da clorobutil-isoprene) e tappo di alluminio dotato di sigillo in plastica è dispensato in una confezione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La polvere viene ricostituita con 19 ml di acqua per preparazioni iniettabili oppure con 19 ml di una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), per ottenere un volume estraibile pari a 20 ml di un concentrato trasparente contenente 10 mg/ml di voriconazolo. Non utilizzare il flaconcino di Voriconazolo Pfizer se il vuoto interno non aspira il diluente dentro il flaconcino. Si raccomanda di utilizzare una siringa standard da 20 ml (non automatica) in modo da garantire la somministrazione della quantità esatta di acqua per preparazioni iniettabili (19,0 ml) o della soluzione per infusione di cloruro di sodio (9 mg/ml [0,9%]). Questo medicinale è solo per somministrazione singola e la

soluzione non utilizzata deve essere eliminata. Devono essere utilizzate solo le soluzioni trasparenti prive di particelle.

Il volume del concentrato ricostituito necessario per la somministrazione viene aggiunto ad una delle soluzioni per infusione compatibili raccomandate (riportate di seguito) in modo da ottenere una soluzione finale di voriconazolo contenente 0,5-5 mg/ml.

Volumi necessari di Concentrato di Voriconazolo Pfizer da 10 mg/ml

Peso Corporeo (kg)	Volume del Concentrato di Voriconazolo Pfizer (10 mg/ml) necessario per:				
	Dose da 3 mg/kg (numero di flaconcini)	Dose da 4 mg/kg (numero di flaconcini)	Dose da 6 mg/kg (numero di flaconcini)	Dose da 8 mg/kg (numero di flaconcini)	Dose da 9 mg/kg (numero di flaconcini)
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)	-	-

La soluzione ricostituita può essere diluita con:

Soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)

Composto di sodio lattato per infusione endovenosa

Glucosio 5% e Ringer lattato per infusione endovenosa

Glucosio 5% e cloruro di sodio 0,45% per infusione endovenosa

Glucosio 5% per infusione endovenosa

Glucosio 5% in cloruro di potassio 20mEq per infusione endovenosa

Cloruro di sodio 0,45% per infusione endovenosa

Glucosio 5% e cloruro di sodio 0,9% per infusione endovenosa

Non si conosce la compatibilità di voriconazolo con diluenti diversi da quelli sopra descritti o menzionati nel paragrafo 6.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71

04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042239261 - "200 mg polvere per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 200 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07/02/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco