

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Sandoz 50 mg compresse rivestite con film

Voriconazolo Sandoz 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Voriconazolo Sandoz 50 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 50 mg di voriconazolo.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa contiene 64,262 mg di lattosio monoidrato

Voriconazolo Sandoz 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 200 mg di voriconazolo.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa contiene 257,050 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film

Voriconazolo Sandoz 50 mg compresse rivestite con film

Compresa da bianca a biancastra, rotonda, biconvessa, rivestita con film, recante l'incisione "50" su un lato e liscia sull'altro lato.

Lunghezza: $7,1 \pm 0,3$ mm

Spessore: $3,50 \pm 0,30$ mm

Voriconazolo Sandoz 200 mg compresse rivestite con film

Compresa da bianca a biancastra, biconvessa, a forma di capsula, rivestita con film, recante l'incisione "200" su un lato e liscia sull'altro lato.

Lunghezza: $15,9 \pm 0,3$ mm

Spessore: $6,20 \pm 0,30$ 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 a 2 anni, nei seguenti casi:

RCP VORICONAZOLO SZ

- Trattamento dell'aspergillosi invasiva.
- Trattamento della candidemia nei pazienti non-neutropenici.
- Trattamento di infezioni gravi e invasive da *Candida* resistenti a fluconazolo (inclusa la *C. krusei*).
- Trattamento di infezioni micotiche gravi causate da *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

Voriconazolo Sandoz 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

Le alterazioni elettrolitiche, come ipopotassiemia, ipomagnesemia e ipocalcemia, devono essere monitorate e corrette, se necessario, prima di iniziare il trattamento e in corso di terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.4).

Voriconazolo Sandoz è disponibile in compresse rivestite con film da 50 mg e 200 mg. Voriconazolo è anche disponibile in polvere per soluzione per infusione da 200 mg o in polvere per sospensione orale da 40mg/ml, tuttavia non con questo nome commerciale

Trattamento

Adulti

La terapia deve essere iniziata con la dose di carico specificata di Voriconazolo Sandoz per via endovenosa od orale, per raggiungere al Giorno 1 concentrazioni plasmatiche prossime allo stato stazionario. Sulla base dell'elevata biodisponibilità orale (96%; vedere paragrafo 5.2), è possibile il passaggio dalla somministrazione endovenosa a quella orale, quando clinicamente appropriato.

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

	Endovena	Orale	
		Pazienti di peso pari o superiore a 40 kg *	Pazienti di peso inferiore a 40 kg*

RCP VORICONAZOLO SZ

Dose di carico (prime 24 ore)	6 mg/kg ogni 12 ore	400 mg ogni 12 ore	200 mg ogni 12 ore
Dose di mantenimento (dopo le prime 24 ore)	4 mg/kg due volte al giorno	200 mg due volte al giorno	100 mg due volte al giorno

*Valido anche per pazienti di età pari o superiore a 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, ridurre la dose orale con decrementi di 50 mg fino alla dose di mantenimento di 200 mg due volte al giorno (o di 100 mg due volte al giorno per i pazienti di peso inferiore ai 40 kg).

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

Bambini (di età compresa tra 2 e < 12 anni) e giovani adolescenti con basso peso corporeo (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 potrebbero metabolizzare il voriconazolo in modo più simile ai bambini che agli adulti.

Il regime posologico raccomandato è il seguente:

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

RCP VORICONAZOLO SZ

Nota: Basata su un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta su 112 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e <12 anni e 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 un significativo miglioramento clinico. Da notare che una dose di 8 mg/kg somministrata per via endovenosa determina un'esposizione a voriconazolo circa 2 volte maggiore di una dose orale di 9 mg/kg.

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

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

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

Aggiustamento della dose (Bambini [tra 2 e <12 anni] e giovani adolescenti con basso peso corporeo [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 all'inizio 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 all'inizio era stata usata la dose massima orale di 350 mg).

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

Profilassi negli adulti e nei bambini

La profilassi deve essere iniziata il giorno del trapianto e può essere somministrata fino a un massimo di 100 giorni.

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

RCP VORICONAZOLO SZ

Dose

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

Durata della profilassi

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

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

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

Aggiustamento della dose

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

Aggiustamento della dose in caso di somministrazione concomitante

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

Pazienti con compromissione renale

RCP VORICONAZOLO SZ

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

Pazienti con 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).

Voriconazolo non è stato studiato in pazienti con grave cirrosi epatica cronica (Child-Pugh C).

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

Modo di somministrazione

Voriconazolo Sandoz compresse rivestite con film deve essere assunto almeno un'ora prima o un'ora dopo i pasti.

4.3 Controindicazioni

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

Somministrazione concomitante con i substrati del CYP3A4, terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide o chinidina, poiché un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un

RCP VORICONAZOLO SZ

prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con rifampicina, carbamazepina e fenobarbital, poiché è probabile che questi medicinali riducano in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di 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 dosi elevate di ritonavir (400 mg e oltre due volte al giorno), poiché a queste dosi ritonavir riduce in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo nei 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, poiché l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare ergotismo (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con sirolimus, poiché è probabile che voriconazolo causi un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di sirolimus (vedere paragrafo 4.5).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Si raccomanda cautela nel prescrivere Voriconazolo Sandoz 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 nei pazienti in trattamento con voriconazolo che presentavano fattori di rischio quali anamnesi di chemioterapia cardiotossica, cardiomiopatia, ipopotassiemia e assunzione di

RCP VORICONAZOLO SZ

medicinali concomitanti che possono avere contribuito a tale effetto. Voriconazolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti con condizioni potenzialmente proaritmiche, quali:

- * Prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QTc
- * Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca
- * Bradicardia sinusale
- * Aritmia sintomatica esistente
- * Assunzione concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc. Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia, ipomagnesemia e ipocalcemia devono essere monitorate e corrette, se necessario, prima di iniziare il trattamento e in corso di terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.2). È stato condotto uno studio su volontari sani per esaminare l'effetto di voriconazolo sull'intervallo QTc con somministrazione di dosi singole fino a 4 volte la normale dose giornaliera. Nessun soggetto ha sperimentato un intervallo superiore alla soglia di 500 msec potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico (vedere paragrafo 5.1).

