RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE MEDICINALE

VORICONAZOLO DOC Generici 200 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di voriconazolo.
Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 232,68 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film ovali biconvesse, di colore da bianco a biancastro, con impresso "V200" da un lato, di lunghezza 15.7± 0.2 mm e di larghezza 7.9± 0.2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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 DOC Generici 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

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

VORICONAZOLO DOC Generici è disponibile anche in compresse rivestite con film da 50 mg e 200 mg polvere per soluzione per infusione.

Trattamento

Adulti
La terapia deve essere avviata con la dose da carico specificata di VORICONAZOLO DOC Generici per via endovenosa o orale, in modo da poter raggiungere al primo giorno concentrazioni plasmatiche

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

prossime allo *steady-state*. 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
Dose da carico (prime 24 ore)	6 mg/kg ogni 12 ore	400 mg ogni 12 ore	200 mg ogni 12
Dose di mantenimento (dopo le prime 24 ore)	4 mg/kg due volte/die	200 mg due volte/die	100 mg due volte

* Valido anche per 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 deve ridurre la dose orale di
50 mg per volta fino a raggiungere la dose originale 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/die	9 mg/kg due volte/die (la dose massima è di 350 mg due volte/die)

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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 nei bambini. Poiché si suppone che il tempo del transito gastro-enterico sia limitato nei pazienti pediatrici, l'assorbimento delle compresse può essere diverso nei bambini rispetto agli 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 raccomandate 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 gradualmente di 1 mg/kg per volta (o di 50 mg per volta se inizialmente è stata somministrata la dose massima orale di 350 mg). Se il paziente non è in grado di tollerare il trattamento, ridurre la dose gradualmente di 1 mg/kg per volta (o di 50 mg per volta se inizialmente è stata somministrata 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), 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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).

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

Compromissione renale
La farmacocinetica di voriconazolo somministrato per via orale non viene modificata in presenza di una compromissione renale. Pertanto, nei pazienti con danno renale da lieve 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.

Compromissione epatica
In pazienti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato (Child-Pugh A e B) 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 in pazienti con valori anormali dei test di funzionalità epatica (aspartato aminotransferasi [AST], alanina aminotransferasi [ALT], fosfatasi alcalina [AP] 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 compromissione epatica grave 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 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 DOC Generici devono essere assunte almeno un'ora prima, o un'ora dopo i pasti.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 perché 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 rifamipicina, carbamazepina e fenobarbital perché è probabile che questi medicinali possano ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche del voriconazolo (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di voriconazolo alle dosi standard 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 d'impiego

<u>Ipersensibilità</u>
Si raccomanda cautela quando voriconazolo viene prescritto ai pazienti con ipersensibilità ad altri composti azolici (vedere anche paragrafo 4.8).

<u>Apparato cardiovascolare</u>
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 cardiotossica, cardiomiopatia, ipopotassiemia e assunzione di farmaci concomitanti che possono avere contribuito a tale effetto. Voriconazolo deve essere somministrato con cautela a pazienti che presentano condizioni potenzialmente favorenti un'aritmia quali:

- Prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QTc.
- Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca.
- Bradicardia sinusale.
- Aritmia sintomatica pre-esistente.
- 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 il trattamento 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 fino a 4 volte superiori la

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 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 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, 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 aumentano notevolmente, voriconazolo 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 papilloedema (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni avverse renali
La presenza di insufficienza renale acuta è stata osservata in pazienti in gravi condizioni in trattamento con voriconazolo. 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 devono essere monitorati per l'eventuale sviluppo di un'alterata funzionalità renale. Il monitoraggio deve 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. 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 i pazienti hanno sviluppato reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se un paziente sviluppa un rash, deve essere attentamente monitorato e se le lesioni peggiorano la somministrazione di voriconazolo deve essere interrotta.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Inoltre, l'impiego di voriconazolo è stato associato a reazioni cutanee di fototossicità, comprese reazioni quali efelidi, lentiggini, cheratosi attinica e pseudoporfiria. Si raccomanda che tutti i pazienti, compresi i bambini, evitino esposizioni alla luce del sole diretta durante il trattamento con voriconazolo e utilizzino misure di protezione adatte, 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 (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. Deve essere presa in considerazione la sospensione di voriconazolo e l'uso di agenti antimicotici alternativi. Se si prosegue il trattamento con voriconazolo 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 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, deve essere presa in considerazione la sospensione di voriconazolo 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 bambini di età pari o superiore ai 2 anni. Nella popolazione pediatrica è stata osservata una frequenza maggiore di aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8). 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 insieme 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 insieme 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Rifabutina (induttore potente del CYP450)
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). 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 per il 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 alfentanile, fentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es., sufentanile) deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati insieme al voriconazolo (vedere paragrafo 4.5). Poiché l'emivita di alfentanile viene prolungata di 4 volte quando alfentanile viene somministrato insieme a voriconazolo, e in uno studio indipendente pubblicato l'uso concomitante di voriconazolo con il fentanile è risultato in un aumento dell'AUC media 0-∞ del fentanile, 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 insieme 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 Cmax e dell'AUCτ 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 DOC Generici contengono lattosio, i pazienti che sono affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 *steady-state*. 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 i livelli plasmatici 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 delle frecce per ogni parametro di farmacocinetica si basa sull'intervallo di confidenza del 90% del rapporto della media geometrica, che può essere compreso entro (↔), inferiore (↓) o superiore (↑) all'intervallo 80-125%. L'asterisco (*) indica un'interazione reciproca. I parametri $AUC\tau$, 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 *[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 azione (per es., fenobarbital, mefobarbital) *[induttori potenti del CYP450]*	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina e i barbiturici a lunga azione riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.	**Controindicata** (vedere paragrafo 4.3)
Efavirenz (un inibitore nonnucleosidico della trascrittasi inversa) *[induttore del CYP450;*		

