

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Sandoz Gmbh 200 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 200 mg di voriconazolo.

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

Eccipiente con effetti noti : ogni flaconcino contiene 228,16 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere bianca liofilizzata .

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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:

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

Voriconazolo Sandoz Gmbh deve essere somministrato in prevalenza ai pazienti con infezioni a carattere progressivo che possono mettere in pericolo la vita del paziente stesso.

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 durante la terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.4).

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

NL-H-2835-01-DC

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

Adulti

La terapia deve essere iniziata con la dose di carico specificata di Voriconazolo Sandoz GmbH per via endovenosa oppure orale, in modo da poter 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 per via endovenosa a quella orale quando clinicamente appropriato.

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

	Endoven a	Orale	
		Pazienti di peso pari a 40 kg e oltre	Pazienti di peso inferiore ai 40 kg*
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

*Si riferisce a pazienti di età pari o superiore a 15 anni.

Aggiustamento della dose

Se i pazienti non riescono a tollerare il trattamento con 4 mg/kg due volte al giorno, ridurre la dose endovenosa a 3 mg/kg due volte al giorno.

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

Efavirenz può essere somministrato insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 400 mg ogni 12 ore e se la dose di efavirenz viene ridotta del 50%, ovvero a 300 mg una volta al giorno. Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, la dose iniziale di efavirenz deve essere ripristinata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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

Voriconazolo deve essere dosato ai bambini come per i giovani adolescenti, che possono metabolizzare voriconazolo in modo più simile ai bambini rispetto 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 (fino a una dose massima di 350 mg due volte al giorno)

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

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

Per tutti gli altri adolescenti (di età compresa tra i 12 ed i 14 anni e con peso corporeo ≥ 50 kg, dai 15 ai 17 anni di età, indipendentemente dal peso) il dosaggio di voriconazolo deve essere pari a quello degli adulti.

Aggiustamento della dose

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

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile, e deve basarsi sulla risposta clinica e micologica del paziente (vedere paragrafo 4.4).

La durata del trattamento con la formulazione endovenosa non deve superare i 6 mesi (vedere paragrafo 5.3). Per voriconazolo in generale, un trattamento a lungo termine superiore a 6 mesi richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Anziani

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

Compromissione renale

Nei pazienti con disfunzione renale da moderata a grave (clearance della creatinina <50 ml/min) si verifica un accumulo dell'eccipiente per la solubilità endovenosa (SBECD). A questi pazienti deve essere somministrato voriconazolo per via orale, a meno che una valutazione del rapporto rischio/beneficio per il paziente non giustifichi l'uso di voriconazolo per via endovenosa. I livelli di creatinina sierica devono essere attentamente monitorati in questi pazienti e, qualora si verifici un aumento di questi livelli, è necessario prendere in considerazione la possibilità di passare al trattamento per via orale (vedere paragrafo 5.2).

Voriconazolo viene eliminato attraverso emodialisi con una clearance di 121 ml/min. Una seduta di emodialisi di quattro ore non rimuove una quantità di voriconazolo sufficiente a giustificare un aggiustamento della dose.

L'eccipiente per la solubilità endovenosa (SBECD) viene eliminato attraverso emodialisi con una clearance di 55 ml/min.

Compromissione epatica

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

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

Sono disponibili dati limitati in relazione alla sicurezza di Voriconazolo Sandoz GmbH nei pazienti con valori di funzionalità epatica anomali (aspartato transaminasi [AST], alanina transaminasi [ALT], fosfatasi alcalina [AP] o bilirubina totale > 5 volte il limite superiore della norma).

Voriconazolo Sandoz GmbH è stato associato ad incrementi degli indici di funzionalità epatica e a segni clinici di danno epatico, come ittero, e pertanto nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica deve essere usato solo se i benefici superano i potenziali rischi. I pazienti con grave compromissione epatica devono essere attentamente monitorati per tossicità da farmaco (vedere anche paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Voriconazolo Sandoz GmbH richiede la ricostituzione e la diluizione (vedere paragrafo 6.6) prima della somministrazione sotto forma di infusione endovenosa. Il medicinale non deve essere usato per iniezioni in bolo.