Epatotossicità

Negli studi clinici si sono verificati casi non comuni di gravi reazioni epatiche durante il trattamento con voriconazolo (incluse manifestazioni cliniche di epatite, colestasi e insufficienza epatica fulminante, compresi casi fatali). Gli episodi di reazioni epatiche sono stati riscontrati principalmente nei pazienti con gravi condizioni cliniche di base (in prevalenza neoplasie ematologiche). Alcune reazioni epatiche di carattere transitorio, incluse epatite e ittero, si sono verificate nei pazienti privi di altri fattori di rischio identificabili. In genere i casi di disfunzione epatica si sono risolti con la sospensione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità epatica

Nei pazienti in trattamento con Voriconazolo Sandoz 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 Sandoz, e almeno una volta alla settimana per il primo mese di trattamento. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile; tuttavia, se in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio il trattamento viene prolungato (vedere paragrafo 4.2), la frequenza di monitoraggio può essere ridotta a cadenza mensile, in assenza di variazioni dei valori della funzionalità epatica.

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

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

RCP VORICONAZOLO SZ

Reazioni avverse dermatologiche gravi

- Fototossicità

Inoltre Voriconazolo Sandoz 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, durante il trattamento con Voriconazolo Sandoz, evitino esposizioni alla luce diretta del sole e adottino precauzioni idonee, come vestiti protettivi e schermi solari con alto fattore di protezione (SPF).

- Carcinoma a cellule squamose della pelle (CCS)

Il Carcinoma a cellule squamose della pelle (CCS) è stato segnalato in pazienti, alcuni dei quali avevano segnalato precedenti reazioni fototossiche. Se si verificano reazioni fototossiche, deve essere effettuato un consulto multidisciplinare e il paziente deve essere visitato da un dermatologo. Si deve considerare la sospensione di Voriconazolo Sandoz e l'uso di agenti antimicotici alternativi.

Se si prosegue il trattamento con Voriconazolo Sandoz 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 Sandoz qualora si identifichino lesioni cutanee precancerose o un carcinoma a cellule squamose.

- Reazioni cutanee esfoliative

Reazioni Avverse Cutanee Gravi (SCAR) tra cui la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere potenzialmente letali o letali, sono state riportate con l'uso di voriconazolo. Se un paziente sviluppa una eruzione cutanea deve essere attentamente monitorato e se le lesioni progrediscono Voriconazolo Sandoz deve essere sospeso.

Terapia a lungo termine

Nel caso di un'esposizione a lungo termine (in terapia o profilassi), 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 Sandoz (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Il carcinoma a cellule squamose della pelle (SCC) è stato segnalato in relazione al trattamento con voriconazolo a lungo termine.

Periostite non-infettiva con livelli elevati di fluoro e di fosfatasi alcalina è stata segnalata nei pazienti trapiantati. Se un paziente presenta dolore scheletrico e anomalie radiologiche compatibili con periostite, si deve

RCP VORICONAZOLO SZ

prendere in considerazione la sospensione di Voriconazolo Sandoz dopo un consulto multidisciplinare.

Reazioni avverse a carico della vista

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

Reazioni avverse renali

Nei pazienti in gravi condizioni in trattamento con Voriconazolo Sandoz è stata osservata insufficienza renale acuta. È probabile che i pazienti in trattamento con voriconazolo vengano trattati contemporaneamente con medicinali nefrotossici e che pertanto 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 Sandoz. In questa situazione clinica può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'amilasi o della lipasi sierica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei soggetti pediatrici sotto ai due anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Voriconazolo è indicato nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni. 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 con malassorbimento e un peso corporeo molto scarso per la loro età. In questo caso si raccomanda la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa.

- Reazioni avverse dermatologiche gravi (incluso il CCS)

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

RCP VORICONAZOLO SZ

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 fenitoina viene somministrata insieme a 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 non superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

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

Quando voriconazolo viene somministrato insieme a 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 rifabutina viene somministrata insieme a voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle reazioni avverse causate da rifabutina (per esempio uveite). L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato, a meno che i benefici non superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

Ritonavir (potente induttore 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 non 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 voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus. Attualmente non ci sono dati sufficienti per consentire una raccomandazione posologica 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 metadone viene somministrato insieme a voriconazolo si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate a metadone, incluso il

RCP VORICONAZOLO SZ

prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone (vedere paragrafo 4.5).

Oppiacei a breve durata d'azione (substrati del CYP3A4)

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

Oppiacei a lunga durata d'azione (substrati del CYP3A4)

La riduzione della dose di ossicodone e di altri oppiacei a lunga durata d'azione metabolizzati dal CYP3A4 (per esempio idrocodone), deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati insieme a voriconazolo. In questi casi può essere necessario un monitoraggio frequente 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 della C_{max} e dell'AUC_τ di voriconazolo nei soggetti sani. La riduzione della dose e/o della frequenza di somministrazione di voriconazolo e di fluconazolo che possa eliminare questo effetto non è stata stabilita. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate a voriconazolo se questo viene somministrato dopo fluconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Le compresse di Voriconazolo Sandoz contengono lattosio e non devono essere somministrate ai pazienti che soffrono di rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza da Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

RCP VORICONAZOLO SZ

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

Voriconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti che assumono farmaci concomitanti noti per prolungare l'intervallo QT. La somministrazione concomitante di questi farmaci è controindicata quando esiste anche il potenziale che voriconazolo aumenti i livelli plasmatici delle sostanze metabolizzate dagli isoenzimi del CYP3A4 (alcuni antistaminici, chinidina, cisapride, pimozone - vedere di seguito e paragrafo 4.3).

Tabella delle interazioni

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

Nella tabella le interazioni sono presentate nel seguente ordine: controindicazioni, interazioni che richiedono un aggiustamento posologico e un attento monitoraggio clinico e/o biologico e infine quelle che non comportano significative interazioni farmacocinetiche ma che possono avere un interesse clinico in questo campo terapeutico.