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

inibitore e substrato del CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID*	Efavirenz Cmax ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazolo Cmax ↓ 61% Voriconazolo AUCτ ↓ 77% Rispetto a efavirenz 600 mg QD, Efavirenz Cmax ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo Cmax ↑ 23% Voriconazolo AUCτ ↓7%	L'uso di dosi standard di voriconazolo con efavirenz alle dosi pari o superiori a 400 mg QD 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, il voriconazolo può determinare un incremento delle 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)*	Voriconazolo Cmax ↓ 69% Voriconazolo AUCτ ↓ 78% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo Cmax ↓ 4% Voriconazolo AUCτ ↓ 32% Rifabutina Cmax ↑ 195% Rifabutina AUCτ ↑ 331% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID,, Voriconazolo Cmax ↑ 104% Voriconazolo AUCτ ↑ 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Rifampicina (600 mg QD) *[induttore potente del CYP450]*	Voriconazolo Cmax ↓93% Voriconazolo AUCτ ↓ 96%	**Controindicata (vedere paragrafo 4.3)**
Ritonavir (inibitore della proteasi) *[induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]* Dose alta (400 mg BID)	Ritonavir Cmax e AUCτ ↔ Voriconazolo Cmax ↓ 66% VoriconazoloAUCτ ↓ 82%	La somministrazione concomitante di voriconazolo ed elevate dosi di ritonavir (400 mg e oltre BID) è **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).
Dose bassa (100 mg BID)*	Ritonavir Cmax ↓ 25% Ritonavir AUCτ ↓13% Voriconazolo Cmax ↓ 24% Voriconazolo AUCτ ↓ 39%	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 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, il voriconazolo può determinare 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 Cmax ↑ 57% Voriconazolo AUCτ ↑ 79% Fluconazolo Cmax ND Fluconazolo AUCτ ND	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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Fenitoina *[substrato del CYP2C9 e induttore potente del CYP450]* 300 mg QD	Voriconazolo Cmax ↓ 49% Voriconazolo AUCτ ↓ 69%	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.
300 mg QD (somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	Fenitoina Cmax ↑ 67% Fenitoina AUCτ ↑ 81% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo Cmax ↑ 34% Voriconazolo AUCτ ↑ 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 anticoagulanti 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, il voriconazolo può determinare un incremento delle 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]*		

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sirolimus (2 mg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Sirolimus Cmax ↑ 6.6 volte Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 volte	La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).
Ciclosporina (in pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene in corso di terapia cronica con ciclosporina)	Ciclosporina Cmax ↑ 13% Ciclosporina AUCτ ↑ 70%	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 in base alle necessità del caso.
Tacrolimus (0.1 mg/kg in Dose singola)	Tacrolimus Cmax ↑ 117% **Tacrolimus AUCt↑ 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 in base alle necessità del caso.
Oppiacei a lunga azione *[substrati del CYP3A4]* Ossicodone (10 mg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Ossicodone Cmax ↑ 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..

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Metadone (32-100 mg QD) *[substrato del CYP3A4]*	R-metadone (attivo) Cmax ↑ 31% R-metadone (attivo) AUCτ ↑ 47% S-metadone Cmax ↑ 65% S-metadone AUCτ ↑ 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) *[substrati del CYP2C9]* Ibuprofene (400 mg in dose singola) Diclofenac (50 mg in dose singola)	 S-Ibuprofene Cmax ↑ 20% S-Ibuprofene $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac Cmax ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	 Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate ai FANS. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei FANS.
Omeprazolo (40 mg QD)* *[inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4]*	Omeprazolo Cmax ↑ 116% Omeprazolo AUCτ ↑ 280% Voriconazolo Cmax ↑ 15% Voriconazolo AUCτ ↑ 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* *[substrato del CYP3A4; inibitori del CYP2C19]* Noretisterone/etinilestradiolo (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiolo Cmax ↑ 36% Etinilestradiolo AUCτ ↑ 61% Noretisterone Cmax ↑ 15% Noretisterone AUCτ ↑ 53% Voriconazolo Cmax ↑ 14% Voriconazolo AUCτ ↑ 46%	Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'uso dei contraccettivi orali in aggiunta a quelli correlati al voriconazolo.
Oppiacei ad azione breve *[substrati del CYP3A4]* Alfentanile (20 µg/kg in dose singola, in concomitanza con naloxone) Fentanile (5 µg in dose singola)	 In uno studio indipendente pubblicato, Alfentanile $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-fold In uno studio indipendente pubblicato, Fentanile **$AUC_{0-\infty}$ ↑ 1.34-fold**	La riduzione della dose di alfentanile, fentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es., sufentanile) 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)	Sebbene tale interazione non sia	Si deve considerare una

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[substrati del CYP3A4]	stata clinicamente studiata è probabile che voriconazolo aumenti i livelli plasmatici delle statine metabolizzate dal CYP3A4 e porti a rabdomiolisi.	riduzione della dose delle statine.
Sulfaniluree (per es., tolbutamide, glipizide, gliburide) *[substrati del CYP2C9]*	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici delle sulfaniluree e causare ipoglicemia.	Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia. Si deve considerare una riduzione della dose delle sulfaniluree.
Alcaloidi della Vinca (per es., vincristina and vinblastina) *[substrati del CYP3A4]*	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici 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 *in vitro* mostrano che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV, inoltre il metabolismo di voriconazolo può essere inibito 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.
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 *in vitro* 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 Cmax ↑ 18% Voriconazolo AUCτ ↑ 23%	Nessun aggiustamento della dose.
Digossina (0,25 mg QD) *[substrato della P-gp]*	Digossina Cmax ↔ Digossina AUCτ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Indinavir (800 mg TID) *[inibitore e substrato del CYP3A4]*	**Indinavir Cmax ↔** **Indinavir AUCτ↔** **Voriconazolo Cmax ↔** Voriconazolo AUCτ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Antibiotici macrolidi Eritromicina (1 g BID) *[inibitore del CYP3A4]*	Voriconazolo Cmax and AUCτ ↔	Nessun aggiustamento della dose.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Azitromicina (500 mg QD)	Voriconazolo Cmax and AUCτ ↔ L'effetto di voriconazolo sia sull'azitromicina che sull'eritromicina non è noto.	
Acido micofenolico (1 g in dose singola) *[substrato della UDP glucoroniltransferasi]*	Acido micofenolico Cmax ↔ Acido micofenolico AUCt ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Prednisolone (60 mg in dose singola) *[substrato del CYP3A4]*	Prednisolone Cmax ↑ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nessun aggiustamento della dose.
Ranitidina (150 mg BID)*[aumenta il pH gastrico]*	Voriconazolo Cmax and AUCτ ↔	Nessun aggiustamento della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di voriconazolo 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 non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici 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.

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 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 negli adulti si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2000 soggetti (di cui 1603 pazienti adulti arruolati in studi terapeutici) e ulteriori 270 adulti in studi profilattici. Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti HIV con candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergillosi e volontari sani.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono stati compromissione della vista, piressia, 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 associate a tutte le cause e le loro categorie di frequenza in 1,873 adulti provenienti da studi aggregati terapeutici (1,603) e profilattici (270), suddivise per classificazione sistemica organica.

Le categorie di frequenza sono indicate come: Molto comune (≥1/10); Comune (≥1/100 to <1/10); Non comune (≥1/1,000 to <1/100); Raro (≥1/10,000 to <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 organi	**Molto (≥ 1/10)**	**Comune (≥ 1/100, < 1/10)**	**Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Raro (≥ < 1/1.000)**	**Non nota frequenza non può essere definita base dei disponibili**
Infezioni ed		sinusite	colite pseudomembran		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti					carcinoma a cellule squamose*
Patologie del sistema emolinfopoietico		agranulocitosi[1], pancitopenia, trombocitopenia[2] leucopenia	insufficienza midollare, linfoadenopatia, eosinofilia	coagulazione intravasale disseminata	
Disturbi del sistema			ipersensibilità	reazione anafilattoide	

Classificazione per organi	**Molto (≥ 1/10)**	**Comune (≥ 1/100, < 1/10)**	**Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Raro (≥ < 1/1.000)**	**Non nota frequenza non può essere definita base dei**

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

					disponibili
Patologie endocr			insufficienza surrenalic	ipertiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della	edema periferico	ipoglicemia, ipokaliemia			
Disturbi psichiatrici		depressione, allucinazioni, ansia, insonnia, agitazione, stato confusionale			
Patologie del sistema nervoso	cefalea	convulsioni, sincope, tremore, ipertonia[3], parestesia, sonnolenza, capogiri	Edema cerebrale, encefalopatia[4], disturbo extrapiramidale[5], neuropatia periferica	encefalopatia epatica, sindrome di Guillain-Barre,	
Patologie dell'occhio	compromission e della vista[6]	emorragia retinica	disturbo del nervo ottico[7], papilledema[8], crisi oculogira	atrofia ottica, opacità della cornea	
Patologie dell'orecchio e del			ipoacusia, vertigini, tinnito		
Patologie cardiache		aritmia sopraventricolare, tachicardia, brachicardia	fibrillazione ventricolare, extrasistoli ventricolari, tachicardia ventricolare, QT dell'elettrocardiogramma prolungato,	torsioni di punta, blocco atrioventricolare completo, blocco di branca, ritmo	
Patologie vascol		ipotensione, flebite	tromboflebite, linfangite		
Patologie respiratorie, toraciche e	distress respiratorio[9]	sindrome da distress respiratorio acuto, edema			
Patologie gastrointestinali	diarrea, vomito, dolore addominale	cheilite, dispepsia, costipazione, gengivite	peritonite, pancreatite, edema della lingua		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base
			gastroenterite,		
Patologie epatobiliari	test di funzionalità epatica anormale	ittero, ittero colestatico,	insufficienza epatica, epatomegalia, colecistite		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash	dermatite esfoliativa, alopecia, rash maculopapulare, prurito, eritema	sindrome di Stevens-Johnson, fototossicità, porpora, orticaria, dermatite allergica, rash papulare, rash maculare, eczema	necrolisi epidermica tossica, angioedema, cheratosi attinica*, pseudoporfiria, eritema multiforme,	lupus eritematoso cutaneo*, efelidi*, lentiggini*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore alla schiena	artrite		periostite*
Patologie renali		insufficienza renale acuta, ematuria	necrosi tubulare renale, proteinuria,		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	piressia	dolore toracico, edema della faccia[11], astenia, brividi	Reazione in sede di infusione, malattia simil-influenzale		
Esami diagnostici		creatinina ematica aumentata	urea ematica aumentata, ipercolesterolemia		

*Reazione avversa da farmaco identificata durante l'utilizzo post-marketing.

[1] Include neutropenia febbrile e neutropenia. [2] Include porpora trombicitopenica immune. [3] Include rigidità nucale e tetania.

[4] Include encefalopatia ipossico-ischemica ed encefalopatia metabolica.

[5] Include acatisia e parkinsonismo.

[6] Vedere "Compromissione della vista" al paragrafo 4.8.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[7] È stata segnalata neurite ottica prolungata durante l'utilizzo post-marketing. Vedere paragrafo 4.4.

[8] Vedere paragrafo 4.4.

[9] Include dispnea e dispnea da sforzo.

[10] Include lesione al fegato da farmaci, epatite tossica, lesioni epatocellulari e epatotossicità.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

[11] Include edema periorbitale, edema delle labbra e edema della bocca.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Compromissione della vista
Negli studi clinici, i casi di compromissione della vista (inclusi offuscamento delle vista, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, cecità per i colori, cianopsia, patologie dell'occhio, visione con alone, cecità notturna, oscillopsia, fotopsia, scotoma scintillante, acuità visiva ridotta, luminosità visiva, difetto del campo visivo, mosche volanti e xantopsia) sono stati molto comuni con voriconazolo. Questi casi di compromissione 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. La compromissionedella vista
è stata generalmente lieve, solo raramente ha richiesto la sospensione del trattamento e non è stata associata a sequele a lungo termine. La compromissione della vista può essere associata 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 molto comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma questi pazienti presentavano gravi malattie di base ed assumevano contemporaneamente altri farmaci. La maggior parte dei casi di rash cutaneo sono stati di intensità lieve-moderata. I pazienti hanno sviluppato gravi reazioni cutanee, tra cui sindrome di Stevens-Johnson (non comune), necrolisi epidermica tossica (raro) ed eritema multiforme (raro) durante il trattamento con voriconazolo.

Se un paziente sviluppa un rash cutaneo, deve essere attentamente monitorato ed il trattamento con voriconazolo deve essere sospeso qualora le lesioni peggiorino. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità come efelide, lentiggini e cheratosi attinica 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 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 delle alterazioni delle transaminasi >3 xULN (non necessariamente comprendenti un evento avverso) è stata del 18.0% (319/1,768) negli adulti e 25.8% (73/283) in soggetti pediatrici che ricevevano voriconazolo per uso terapeutico e profilattico aggregati 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 associato a casi gravi di epatotossicità in pazienti con

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni responsabilità da parte di chiunque abbia prodotto, distribuito o utilizzato la presente traduzione di RCP/FI/Foglietto illustrativo di farmaci medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

altre condizioni di base gravi. Tra questi, ci sono stati alcuni casi di ittero, epatite e insufficienza epatica che hanno portato al decesso del paziente (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 288 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni (169) e tra i 12 e <18 anni (119) che hanno ricevuto voriconazolo per profilassi (183) e uso terapeutico (105) durante studi clinici. La sicurezza di voriconazolo è stata anche valutata in 158 ulteriori pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e <12 anni in programmi per uso compassionevole. Nel complesso, il profilo di sicurezza di voriconazolo nella popolazione pediatrica è risultato simile a quello negli adulti. Tuttavia, negli studi clinici è stata osservata una tendenza verso una maggiore frequenza di incrementi degli enzimi epatici, riportati come eventi avversi, nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti (14.2% di transaminasi aumentate nei pediatrici rispetto al 5.3% negli adulti). I dati post-marketing suggeriscono che nella popolazione pediatrica le reazioni cutanee (in particolare eritema) possono verificarsi con unafrequenza 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 reazioniavverse (per le quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni difotosensibilità (1), aritmie (1), pancreatite (1), aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (1), aumentodegli enzimi epatici (1), rash (1) e papilloedema (1). Durante la fase di commercializzazione delprodotto 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 il farmaco per via endovenosa ad una dose cinque volte superiore alla massima dose raccomandata. La sola reazione avversa che si è verificata è stata un singolo caso 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:

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA la verifica circa la rispondenza del presente documento all'originale, la loro validità e vigenza nonché la pertinenza e la completezza dei testi riportati. Gli atti ufficiali sono quelli pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale. Trattandosi di medicinali, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 può 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.