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica(%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
Astemizolo, cisapride, pimozone, chinidina e terfenadina [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
	punta.	
Carbamazepina e barbiturici a lunga durata d'azione (per esempio fenobarbital, metilfenobarbital) <i>[potenti induttori del CYP450]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che carbamazepina e i barbiturici a lunga durata d'azione riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Efavirenz (un inibitore nonnucleosidico della trascrittasi inversa) <i>[induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]</i>		
Efavirenz 400 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Voriconazolo C_{max} ↓ 61% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 77%	L'uso di dosi standard di voriconazolo con dosi di efavirenz pari a 400 mg QD o superiori, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Efavirenz 300 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID*	Rispetto a efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 23% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 7%	Voriconazolo può essere somministrato in concomitanza con efavirenz se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 400 mg BID e la dose di efavirenz viene diminuita a 300 mg QD. Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, la dose iniziale di efavirenz

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica geometrica(%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
		deve essere ripristinata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Alcaloidi della segale cornuta (per esempio ergotamina e diidroergotamina) [substrati del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta e può causare ergotismo.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Rifabutina [potente induttore del CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (co-somministrati con voriconazolo 350 mg BID)* 300 mg QD (co-somministrati con voriconazolo 400 mg BID)*	Voriconazolo C_{max} ↓ 69% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 78% Rispetto a Voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↓ 4% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 32% Rispetto a Voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 104% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 87%	L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici non superino 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 nei pazienti di peso inferiore a 40 kg) (vedere paragrafo 4.2). Quando rifabutina viene somministrata insieme a voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica(%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
		delle cellule ematiche e delle reazioni avverse causate da rifabutina (per esempio uveite).
Rifampicina (600 mg QD) [potente induttore del CYP450]	Voriconazolo C_{max} ↓ 93% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 96%	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Ritonavir (inibitore della proteasi) [potente induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4] Dose elevata (400 mg BID) Dose bassa (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} ↓ 66% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Voriconazolo C_{max} ↓ 24% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 39%	La somministrazione concomitante di voriconazolo e di elevate dosi di ritonavir (400 mg e oltre BID) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg BID) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischi/benefici per il paziente non giustifichi l'uso di voriconazolo.
Erba di S. Giovanni [induttore del CYP450; induttore della P-gp] 300 mg TID	In uno studio clinico indipendente pubblicato, voriconazolo $AUC_{0-\infty}$	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica(%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
(sommministrato in concomitanza con una dose singola di voriconazolo 400 mg)	↓ 59%	
Everolimus [substrato del CYP3A4, substrato della P- gp]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, voriconazolo può determinare un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di everolimus.	La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata, poiché voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus. (vedere paragrafo 4.4).
Fluconazolo (200 mg QD) [inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]	Voriconazolo C _{max} ↑ 57% Voriconazolo AUC _τ ↑ 79% Fluconazolo C _{max} ND Fluconazolo AUC _τ ND	Non è stata determinata la riduzione della dose e/o la frequenza di sommministrazione di voriconazolo e di fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate a voriconazolo se sommministrato in sequenza dopo fluconazolo.
Fenitoina [substrato del CYP2C9 e potente induttore del CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (sommministrato in concomitanza con	Voriconazolo C _{max} ↓ 49% Voriconazolo AUC _τ ↓ 69% Fenitoina C _{max} ↑ 67% Fenitoina AUC _τ ↑ 81%	L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno, che i benefici non superino i rischi. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina.

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
voriconazolo 400 mg BID)*	Rispetto a Voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C _{max} ↑ 34% Voriconazolo AUC _τ ↑ 39%	Fenitoina può essere somministrata insieme a 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 nei pazienti di peso inferiore ai 40 kg - vedere paragrafo 4.2).
Anticoagulanti Warfarina (30 mg in dose singola, somministrata in concomitanza con 300 mg BID di voriconazolo) [substrato del CYP2C9] Altri anticoagulanti cumarinici orali (per esempio 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, 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 l'esecuzione di altre analisi della coagulazione idonee; la dose degli anticoagulanti deve essere adattata di conseguenza.
Benzodiazepine (per esempio midazolam, triazolam, alprazolam) [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è probabile che voriconazolo	Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di benzodiazepine.

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
	<p>possa aumentare le concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 e causare un effetto sedativo prolungato.</p>	
<p>Immunosoppressori [substrati del CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (2 mg in dose singola)</p> <p>Ciclosporina (nei pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene in corso di terapia cronica con ciclosporina)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg in dose singola)</p>	<p>In uno studio indipendente pubblicato, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 volte Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 volte</p> <p>Ciclosporina C_{max} ↑ 13% Ciclosporina AUC_t ↑ 70%</p> <p>Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%</p>	<p>La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Quando si inizia il trattamento con voriconazolo nei pazienti che sono già in terapia con ciclosporina, si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorare attentamente i suoi livelli. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità.</p> <p><u>Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità.</u></p>

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
		<p>Quando si inizia il trattamento con voriconazolo nei pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre a un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i suoi livelli. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità.</p> <p><u>Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità.</u></p>
<p>Oppiacei a lunga durata d'azione [substrati del CYP3A4]</p> <p>Ossicodone (10 mg in dose singola)</p>	<p>In uno studio indipendente pubblicato, Ossicodone C_{max} ↑ 1,7 volte Ossicodone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 volte</p>	<p>Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose di oppiacei a lunga durata d'azione metabolizzati dal CYP3A4 (per esempio idrocodone). Può essere necessario un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei.</p>
<p>Metadone (32-100 mg QD)</p>	<p>R-metadone (attivo) C_{max} ↑ 31%</p>	<p>Si raccomanda un monitoraggio</p>