Correlazione 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 (range inter-quartile da 1193 a 4380 ng/ml) e 3742 ng/ml (range 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 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 clinica e sicurezza

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. 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 antinfettiva deve 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 *in vitro* agli antifungini, i risultati delle MIC possono essere interpretati utilizzando i breakpoints stabiliti dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST Breakpoints

Specie di Candida	**Breakpoint delle MIC (mg/L)**	
	≤S (Sensibile)	**>R (Resistente)**
Candida albicans[1]	0,125	0,125
Candida tropicalis[1]	0,125	0,125
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,125
Candida glabrata[2]	Evidenza insufficiente	
Candida krusei[3]	Evidenza insufficiente	
Other Candida 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.* I dati in vitro hanno mostrato un lieve aumento della resistenza di *C. glabrata* al voriconazolo.
[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 ad altre specie di *Candida* 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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, 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 localizzazioni 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. I pazienti che non sono stati valutati 12 settimane dopo il termine del trattamento 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, la valutazione adottata dal Comitato di Revisione dei Dati (CRD), che ha tenuto conto delle condizioni cliniche del paziente all'ultima visita eseguita secondo il calendario previsto dallo studio (fine del trattamento oppure 2, 6 o 12 settimane dopo la fine del trattamento), ha mostrato un successo clinico di voriconazolo *versus* un regime di trattamento con amfotericina B seguita da fluconazolo pari al 65% e 71% rispettivamente.

La valutazione dello sperimentatore del successo clinico ad ognuna delle visite previste dallo studio è illustrata nella seguente tabella.

Visita prevista	***Voriconazolo (N=248)***	***Amfotericina B → fluconazolo (N=122)***
Fine trattamento	***178 (72%)***	***88 (72 %)***
2 settimane dopo fine trattamento	***125 (50 %)***	***62 (51 %)***
6 settimane dopo fine trattamento	***104 (42 %)***	***55 (45 %)***

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

12 settimane dopo fine trattamento	***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 C. krusei (risposta completa) ed in 6 casi su 8 di 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 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**	**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**

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Completati almeno 100 giorni di profilassi con il farmaco in	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 prima del Giorno 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
IFI certa o probabile sviluppata prima del 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 prima del 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	**Voriconazol (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 mieloablativo

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

<u>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</u>

Voriconazolo è stato studiato come farmaco di profilassi secondaria in uno studio in aperto, noncomparativo, 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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
Cinquantatré pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e <18 anni sono stati trattati con voriconazolo in due studi clinici prospettici, in aperto, non-comparativi, multicentrici. Uno studio ha arruolato 31 pazienti con aspergillosa invasiva possibile, comprovata o probabile aspergillosi invasiva (IA), 14 dei quali, con aspergillosi invasiva (IA) comprovata o probabile, sono stati inclusi nelle analisi di efficacia MITT. Il secondo studio ha arruolato 22 pazienti con candidiasi invasiva, comprese candidemia (ICC), e candidiasi dell'esofago (EC), che richiedevano una terapia primaria o di salvataggio, 17 dei quali pazienti sono stati inclusi nella analisi di efficacia MITT. Per pazienti con IA i tassi complessivi di risposta globale a 6 settimane sono stati 64.3% (9/14), il tasso di risposta globale è stato 40% (2/5) per pazienti di età compresa tra 2 e <12 anni e 77.8% (7/9) per pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni. Per i pazienti con ICC, il tasso di risposta globale alla fine del trattamento è stato 85.7% (6/7) e per i pazienti con EC il tasso di risposta globale alla fine dello studio è stato 70% (7/10). Il tasso di risposta complessiva (ICC e EC combinate) è stato 88.9% (8/9) per i pazienti di età compresa tra 2 e <12 anni e 62.5% (5/8) per pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni.

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 of ≥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-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, ma 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 (AUCτ). 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'Agenzia ogni valutazione di tipo di proprietà intellettuale, commerciale, contrattuale, ecc. relativa ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 *steady-state* 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 (Cmax) vengono raggiunte 1-2 ore dalla somministrazione. É 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 Cmax e la AUCτ 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
Gli 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 (AUCτ) 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 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 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Sesso

In uno studio con dosi multiple per via orale, la Cmax e la AUCτ 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 Cmax e AUCτ tra soggetti sani maschi anziani e donne sane anziane (età ≥65).

Nel programma clinico non è stato effettuato alcun aggiustamento della dose in base al sesso dei pazienti. 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 Cmax e la AUCτ in soggetti sani anziani (età ≥65) sono state del 61% e 86% rispettivamente più elevate rispetto a quanto riscontrato in soggetti sani giovani (18-45 anni). Non sono state osservate differenze significative nella Cmax e AUCτ 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/die per via endovenosa, e dosi multiple di 4 mg/kg, 6 mg/kg e 200 mg due volte/die 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/die al 1° giorno, seguite da una dose per via endovenosa di 4 mg/kg due volte/die e per via orale di 300 mg in compresse due volte/die. 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 (AUCτ) 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

molto basso in relazione all'età. In questo caso, si raccomanda la sommistrazione 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).

Danno renale
In uno studio in dose singola per via orale (200 mg) effettuato in soggetti con normale funzionalità renale e in soggetti con danno 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 dal danno renale. Il legame di voriconazolo con le proteine plasmatiche è simile in soggetti con diversi gradi di danno renale (vedere i 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 AUCτ 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 limitazioni 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato (amido di mais)
Croscarmellosa sodica
Povidone K30
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:
HPMC/Ipromellosa (3cP, 15cP e 50 cP) (E464)
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Macrogol 4000/PEG (E1521)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.
Per le compresse in contenitore: usare entro 30 giorni dalla data di prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente blister PVC/Alluminio in confezioni da 14, 28, 30, 56 o 100 compresse rivestite con film.

Scatola di cartone contenente un contenitore per compresse opaco in HDPE, con tappo in polipropilene (PP) a prova di bambino e sigillo di sicurezza, contenente 30 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

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 – 20121 Milano – Italia.