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica(%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
<i>[substrato del CYP3A4]</i>	R-metadone (attivo) AUC _τ ↑ 47% S-metadone C _{max} ↑ 65% S-metadone AUC _τ ↑ 103%	frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlati a metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone.
Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) <i>[substrati del CYP2C9]</i> Ibuprofene (400 mg in dose singola) Diclofenac (50 mg in dose singola)	S-Ibuprofene C _{max} ↑ 20% S-Ibuprofene AUC _{0-∞} ↑ 100% Diclofenac C _{max} ↑ 114% Diclofenac AUC _{0-∞} ↑ 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)* <i>[inibitore del CYP2C19, substrato del CYP2C19 e del CYP3A4]</i>	Omeprazolo C _{max} ↑ 116% Omeprazolo AUC _τ ↑ 280% Voriconazolo C _{max} ↑ 15% Voriconazolo AUC _τ ↑ 41% Altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, possono essere inibiti da voriconazolo, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.	Non si raccomanda un aggiustamento della dose di voriconazolo. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato nei pazienti che sono già in trattamento con omeprazolo alla dose di 40 mg o superiore, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica(%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
<p>Contraccettivi orali* [substrato del CYP3A4, inibitori del CYP2C19]</p> <p>Noretisterone/etinilestradiolo (1 mg/0,035 mg QD)</p>	<p>Etinilestradiolo C_{max} ↑ 36%</p> <p>Etinilestradiolo AUC_{τ} ↑ 61%</p> <p>Noretisterone C_{max} ↑ 15%</p> <p>Noretisterone AUC_{τ} ↑ 53%</p> <p>Voriconazolo C_{max} ↑ 14%</p> <p>Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 46%</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'uso dei contraccettivi orali in aggiunta a quelle correlate a voriconazolo.</p>
<p>Oppiacei a breve durata d'azione [substrati del CYP3A4]</p> <p>Alfentanil (20 µg/kg in dose singola, in concomitanza con naloxone)</p> <p>Fentanil (5 µg /kg in dose singola)</p>	<p>In uno studio indipendente pubblicato, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 volte</p> <p>In uno studio indipendente pubblicato, Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 volte</p>	<p>Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose di alfentanil, fentanil e di altri oppiacei a breve durata d'azione con struttura simile a quella di alfentanil e metabolizzati dal CYP3A4 (per esempio sufentanil). Si raccomanda un frequente e accurato monitoraggio della depressione respiratoria e delle altre reazioni avverse associate agli oppiacei.</p>
<p>Statine (per esempio lovastatina) [substrati del CYP3A4]</p>	<p>Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è probabile che voriconazolo aumenti i livelli plasmatici delle statine metabolizzate dal CYP3A4 e che possa provocare rhabdomiolisi.</p>	<p>Si deve considerare una riduzione della dose delle statine.</p>
<p>Sulfaniluree (per</p>	<p>Sebbene tale</p>	<p>Si raccomanda un</p>

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica(%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
esempio tolbutamide, glipizide, gliburide) [substrati del CYP2C9]	interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sulfaniluree e possa causare ipoglicemia.	attento monitoraggio della glicemia. Si deve considerare una riduzione della dose delle sulfaniluree.
Alcaloidi della Vinca (per esempio vincristina e vinblastina) [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti i livelli plasmatici degli alcaloidi della vinca e possa causare neurotossicità.	Si deve considerare una riduzione della dose degli alcaloidi della vinca.
Altri inibitori delle proteasi dell'HIV (per esempio saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* [substrati e inibitori del CYP3A4]	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> mostrano che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV; inoltre il metabolismo di voriconazolo può egualmente essere inibito dagli inibitori delle proteasi dell'HIV.	Possono essere necessari un attento monitoraggio per eventuali segni di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia e un aggiustamento della dose.
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (per esempio delavirdina,	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> dimostrano che il	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali segni di

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica(%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
nevirapina)* [substrati, inibitori del CYP3A4 o induttori del CYP450]	metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli NNRTI e che voriconazolo può inibire il metabolismo degli NNRTI. I risultati degli effetti di efavirenz su voriconazolo suggeriscono che il metabolismo di voriconazolo può essere indotto da un NNRTI.	tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia e un aggiustamento della dose.
Cimetidina (400 mg BID) [inibitore non specifico del CYP450 con incremento del pH gastrico]	Voriconazolo C _{max} ↑ 18% Voriconazolo AUC _τ ↑ 23%	Nessun aggiustamento della dose
Digossina (0,25 mg QD) [substrato della P-gp]	Digossina C _{max} ↔ Digossina AUC _τ ↔	Nessun aggiustamento della dose
Indinavir (800 mg TID) [inibitore e substrato del CYP3A4]	Indinavir C _{max} ↔ Indinavir AUC _τ ↔ Voriconazolo C _{max} ↔ Voriconazolo AUC _τ ↔	Nessun aggiustamento della dose
Antibiotici macrolidi Eritromicina (1 g BID) [inibitore del CYP3A4] Azitromicina (500 mg QD)	Voriconazolo C _{max} e AUC _τ ↔ Voriconazolo C _{max} e AUC _τ ↔ L'effetto di voriconazolo su eritromicina e su azitromicina non è noto.	Nessun aggiustamento della dose
Acido micofenolico (1 g	Acido micofenolico	Nessun

RCP VORICONAZOLO SZ

Prodotto medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica(%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
in dose singola) [substrato della UDP- glucoronil transferasi]	$C_{max} \leftrightarrow$ Acido micofenolico $AUC_t \leftrightarrow$	aggiustamento della dose
Prednisolone (60 mg in dose singola) [substrato del CYP3A4]	Prednisolone $C_{max} \uparrow$ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty} \uparrow$ 34%	Nessun aggiustamento della dose
Ranitidina (150 mg BID) [aumenta il pH gastrico]	Voriconazolo C_{max} and $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Nessun aggiustamento della dose

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Donne in età fertile

In corso di trattamento le donne in età fertile devono sempre fare uso di un contraccettivo efficace.

Allattamento

L'escrezione di voriconazolo nel latte materno non è stata valutata. Quando si inizia il trattamento con Voriconazolo Sandoz l'allattamento deve essere sospeso.