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

AIC n: 043454065 – "200 mg compresse rivestite con film" - 14 compresse in blister Pvc/Al
AIC n: 043454077 – "200 mg compresse rivestite con film" - 28 compresse in blister Pvc/Al
AIC n: 043454089 – "200 mg compresse rivestite con film" - 30 compresse in blister Pvc/Al
AIC n: 043454091 – "200 mg compresse rivestite con film" - 56 compresse in blister Pvc/Al
AIC n: 043454103 – "200 mg compresse rivestite con film" - 100 compresse in blister Pvc/Al

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

AIC n: 043454115 – “200 mg compresse rivestite con film “- 30 compresse in flacone HDPE con chiusura a prova di bambino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2016.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017

Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE MEDICINALE

VORICONAZOLO DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di voriconazolo.
Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 58,17 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film rotonde biconvesse, di colore da bianco a biancastro, con impresso "V50"da un lato, di diametro 7.1± 0.2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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 DOC Generici 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 il trattamento e durante la terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.4.).

VORICONAZOLO DOC Generici è disponibile anche in compresse rivestite con film da 200 mg e 200 mg polvere per soluzione per infusione.

Trattamento

Adulti

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La terapia deve essere avviata con la dose da carico specificata di VORICONAZOLO DOC Generici per via endovenosa o orale, in modo da poter raggiungere al primo giorno concentrazioni plasmatiche prossime allo steady-state. 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
Dose da carico (prime 24 ore)	6 mg/kg ogni 12 ore	400 mg ogni 12 ore	200 mg ogni 12
Dose di mantenimento (dopo le prime 24 ore)	4 mg/kg due volte/die	200 mg due volte/die	100 mg due volte

* Valido anche per 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 deve ridurre la dose orale di
50 mg per volta fino a raggiungere la dose originale 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/die	9 mg/kg due volte/die (la dose massima è di 350 mg due volte/die)

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 nei bambini. Poiché si suppone che il tempo del transito gastro-enterico sia limitato nei pazienti pediatrici, l'assorbimento delle compresse può essere diverso nei bambini rispetto agli 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 raccomandate 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 gradualmente di 1 mg/kg per volta (o di 50 mg per volta se inizialmente è stata somministrata la dose massima orale di 350 mg). Se il paziente non è in grado di tollerare il trattamento, ridurre la dose gradualmente di 1 mg/kg per volta (o di 50 mg per volta se inizialmente è stata somministrata 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), 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Anziani

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

Compromissione renale

La farmacocinetica di voriconazolo somministrato per via orale non viene modificata in presenza di una compromissione renale. Pertanto, nei pazienti con danno renale da lieve 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.

Compromissione epatica

In pazienti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato (Child-Pugh A e B) 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Esistono dati limitati sulla sicurezza di voriconazolo in pazienti con valori anormali dei test di funzionalità epatica (aspartato aminotransferasi [AST], alanina aminotransferasi [ALT], fosfatasi alcalina [AP] 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 compromissione epatica grave 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 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 DOC Generici 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 perché 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 rifamipicina, carbamazepina e fenobarbital perché è probabile che questi medicinali possano ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche del voriconazolo (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di voriconazolo alle dosi standard 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 d'impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalle competenze dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ipersensibilità

Si raccomanda cautela quando voriconazolo 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 cardiotossica, cardiomiopatia, ipopotassiemia e assunzione di farmaci concomitanti che possono avere contribuito a tale effetto. Voriconazolo deve essere somministrato con cautela a pazienti che presentano condizioni potenzialmente favorenti un'aritmia quali:

- Prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QTc.
- Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca.
- Bradicardia sinusale.
- Aritmia sintomatica pre-esistente.
- 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 il trattamento 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 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 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 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, 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 aumentano notevolmente, voriconazolo 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Reazioni avverse renali
La presenza di insufficienza renale acuta è stata osservata in pazienti in gravi condizioni in trattamento con voriconazolo. 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 devono essere monitorati per l'eventuale sviluppo di un'alterata funzionalità renale. Il monitoraggio deve 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. 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 i pazienti hanno sviluppato reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se un paziente sviluppa un rash, deve essere attentamente monitorato e se le lesioni peggiorano la somministrazione di voriconazolo deve essere interrotta.

Inoltre, l'impiego di voriconazolo è stato associato a reazioni cutanee di fototossicità, comprese reazioni quali efelidi, lentiggini, cheratosi attinica e pseudoporfiria. Si raccomanda che tutti i pazienti, compresi i bambini, evitino esposizioni alla luce del sole diretta durante il trattamento con voriconazolo e utilizzino misure di protezione adatte, 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 (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. Deve essere presa in considerazione la sospensione di voriconazolo e l'uso di agenti antimicotici alternativi. Se si prosegue il trattamento con voriconazolo 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 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

compatibili con periostite, deve essere presa in considerazione la sospensione di voriconazolo 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 bambini di età pari o superiore ai 2 anni. Nella popolazione pediatrica è stata osservata una frequenza maggiore di aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8). 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 insieme 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 insieme 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 insieme 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 per il 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 alfentanile, fentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es., sufentanile) deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati insieme al voriconazolo (vedere paragrafo 4.5). Poiché l'emivita di alfentanile viene prolungata di 4 volte quando alfentanile viene somministrato insieme a voriconazolo, e in uno studio indipendente pubblicato l'uso concomitante di voriconazolo con il fentanile è risultato in un aumento dell'AUC media 0-∞ del fentanile, 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 insieme 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 Cmax e dell'AUCτ 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 DOC Generici contengono lattosio, i pazienti che sono affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 *steady-state*. 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 i livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del CYP3A4 (alcuni antistaminici, chinidina, cisapride, pimozide), (vedere di seguito e il paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 delle frecce per ogni parametro di farmacocinetica si basa sull'intervallo di confidenza del 90% del rapporto della media geometrica, che può essere compreso entro (↔), inferiore (↓) o superiore (↑) all'intervallo 80-125%. L'asterisco (*) indica un'interazione reciproca. I parametri AUCτ, 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 *[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 azione (per es., fenobarbital, mefobarbital) *[induttori potenti del CYP450]*	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina e i barbiturici a lunga 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 Cmax ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazolo Cmax ↓ 61% Voriconazolo AUCτ ↓ 77%	L'uso di dosi standard di voriconazolo con efavirenz alle dosi pari o superiori a 400 mg QD 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 Cmax ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID,	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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2013
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Voriconazolo Cmax ↑ 23% Voriconazolo AUCτ ↓7%	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, il voriconazolo può determinare un incremento delle 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)*	Voriconazolo Cmax ↓ 69% Voriconazolo AUCτ ↓ 78% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo Cmax ↓ 4% Voriconazolo AUCτ ↓ 32% Rifabutina Cmax ↑ 195% Rifabutina AUCτ ↑ 331% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID,, Voriconazolo Cmax ↑ 104% Voriconazolo AUCτ ↑ 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 Cmax ↓93% Voriconazolo AUCτ ↓ 96%	**Controindicata (vedere paragrafo 4.3)**
Ritonavir (inibitore della proteasi) *[induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]* Dose alta (400 mg BID)	Ritonavir Cmax e AUCτ↔ Voriconazolo Cmax↓ 66% Voriconazolo AUCτ ↓ 82%	La somministrazione concomitante di voriconazolo ed elevate dosi di ritonavir (400 mg e oltre BID) è **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dose bassa (100 mg BID)*	Ritonavir Cmax↓ 25% Ritonavir AUCτ ↓13% Voriconazolo Cmax ↓ 24% Voriconazolo AUCτ ↓ 39%	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 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, il voriconazolo può determinare 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 Cmax ↑ 57% Voriconazolo AUCτ ↑ 79% Fluconazolo Cmax ND Fluconazolo AUCτ ND	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.
Fenitoina *[substrato del CYP2C9 e induttore potente del CYP450]* 300 mg QD	Voriconazolo Cmax ↓ 49% Voriconazolo AUCτ ↓ 69%	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.
300 mg QD (somministrato	Fenitoina Cmax ↑ 67%	La fenitoina può essere

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	Fenitoina AUCτ ↑ 81% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo Cmax ↑ 34% Voriconazolo AUCτ ↑ 39%	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 anticoagulanti 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, il voriconazolo può determinare un incremento delle 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 Cmax ↑ 6.6 volte Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 volte	 La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ciclosporina (in pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene in corso di terapia cronica con ciclosporina)	Ciclosporina Cmax ↑ 13% Ciclosporina AUCτ ↑ 70%	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 in base alle necessità del caso.
Tacrolimus (0.1 mg/kg in Dose singola)	Tacrolimus Cmax ↑ 117% Tacrolimus AUCt ↑ 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 in base alle necessità del caso.
Oppiacei a lunga azione *[substrati del CYP3A4]* Ossicodone (10 mg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Ossicodone Cmax ↑ 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		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) Cmax ↑ 31% R-metadone (attivo) AUCτ ↑ 47% S-metadone Cmax ↑ 65% S-metadone AUCτ ↑ 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) *[substrati del CYP2C9]* Ibuprofene (400 mg in dose singola) Diclofenac (50 mg in dose singola)	S-Ibuprofene Cmax ↑ 20% S-Ibuprofene $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac Cmax ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate ai FANS. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei FANS.
Omeprazolo (40 mg QD)* *[inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4]*	Omeprazolo Cmax ↑ 116% Omeprazolo AUCτ ↑ 280% Voriconazolo Cmax ↑ 15% Voriconazolo AUCτ ↑ 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* *[substrato del CYP3A4; inibitori del CYP2C19]* Noretisterone/etinilestradiolo (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiolo Cmax ↑ 36% Etinilestradiolo AUCτ ↑ 61% Noretisterone Cmax ↑ 15% Noretisterone AUCτ ↑ 53% Voriconazolo Cmax ↑ 14% Voriconazolo AUCτ ↑ 46%	Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'uso dei contraccettivi orali in aggiunta a quelli correlati al voriconazolo.
Oppiacei ad azione breve *[substrati del CYP3A4]*		La riduzione della dose di alfentanile, fentanile e di altri oppiacei ad azione

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Alfentanile (20 µg/kg in dose singola, in concomitanza con naloxone) Fentanile (5 µg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Alfentanile $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-fold In uno studio indipendente pubblicato, Fentanile $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1.34-fold	breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es., sufentanile) 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 i livelli plasmatici delle statine metabolizzate dal CYP3A4 e porti a rabdomiolisi.	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, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici delle sulfaniluree e causare ipoglicemia.	Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia. Si deve considerare una riduzione della dose delle sulfaniluree.
Alcaloidi della Vinca (per es., vincristina and vinblastina) *[substrati del CYP3A4]*	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici 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 *in vitro* mostrano che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV, inoltre il metabolismo di voriconazolo può essere inibito 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.
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 *in vitro* 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	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia, e un aggiustamento della dose.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	che il metabolismo di voriconazolo può essere indotto da un NNRTI.	
Cimetidina (400 mg BID) *[inibitore non specifico del CYP450 con azione di incremento del pH gastrico]*	Voriconazolo Cmax ↑ 18% Voriconazolo AUCτ ↑ 23%	Nessun aggiustamento della dose.
Digossina (0,25 mg QD) *[substrato della P-gp]*	Digossina Cmax ↔ Digossina AUCτ ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Indinavir (800 mg TID) *[inibitore e substrato del CYP3A4]*	Indinavir Cmax ↔ Indinavir AUCτ ↔ Voriconazolo Cmax ↔ Voriconazolo AUCτ ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Antibiotici macrolidi Eritromicina (1 g BID) *[inibitore del CYP3A4]* Azitromicina (500 mg QD)	 Voriconazolo Cmax and AUCτ ↔ Voriconazolo Cmax and AUCτ ↔ L'effetto di voriconazolo sia sull'azitromicina che sull'eritromicina non è noto.	Nessun aggiustamento della dose.
Acido micofenolico (1 g in dose singola) *[substrato della UDP glucoroniltransferasi]*	Acido micofenolico Cmax ↔ Acido micofenolico AUCt ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Prednisolone (60 mg in dose singola) *[substrato del CYP3A4]*	Prednisolone Cmax ↑ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nessun aggiustamento della dose.
Ranitidina (150 mg BID) *[aumenta il pH gastrico]*	Voriconazolo Cmax and AUCτ ↔	Nessun aggiustamento della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di voriconazolo 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 non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici 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.

Fertilità

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 negli adulti si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2000 soggetti (di cui 1603 pazienti adulti arruolati in studi terapeutici) e ulteriori 270 adulti in studi profilattici. Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti HIV con candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergillosi e volontari sani.

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono stati compromissione della vista, piressia, 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 associate a tutte le cause e le loro categorie di frequenza in 1,873 adulti provenienti da studi aggregati terapeutici (1,603) e profilattici (270), suddivise per classificazione sistemica organica.