Fertilità

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

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

Voriconazolo Sandoz altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Può causare alterazioni transitorie e reversibili a carico della vista, inclusi offuscamento della vista, alterazione/potenziamento della

RCP VORICONAZOLO SZ

percezione visiva e/o fotofobia. Quando sperimentano questi sintomi, i pazienti devono evitare le attività potenzialmente pericolose, come guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di voriconazolo negli adulti si basa su un database integrato di sicurezza relativo a oltre 2000 soggetti (inclusi 1.603 pazienti adulti arruolati in studi clinici terapeutici) e ulteriori 270 adulti in studi di profilassi. Questi rappresentano una popolazione eterogenea, che comprende pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti infetti da HIV con candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergilloso e volontari sani.

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono state compromissione della vista, ipertensione, eruzione cutanea, vomito, nausea, diarrea, cefalea, edema periferico, test di funzionalità epatica anormali, distress respiratorio e dolore addominale.

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

Tabella delle reazioni avverse

Poiché la maggior parte degli studi sono stati effettuati in aperto, la tabella sottostante elenca tutte le reazioni avverse che possono avere una relazione di causalità e le loro categorie di frequenza osservate in 1.873 adulti da studi terapeutici (1.603) e di profilassi (270) aggregati, suddivise per classe sistemico-organica.

Le categorie di frequenza sono indicate come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Effetti indesiderati segnalati nei soggetti in trattamento con voriconazolo:

Classificazione sistemica-organica	Reazioni avverse da farmaco
Infezioni e infestazioni	
Comune	Sinusite
Non comune	Colite pseudo membranosa
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	

RCP VORICONAZOLO SZ

Non nota	Carcinoma a cellule squamose*
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Agranulocitosi ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia
Non comune	Insufficienza midollare, linfadenopatia, eosinofilia
Raro	Coagulazione intravascolare disseminata
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Ipersensibilità
Raro	Reazione anafilattoide
Patologie endocrine	
Non comune	Insufficienza surrenalica, ipotiroidismo
Raro	Iperitiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Edema periferico
Comune	Ipoglicemia, ipokaliemia, iponatriemia
Disturbi psichiatrici	
Comune	Depressione, allucinazioni, ansia, insonnia, agitazione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Convulsioni, tremore, parestesia, ipertonìa ³ , sonnolenza, sincope, capogiri
Non comune	Edema cerebrale, encefalopatia ⁴ , disturbo extrapiramidale ⁵ , neuropatia periferica, atassia, ipoestesia, disgeusia
Raro	Encefalopatia epatica, sindrome di Guillain-Barre, nistagmo
Patologie dell'occhio	
Molto comune	Compromissione della vista ⁶
Comune	Emorragia retinica
Non comune	Crisi oculogira, disturbo del nervo ottico ⁷ , papilledema ⁸ , sclerite, blefarite, diplopia
Raro	Atrofia ottica, opacità della cornea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Ipoacusia, vertigini, tinnito
Patologie cardiache	

RCP VORICONAZOLO SZ

27/47

Comune	Aritmia sopraventricolare, tachicardia, bradicardia
Non comune	Fibrillazione ventricolare, extrasistoli ventricolari, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare, QT dell'elettrocardiogramma prolungato
Raro	Torsioni di punta, blocco atrioventricolare completo, blocco di branca, ritmo nodale
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione, flebite
Non comune	Tromboflebite, linfangite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Distress respiratorio ⁹
Comune	Sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea
Comune	Dispepsia, costipazione, cheilite, gengivite
Non comune	Pancreatite, duodenite, glossite, edema della lingua, gastroenterite, peritonite
Patologie epatobiliari	
Molto comune	Test di funzionalità epatica anormale
Comune	Ittero, ittero colestatico, epatite ¹⁰
Non comune	Insufficienza epatica, epatomegalia, colecistite, colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Eruzione cutanea
Comune	Dermatite esfoliativa, rash maculopapulare, prurito, alopecia, eritema
Non comune	Sindrome di Stevens- Johnson, orticaria, dermatite allergica, fototossicità, rash maculare, rash papulare, porpora, eczema
Raro	Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). angioedema, psoriasi, cheratosi attinica*, pseudoporfiria, eruzione da farmaci
Non nota	Lupus eritematoso cutaneo*, efelidi*, lentiggini*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Dolore alla schiena
Non comune	Artrite
Non nota	Periostite*
Patologie renali e urinarie	

RCP VORICONAZOLO SZ

Comune	Insufficienza renale acuta, ematuria
Non comune	Necrosi tubulare renale, proteinuria, nefrite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia
Comune	Dolore toracico, edema della faccia ¹¹ , astenia, brividi
Non comune	malattia simil-influenzale, reazione nel sito di infusione
Esami diagnostici	
Comune	Aumento della creatinina nel sangue
Non comune	Urea ematica aumentata, ipercolesterolemia

* Effetti indesiderati identificati durante l'utilizzo post-marketing

¹ Include neutropenia febbrile e neutropenia

² Include porpora trombocitopenica 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 E' 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

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 (compresi offuscamento della vista, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, cecità ai 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 per la maggior parte si sono risolti spontaneamente entro 60 minuti, senza che si osservassero effetti a lungo termine clinicamente significativi a carico della vista. Tali effetti hanno dimostrato di attenuarsi con la somministrazione di dosi ripetute di voriconazolo. La compromissione della 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 a un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

RCP VORICONAZOLO SZ

29/47

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 dimostrate completamente reversibili 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 e ricevevano contemporaneamente altri medicinali. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea è stata di intensità da lieve a moderata. I pazienti hanno sviluppato Reazioni Avverse Cutanee Gravi (SCAR), tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SJS) (non comune), necrolisi epidermica tossica (TEN) (rara), reazioni a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (rara) ed eritema multiforme (raro) durante il trattamento con Voriconazolo Sandoz (vedere paragrafo 4.4).