Le categorie di frequenza sono indicate come: Molto comune (≥1/10); Comune (≥1/100 to <1/10); Non comune (≥1/1,000 to <1/100); Raro (≥1/10,000 to <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:

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per organi	Molto (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ < 1/1.000)	Non nota frequenza non essere definita base dei disponib
Infezioni ed		sinusite	colite pseudomembra		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e					carcinoma a cellule squamose *
Patologie del sistema emolinfopoietico		agranulocitosi[1], pancitopenia, trombocitopenia	insufficienza midollare, linfoadenopatia, eosinofilia	coagulazione intravasale disseminata	
Disturbi del sistema			ipersensibilità	reazione anafilattoide	

Classificazione per organi	Molto (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ < 1/1.000)	Non nota frequenza non essere definita base dei disponib
Patologie endocrine			insufficienza surrenalica, ipotiroidismo	ipertiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della	edema periferico	ipoglicemia, ipokaliemia, iponatriemia			
Disturbi psichiatrici		depressione, allucinazioni, ansia, insonnia, agitazione			
Patologie del sistema nervoso	cefalea	convulsioni, sincope, tremore, ipertonia[3], parestesia, sonnolenza, capogiri	Edema cerebrale, encefalopatia[4], disturbo extrapiramidale[5], neuropatia periferica	encefalopatia epatica, sindrome di Guillain-Barre, nistagmo	
Patologie dell'occhio	compromission e della vista[6]	emorragia retinica	disturbo del nervo ottico[7], papilledema[8], crisi oculogira	atrofia ottica, opacità della cornea	

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'orecchio e del			ipoacusia, vertigini, tinnito		
Patologie cardiache		aritmia sopraventricolare, tachicardia, brachicardia	fibrillazione ventricolare, extrasistoli ventricolari, tachicardia ventricolare, QT dell'elettrocardiogramma	torsioni di punta, blocco atrioventricolare completo, blocco di branca, ritmo	
Patologie vascolari		ipotensione, flebite	tromboflebite, linfangite		
Patologie respiratorie, toraciche e	distress respiratorio 9	sindrome da distress respiratorio acuto, edema			
Patologie gastrointestinali	diarrea, vomito, dolore addominale	cheilite, dispepsia, costipazione, gengivite	peritonite, pancreatite, edema della lingua		

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥ 1/10)**	**Comune (≥ 1/100, < 1/10)**	**Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Non nota (la frequenza non può essere definita**
			gastroenterite, glossite		
Patologie epatobiliari	test di funzionalità epatica anormale	ittero, ittero colestatico, epatite[10]	insufficienza epatica, epatomegalia, colecistite, colelitiasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash	dermatite esfoliativa, alopecia, rash maculopapulare, prurito, eritema	sindrome di Stevens-Johnson, fototossicità, porpora, orticaria, dermatite allergica, rash papulare, rash maculare, eczema	necrolisi epidermica tossica, angioedema, cheratosi attinica*, pseudoporfiria, eritema multiforme	lupus eritematoso cutaneo*, efelidi*, lentiggini*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del		dolore alla schiena	artrite		periostite*

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie renali e urinarie		insufficienza renale acuta, ematuria	necrosi tubulare renale,		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	piressia	dolore toracico, edema della faccia[11], astenia, brividi	Reazione in sede di infusione, malattia simil-influenzale		
Esami diagnostici		creatinina ematica aumentata	urea ematica aumentata, ipercolesterolemia		

*Reazione avversa da farmaco identificata durante l'utilizzo post-marketing.

[1] Include neutropenia febbrile e neutropenia. [2] Include porpora trombicitopenica immune. [3] Include rigidità nucale e tetania.

[4] Include encefalopatia ipossico-ischemica ed encefalopatia metabolica.

[5] Include acatisia e parkinsonismo.

[6] Vedere "Compromissione della vista" al paragrafo 4.8.

[7] È stata segnalata neurite ottica prolungata durante l'utilizzo post-marketing. Vedere paragrafo 4.4.

[8] Vedere paragrafo 4.4.

[9] Include dispnea e dispnea da sforzo.

[10] Include lesione al fegato da farmaci, epatite tossica, lesioni epatocellulari e epatotossicità.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

[11] Include edema periorbitale, edema delle labbra e edema della bocca.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Compromissione della vista

Negli studi clinici, i casi di compromissione della vista (inclusi offuscamento delle vista, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, cecità per i colori, (cianopsia, patologie dell'occhio, visione con alone, cecità notturna, oscillopsia, fotopsia, scotoma scintillante, acuità visiva ridotta, luminosità visiva, difetto del campo visivo, mosche volanti e xantopsia) sono stati molto comuni con voriconazolo. Questi casi di compromissione 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. La compromissionedella vista

è stata generalmente lieve, solo raramente ha richiesto la sospensione del trattamento e non è stata associata a sequele a lungo termine. La compromissione della vista può essere associata 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 molto comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma questi pazienti presentavano gravi malattie di base ed assumevano contemporaneamente altri farmaci. La maggior parte dei casi di rash cutaneo sono stati di intensità lieve-moderata. I pazienti hanno sviluppato gravi reazioni cutanee, tra cui sindrome di Stevens-Johnson (non comune), necrolisi epidermica tossica (raro) ed eritema multiforme (raro) durante il trattamento con voriconazolo.

Se un paziente sviluppa un rash cutaneo, deve essere attentamente monitorato ed il trattamento con voriconazolo deve essere sospeso qualora le lesioni peggiorino. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità come efelide, lentiggini e cheratosi attinica in particolare nel corso di trattamenti a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono stati segnalati casi di carcinoma a cellule squamose della pelle in pazienti trattati con voriconazolo 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 delle alterazioni delle transaminasi >3 xULN (non necessariamente comprendenti un evento avverso) è stata del 18.0% (319/1,768) negli adulti e 25.8% (73/283) in soggetti pediatrici che ricevevano voriconazolo per uso terapeutico e profilattico aggregati. 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 associato a casi gravi di epatotossicità in pazienti con altre condizioni di base gravi. Tra questi, ci sono stati alcuni casi di ittero, epatite e insufficienza epatica che hanno portato al decesso del paziente (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 288 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni (169) e tra i 12 e <18 anni (119) che hanno ricevuto voriconazolo per profilassi (183) e uso terapeutico (105) durante studi clinici. La sicurezza di voriconazolo è stata anche valutata in 158 ulteriori pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e <12 anni in programmi per uso compassionevole. Nel complesso, il profilo di sicurezza di voriconazolo nella popolazione pediatrica è risultato simile a quello negli adulti. Tuttavia, negli studi clinici è stata osservata una tendenza verso una maggiore frequenza di incrementi degli enzimi epatici, riportati come eventi avversi, nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti (14.2% di transaminasi aumentate nei pediatrici rispetto al 5.3% negli adulti). I dati post-marketing suggeriscono che nella popolazione pediatrica le reazioni cutanee (in particolare eritema) possono verificarsi con unafrequenza 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 reazioniavverse (per le quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni difotosensibilità (1), aritmie

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

(1), pancreatite (1), aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (1), aumentodegli enzimi epatici (1), rash (1) e papilloedema (1). Durante la fase di commercializzazione delprodotto 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 il farmaco per via endovenosa ad una dose cinque volte superiore alla massima dose raccomandata. La sola reazione avversa che si è verificata è stata un singolo caso 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 può 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.