Se un paziente sviluppa un'eruzione cutanea, deve essere attentamente monitorato e il trattamento con Voriconazolo Sandoz deve essere sospeso se le lesioni peggiorano. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità quali efelidi, 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 Sandoz per periodi prolungati; il meccanismo non è stato stabilito (vedere paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica

Nel programma clinico con voriconazolo l'incidenza complessiva di aumenti delle transaminasi $>3 \times \text{ULN}$ (non comprendenti necessariamente un evento avverso) è stata del 18,0% (319/1.768) negli adulti e del 25,8% (73/283) nei soggetti pediatrici che hanno ricevuto voriconazolo per uso terapeutico e profilattico aggregato. Le alterazioni degli indici di funzionalità epatica possono essere associate a un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

La maggior parte delle alterazioni riscontrate nei test di funzionalità epatica si è risolta 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 nei pazienti con altre gravi condizioni di base. Tra questi ci sono stati alcuni casi di ittero, epatite e insufficienza epatica che hanno portato al decesso (vedere paragrafo 4.4).

Profilassi

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza di voriconazolo è stata valutata su 288 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e <12 anni (169) e tra 12 e <18 anni (119) che hanno ricevuto voriconazolo per profilassi (183) e uso terapeutico (105) in studi clinici. La sicurezza di voriconazolo è stata anche valutata in ulteriori 158 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e <12 anni che sono stati osservati in programmi per uso compassionevole. Nel complesso, il profilo di sicurezza di voriconazolo nella popolazione pediatrica è risultato simile a quello osservato 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) possano verificarsi con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione adulta. Nei 22 pazienti di età inferiore ai 2 anni trattati con voriconazolo in un programma per uso compassionevole sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (per le quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni di fotosensibilità (1), aritmia (1), pancreatite (1), aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (1), aumento degli enzimi epatici (1), eruzione cutanea (1) e papilledema (1). Durante la fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati casi di pancreatite nei pazienti pediatrici.

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

RCP VORICONAZOLO SZ

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici si sono verificati 3 casi di sovradosaggio accidentale. Tutti si sono verificati in pazienti pediatrici che avevano ricevuto il farmaco per via endovenosa a una dose cinque volte superiore alla massima dose raccomandata. E' stato riportato una singola reazione avversa, ossia un caso di fotofobia della durata di 10 minuti.

Non esiste alcun antidoto noto per voriconazolo.

Voriconazolo è eliminato attraverso la emodialisi con una clearance di 121 ml/min. In caso di sovradosaggio, l'emodialisi può essere di aiuto per eliminare 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 agente antimicotico triazolico. Il suo meccanismo d'azione principale è l'inibizione della demetilazione del 14 alfa-lanosterolo mediata dal citocromo fungino P-450, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino. L'accumulo dei 14 alfa-metil-steroli è correlato alla successiva perdita dell'ergosterolo nella membrana cellulare fungina e può essere responsabile dell'attività antifungina di voriconazolo. Voriconazolo ha dimostrato di essere più selettivo per gli enzimi del citocromo fungino P-450 che per i vari sistemi enzimatici del citocromo P-450 dei mammiferi.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In 10 studi clinici il valore medio delle concentrazioni plasmatiche medie e massime nei singoli soggetti in tutti gli studi è stato rispettivamente pari a 2425 ng/ml (intervallo inter-quartile da 1193 a 4380 ng/ml) e 3742 ng/ml (intervallo inter-quartile da 2027 a 6302 ng/ml).

Negli studi clinici non è stata trovata una correlazione positiva tra concentrazione plasmatica media, massima o minima ed efficacia e questa correlazione non è stata valutata negli studi sulla profilassi.

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

RCP VORICONAZOLO SZ

32/47

Efficacia e sicurezza clinica

In vitro voriconazolo mostra un'attività antimicotica ad ampio spettro con un'elevata potenza antifungina nei confronti delle specie *Candida* (inclusa la *C. krusei* resistente a fluconazolo e i ceppi resistenti di *C. glabrata* e *C. albicans*) e un'attività fungicida nei confronti di tutte le specie di *Aspergillus* testate. Inoltre voriconazolo mostra un'attività fungicida *in vitro* nei confronti di patogeni fungini emergenti, inclusi *Scedosporium* o *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., compresi *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; per *Candida* spp., compresi *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 *Fusarium* spp.

Le altre infezioni micotiche trattate (spesso con risposta 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., compresi *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp., incluse le infezioni da *T. beigelii*.

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

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

Breakpoint

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

Le specie fungine patogene più frequentemente coinvolte nelle infezioni umane 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 di voriconazolo.

RCP VORICONAZOLO SZ

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

Breakpoint EUCAST

Specie di <i>Candida</i>	Breakpoint delle MIC (mg/l)	
	≤S (Sensibile)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i>	Evidenza insufficiente	
<i>Candida krusei</i>	Evidenza insufficiente	
<i>Other Candida spp.</i> ²	Evidenza insufficiente	
<p>¹ Ceppi con valori di MIC superiori al breakpoint S/I sono rari o non ancora riportati. I test di identificazione e sensibilità antifungina su questi isolati devono essere ripetuti e, se il risultato è confermato, l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento. Finchè non ci sarà evidenza circa la risposta clinica per gli isolati confermati con valori di MIC superiori ai breakpoint di resistenza attuali, devono essere segnalati resistenti.</p> <p>² I valori di breakpoint non specie correlati sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC delle singole specie. Sono usati soltanto per gli organismi che non hanno breakpoints specifici.</p>		

Esperienza clinica

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

Infezioni da *Aspergillus* - efficacia nei 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

RCP VORICONAZOLO SZ

ogni 12 ore per un minimo di 7 giorni. In seguito è stato possibile sostituire la terapia con la formulazione per via orale, al dosaggio 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 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 al basale) è stata osservata nel 53% dei pazienti trattati con voriconazolo rispetto al 31% dei pazienti trattati con il farmaco di confronto. La percentuale di sopravvivenza a 84 giorni per voriconazolo è stata significativamente superiore a quella del farmaco di confronto e un beneficio clinicamente e statisticamente significativo è stato osservato a favore di voriconazolo sia per il tempo al decesso sia per il tempo alla sospensione a causa di tossicità.

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

Questi studi hanno incluso l'aspergillosi cerebrale, sinusale, polmonare e disseminata nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo e di organo solido, con neoplasie ematologiche, cancro e AIDS.

Candidemia nei 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 (di età superiore a 12 anni) con candidemia documentata, 248 dei quali trattati con voriconazolo. 9 pazienti del gruppo voriconazolo e 5 del gruppo amfotericina B seguita da fluconazolo avevano anche un'infezione micologicamente documentata nei tessuti profondi. I pazienti con insufficienza renale sono stati esclusi da questo studio. La durata media del trattamento è stata di 15 giorni in entrambi i bracci di trattamento. Nell'analisi primaria il successo, 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 è stato riscontrato nel 41% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

In un'analisi secondaria, che ha adottato la valutazione del CRD all'ultimo *time point* valutabile (termine del trattamento o 2, 6 o 12 settimane dopo la

RCP VORICONAZOLO SZ

fine del trattamento), voriconazolo e il regime di trattamento con amfotericina B seguita da fluconazolo hanno avuto un tasso di successo rispettivamente pari al 65 e al 71%.

La tabella seguente contiene la valutazione da parte dello sperimentatore del successo clinico a ognuno dei *time point*.

Time point	Voriconazolo (N=248)	Amfotericina B → fluconazolo (N=122)
Termine del trattamento	178 (72%)	88 (72%)
2 settimane dopo il termine del trattamento	125 (50%)	62 (51%)
6 settimane dopo il termine del trattamento	104 (42%)	55 (45%)
12 settimane dopo il termine del trattamento	104 (42%)	51 (42%)

Infezioni gravi e refrattarie da *Candida*

Lo studio ha incluso 55 pazienti con gravi infezioni sistemiche refrattarie da *Candida* (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 completa e in 9 casi parziale). Nelle specie non *albicans* resistenti a fluconazolo è stato riscontrato un esito positivo in 3 casi su 3 di *C. krusei* (risposte complete) e in 6 casi su 8 di *C. glabrata* (5 risposte complete, una risposta parziale). I dati di efficacia clinica sono stati supportati da un numero limitato di dati di sensibilità.

Infezioni da *Scedosporium* e *Fusarium*

È 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 un'infezione disseminata.

RCP VORICONAZOLO SZ

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 era stata intollerante o refrattaria 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 medicinale 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 (IC) del 95%	Valore - p
Successo al Giorno 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Successo al Giorno 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Completati almeno 100 giorni di profilassi con il farmaco in studio	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Sopravvivenza al Giorno 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
IFI certa o probabile	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390

RCP VORICONAZOLO SZ

svilupata prima del Giorno 180					
IFI certa o probabile sviluppata prima del Giorno 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% 1,3%	(-2,8%, 1,3%)	0,4589
IFI certa o probabile sviluppata durante la somministrazione del farmaco in studio	0	3 (1,2%)	-1,2% 0,2%	(-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	Voriconazolo (N=98)	Itraconazolo (N=109)	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (IC) del 95%
Insorgenza IFI - Giorno 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Successo al Giorno 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)* **

* Endpoint primario dello studio

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

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

Regimi di condizionamento mieloloablativo

Endpoint dello studio	Voriconazolo (N=125)	Itraconazolo (N=143)	Differenza tra le proporzioni e intervallo di

RCP VORICONAZOLO SZ

			confidenza (IC) del 95%
Insorgenza IFI - Giorno 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Successo al Giorno 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)* **

* Endpoint primario dello studio

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

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

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

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

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

Durata del trattamento

Negli studi clinici, 705 pazienti hanno ricevuto la terapia con voriconazolo per oltre 12 settimane e 164 di questi hanno assunto il medicinale per oltre 6 mesi.

Popolazione pediatrica

Cinquantatré pazienti pediatriche di età compresa tra 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 aspergilloso invasiva possibile, comprovata o probabile, 14 dei quali, con aspergilloso invasiva comprovata o probabile, sono stati inclusi nelle analisi di efficacia MITT. Il secondo studio ha arruolato 22 pazienti con candidiasi invasiva, comprese candidemia e candidiasi dell'esofago, che richiedevano una terapia primaria o di salvataggio, 17 dei quali sono stati inclusi nelle analisi di efficacia MITT. Per i pazienti con aspergilloso invasiva 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 i pazienti di età compresa tra 2 e < 12 anni e 77,8% (7/9) per i pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni. Per i pazienti con candidemia, il tasso di risposta globale alla fine del trattamento

RCP VORICONAZOLO SZ

è stato 85,7% (6/7) e per i pazienti con candidiasi all'esofago il tasso di risposta globale alla fine dello studio è stato 70% (7/10). Il tasso di risposta complessiva (candidemia e candidiasi all'esofago combinate) è stato 88,9% (8/9) per i pazienti di età compresa tra 2 e <12 anni e 62,5% (5/8) per i pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni.

Studi clinici che hanno esaminato l'intervallo QTc

È stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, a dose singola controllato con placebo per valutare l'effetto sull'intervallo QTc nei volontari sani trattati con tre dosi orali di voriconazolo e ketoconazolo. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi dell'intervallo QTc aggiustati per il placebo dopo la 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 alcun gruppo ha riportato un incremento dell'intervallo QTc ≥ 60 msec rispetto al basale. Nessun soggetto ha sperimentato un intervallo superiore alla soglia potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico di 500 msec.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche generali

La farmacocinetica di voriconazolo è stata caratterizzata nei soggetti sani, nelle popolazioni speciali e nei pazienti. Durante la somministrazione orale di dosi da 200 mg o 300 mg due volte al giorno per 14 giorni nei pazienti a rischio di aspergillosi (principalmente pazienti con neoplasie maligne dei tessuti linfatici o emopoietici), le caratteristiche farmacocinetiche osservate di assorbimento rapido e consistente, accumulo e farmacocinetica non lineare sono state coerenti con quelle osservate nei volontari sani.

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

RCP VORICONAZOLO SZ

40/47

Assorbimento

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

Distribuzione

Il volume di distribuzione di voriconazolo allo stato stazionario 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-individuale della farmacocinetica di voriconazolo è elevata.