Correlazione 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 (range inter-quartile da 1193 a 4380 ng/ml) e 3742 ng/ml (range 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 ed efficacia e questa correlazione non è stata valutata negli studi sulla profilassi.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 clinica e sicurezza

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. 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 antinfettiva deve 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sensibilità *in vitro* agli antifungini, i risultati delle MIC possono essere interpretati utilizzando i breakpoints stabiliti dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST Breakpoints

Specie di Candida	Breakpoint delle MIC (mg/L)	
	≤S (Sensibile)	>R (Resistente)
Candida albicans[1]	0,125	0,125
Candida tropicalis[1]	0,125	0,125
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,125
Candida glabrata[2]	Evidenza insufficiente	
Candida krusei[3]	Evidenza insufficiente	
Other Candida 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*. I dati in vitro hanno mostrato un lieve aumento della resistenza di *C. glabrata* al voriconazolo.

[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 ad altre specie di

Candida 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, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 localizzazioni 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. I pazienti che non sono stati valutati 12 settimane dopo il termine del trattamento 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, la valutazione adottata dal Comitato di Revisione dei Dati (CRD), che ha tenuto conto delle condizioni cliniche del paziente all'ultima visita eseguita secondo il calendario previsto dallo studio (fine del trattamento oppure 2, 6 o 12 settimane dopo la fine del trattamento), ha mostrato un successo clinico di voriconazolo *versus* un regime di trattamento con amfotericina B seguita da fluconazolo pari al 65% e 71% rispettivamente.

La valutazione dello sperimentatore del successo clinico ad ognuna delle visite previste dallo studio è illustrata nella seguente tabella.

Visita prevista	***Voriconazolo (N=248)***	***Amfotericina B → fluconazolo (N=122)***
Fine trattamento	***178 (72%)***	***88 (72 %)***
2 settimane dopo fine trattamento	***125 (50 %)***	***62 (51 %)***
6 settimane dopo fine trattamento	***104 (42 %)***	***55 (45 %)***
12 settimane dopo fine trattamento	***104 (42 %)***	***51 (42 %)***

Infezioni gravi da Candida refrattarie

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 C. krusei (risposta completa) ed in 6 casi su 8 di 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 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**	**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	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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

IFI certa o probabile sviluppata prima del Giorno 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
IFI certa o probabile sviluppata prima del 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 prima del 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	**Voriconazol (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 mieloablativo

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

<u>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</u>

Voriconazolo è stato studiato come farmaco di profilassi secondaria in uno studio in aperto, noncomparativo, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Cinquantatré pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e <18 anni sono stati trattati con voriconazolo in due studi clinici prospettici, in aperto, non-comparativi, multicentrici. Uno studio ha arruolato 31 pazienti con aspergillosa invasiva possibile, comprovata o probabile aspergillosi invasiva (IA), 14 dei quali, con aspergillosi invasiva (IA) comprovata o probabile, sono stati inclusi nelle analisi di efficacia MITT. Il secondo studio ha arruolato 22 pazienti con candidiasi invasiva, comprese candidemia (ICC), e candidiasi dell'esofago (EC), che richiedevano una terapia primaria o di salvataggio, 17 dei quali pazienti sono stati inclusi nella analisi di efficacia MITT. Per pazienti con IA i tassi complessivi di risposta globale a 6 settimane sono stati 64.3% (9/14), il tasso di risposta globale è stato 40% (2/5) per pazienti di età compresa tra 2 e <12 anni e 77.8% (7/9) per pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni. Per i pazienti con ICC, il tasso di risposta globale alla fine del trattamento è stato 85.7% (6/7) e per i pazienti con EC il tasso di risposta globale alla fine dello studio è stato 70% (7/10). Il tasso di risposta complessiva (ICC e EC combinate) è stato 88.9% (8/9) per i pazienti di età compresa tra 2 e <12 anni e 62.5% (5/8) per pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni.

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 of ≥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-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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 (AUCτ). 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 *steady-state* 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 (Cmax) vengono raggiunte 1-2 ore dalla somministrazione. É 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 Cmax e la AUCτ 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
Gli 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 (AUCτ) 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 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

In uno studio con dosi multiple per via orale, la Cmax e la AUCτ 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 Cmax e AUCτ tra soggetti sani maschi anziani e donne sane anziane (età ≥65).

Nel programma clinico non è stato effettuato alcun aggiustamento della dose in base al sesso dei pazienti. 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 Cmax e la AUCτ in soggetti sani anziani (età ≥65) sono state del 61% e 86% rispettivamente più elevate rispetto a quanto riscontrato in soggetti sani giovani (18-45 anni). Non sono state osservate differenze significative nella Cmax e AUCτ 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/die per via endovenosa, e dosi multiple di 4 mg/kg, 6 mg/kg e 200 mg due volte/die 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/die al 1° giorno, seguite da una dose per via endovenosa di 4 mg/kg due volte/die e per via orale di 300 mg in compresse due volte/die. 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 (AUCτ) 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

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 sommistrazione 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).

Danno renale
In uno studio in dose singola per via orale (200 mg) effettuato in soggetti con normale funzionalità renale e in soggetti con danno 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 dal danno renale. Il legame di voriconazolo con le proteine plasmatiche è simile in soggetti con diversi gradi di danno 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 AUCτ 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 limitazioni 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

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato (amido di mais)
Croscarmellosa sodica
Povidone K30
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:
HPMC/Ipromellosa (3cP, 15cP e 50 cP) (E464)
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Macrogol 4000/PEG (E1521)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Per le compresse in contenitore: usare entro 30 giorni dalla data di prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente blister PVC/Alluminio in confezioni da 28, 30, 56 o 100 compresse rivestite con film.

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Scatola di cartone contenente un contenitore per compresse opaco in HDPE, con tappo in polipropilene (PP) a prova di bambino e sigillo di sicurezza, contenente 30 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

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 – 20121 Milano – Italia.

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

AIC n: 043454014 – "50 mg compresse rivestite con film" - 28 compresse in blister Pvc/Al
AIC n: 043454026 – "50 mg compresse rivestite con film" - 30 compresse in blister Pvc/Al
AIC n: 043454038 – "50 mg compresse rivestite con film" - 56 compresse in blister Pvc/Al
AIC n: 043454040 – "50 mg compresse rivestite con film" - 100 compresse in blister Pvc/Al
AIC n: 043454053 – "50 mg compresse rivestite con film" - 30 compresse in flacone HDPE con chiusura a prova di bambino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Febbraio 2016.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 01/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).