Gli studi *in vivo* indicano che il CYP2C19 è coinvolto in modo significativo 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 a voriconazolo (AUC_{τ}) 4 volte maggiore rispetto alle controparti omozigoti buoni metabolizzatori. I soggetti che sono buoni metabolizzatori eterozigoti presentano un'esposizione a voriconazolo in media 2 volte superiore alle controparti omozigoti che sono buoni metabolizzatori.

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

RCP VORICONAZOLO SZ

via endovenosa e l'83% nelle urine dopo somministrazione multipla per via orale. La maggior parte (>94%) della radioattività totale viene escretata nelle prime 96 ore dopo la somministrazione orale o endovenosa.

L'emivita terminale di voriconazolo dipende dalla dose ed è circa di 6 ore dopo la somministrazione di 200 mg (per 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 speciali di pazienti

Sesso

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

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 sono stati sovrapponibili. Pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose in base al sesso.

Anziani

In uno studio con dosi multiple per via orale, la C_{max} e la AUC_{τ} nei soggetti anziani sani di sesso maschile (età ≥ 65 anni) sono state rispettivamente del 61% e 86% più elevate rispetto a quanto riscontrato nei soggetti sani giovani (18-45 anni). Non sono state osservate differenze significative nella C_{max} e nella AUC_{τ} tra donne sane anziani (età ≥ 65 anni) e le 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 e anziani è simile e pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Le dosi raccomandate nei bambini e nei pazienti adolescenti si basano su un'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione ottenuti da 112 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e <12 anni e 26 pazienti adolescenti immunocompromessi di età compresa tra 12 e <17 anni. In 3 studi pediatrici di farmacocinetica sono state valutate dosi multiple di 3, 4, 6, 7 e 8 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa e dosi multiple di 4 mg/kg, 6 mg/kg e 200 mg due volte al giorno per via orale (utilizzando la polvere per sospensione orale). In uno studio di farmacocinetica condotto su

RCP VORICONAZOLO SZ

pazienti adolescenti sono state valutate dosi di carico per via endovenosa di 6 mg/kg due volte al giorno il giorno 1, seguite da una dose per via endovenosa di 4 mg/kg due volte al giorno e di 300 mg in compresse per via orale due volte al giorno. Nei pazienti pediatrici è stata osservata una maggiore variabilità inter-individuale rispetto agli adulti.

Un confronto dei dati di farmacocinetica nelle popolazioni di pazienti pediatrici e adulti ha indicato che l'esposizione totale prevista (AUC_T) nei bambini in seguito alla somministrazione di una dose di carico di 9 mg/kg per via endovenosa è stata paragonabile a quella riscontrata negli adulti in seguito alla somministrazione di una dose di carico di 6 mg/kg per via endovenosa. Le esposizioni totali previste nei bambini in seguito alla somministrazione di dosi di mantenimento di 4 e 8 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa sono state paragonabili a quelle riscontrate negli adulti in seguito alla somministrazione di dosi rispettivamente di 3 e 4 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa. L'esposizione totale prevista nei bambini in seguito alla somministrazione di una dose di mantenimento di 9 mg/kg (fino a un massimo di 350 mg) due volte al giorno per via orale è risultata paragonabile a quella riscontrata negli adulti in seguito alla somministrazione di 200 mg due volte al giorno per via orale. La somministrazione di una dose di 8 mg/kg per via endovenosa determina un'esposizione a 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 massa corporea. Tuttavia la biodisponibilità orale può essere limitata nei pazienti pediatrici che presentano malassorbimento e un peso corporeo molto basso in relazione all'età. In questo caso, si raccomanda la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa.

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

Compromissione renale

In uno studio con dose singola per via orale (200 mg) effettuato in soggetti con normale funzionalità renale e in soggetti con compromissione della funzionalità renale di grado moderato (clearance della creatinina 41-60 ml/min) o grave (clearance della creatinina <20 ml/min), la farmacocinetica di voriconazolo non è stata modificata in modo significativo dalla

RCP VORICONAZOLO SZ

compromissione renale. Il legame di voriconazolo alle proteine plasmatiche è simile nei soggetti con diversi gradi di compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

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

In uno studio a dosi multiple per via orale, la AUC_τ è risultata simile nei soggetti con cirrosi epatica moderata (Child-Pugh B) trattati con una dose di mantenimento di 100 mg due volte al giorno e nei 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 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 voriconazolo ha causato anche minime alterazioni 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 voriconazolo è teratogeno nei ratti ed embriotossico nei conigli a 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 voriconazolo ha prolungato la durata della gestazione e delle doglie, ha prodotto distocia con conseguente mortalità materna e 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 compromissione della fertilità nei 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 di mais pregelatinizzato

Croscarmellosa sodica

RCP VORICONAZOLO SZ

Povidone
Magnesio stearato
Rivestimento della compressa
HPMC2910/Ipromellosa (E464)
Lattosio monoidrato
Titanio diossido (E171)
Triacetina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/Al

Dimensione delle confezioni (blister): 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500 o 1000 compresse rivestite con film

Flacone in HDPE con tappo a vite a prova di bambino

Dimensione delle confezioni (flacone): 30, 50, 56 o 100 compresse rivestite con film

È 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

Sandoz SpA
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RCP VORICONAZOLO SZ

042789014 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 2 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789026 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789038 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789040 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 20 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789053 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789065 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789077 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789089 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789091 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 60 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789103 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789115 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789127 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 500 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789139 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 1000 COMPRESSE
IN BLISTER PVC/PVDC/AL
042789141 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN
FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO
042789154 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN
FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO
042789166 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN
FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO
042789178 - " 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN
FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO
042789180 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 2 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789192 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789204 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789216 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 20 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789228 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
042789230 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL

RCP VORICONAZOLO SZ

042789242 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
042789255 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
042789267 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
042789279 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
042789281 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

042789293 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 500 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
042789305 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 1000 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
042789317 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO
042789329 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO
042789331 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO
042789343 - " 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2014

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RCP VORICONAZOLO SZ

47/47