4.3 Controindicazioni

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

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

Somministrazione concomitante con rifampicina, carbamazepina e fenobarbital, poiché è probabile che questi medicinali riducano in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con dosi standard di efavirenz, 400 mg ed oltre, una volta al giorno, sono controindicati, perché efavirenz a queste dosi riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani. 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), perché ritonavir a queste dosi 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 alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina), che sono substrati del CYP3A4, in quanto l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare ergotismo (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con sirolimus, perchè è probabile che voriconazolo causi un incremento 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 GmbH ai pazienti con ipersensibilità ad altri composti azolici (vedere anche paragrafo 4.8).

Durata del trattamento

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

Apparato cardiovascolare

Voriconazolo è stato associato a prolungamento dell'intervallo QT. Sono stati segnalati rari casi di torsione di punta nei pazienti in trattamento con voriconazolo che presentavano fattori di rischio, quali anamnesi di chemioterapia cardiотossica, cardiomiopatia, ipopotassiemia e assunzione concomitante di farmaci che possono avere contribuito a tale effetto. Voriconazolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti con patologie potenzialmente pro-aritmiche, quali:

- Prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QT
- Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca
- Bradicardia sinusale
- Aritmia sintomatica esistente
- Assunzione concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT.

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 QT con somministrazione di dosi singole fino a 4 volte superiori la normale dose giornaliera. Nessun paziente ha sperimentato un intervallo superiore alla soglia di 500 msec potenzialmente rilevante dal punto di vista clinico (vedere paragrafo 5.1).

Reazioni correlate all'infusione

Sono state osservate reazioni correlate all'infusione, in prevalenza vampate di calore e nausea durante la somministrazione della formulazione endovenosa di voriconazolo. A seconda della gravità dei sintomi, si può dover prendere in considerazione l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

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 rilevati 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 dimostrati reversibili con la sospensione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità epatica

I pazienti che ricevono Voriconazolo Sandoz GmbH devono essere monitorati attentamente per la tossicità epatica. La gestione clinica del paziente deve includere una valutazione di laboratorio della funzionalità epatica (in particolare AST e ALT) all'inizio del trattamento con Voriconazolo Sandoz GmbH e almeno una volta alla settimana per il primo mese di trattamento. Il trattamento deve essere il più breve possibile; tuttavia, se in base alla valutazione rischio/beneficio il trattamento viene continuato (vedere paragrafo 4.2), la frequenza del monitoraggio può essere ridotta a cadenza mensile, in assenza di variazioni dei valori della funzionalità epatica.

Se i valori dei test della funzionalità epatica aumentano notevolmente, Voriconazolo Sandoz GmbH deve essere sospeso, a meno che, a giudizio del medico, il rapporto rischio/beneficio del trattamento per il paziente giustifichi l'uso prolungato.

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

Reazioni avverse a carico della vista

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

Reazioni avverse renali

La presenza di insufficienza renale acuta è stata osservata in pazienti in gravi condizioni in trattamento con Voriconazolo Sandoz GmbH. È probabile che i pazienti in trattamento con voriconazolo vengano trattati contemporaneamente con medicinali nefrotossici e che pertanto presentino condizioni concomitanti che possono 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 anomalie della funzionalità renale. Il monitoraggio deve includere la valutazione dei parametri di laboratorio, in particolare della creatinina sierica.

Monitoraggio della funzione pancreaticata

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 GmbH. In questa situazione clinica può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'amilasi o della lipasi sierica.

Reazioni cutanee esfoliative

Reazioni **Avverse** cutanee **Cutanee Gravi (SCAR), tra cui** la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), **la necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione 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 (rush) deve essere strettamente monitorato e, se le lesioni progrediscono, la somministrazione di voriconazolo deve essere interrotta.

Inoltre Voriconazolo Sandoz GmbH è stato associato a reazioni cutanee di foto-tossicità e pseudo-porfiria. Si raccomanda a tutti i pazienti, compresi i bambini, in trattamento con Voriconazolo

Sandoz GmbH di evitare esposizioni intense o prolungate alla luce solare diretta e di adottare precauzioni idonee, come abbigliamento protettivo e creme solari con fattore di protezione (SPF) elevato.

Terapia a lungo termine

Sono stati riportati i seguenti eventi avversi gravi, in relazione alla terapia a lungo termine con Voriconazolo Sandoz GmbH pertanto i medici devono considerare la necessità di limitare l'esposizione a Voriconazolo Sandoz GmbH (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Carcinoma a cellule squamose della pelle è stato segnalato nei pazienti, alcuni dei quali avevano riportato in precedenza 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 GmbH. La valutazione dermatologica deve essere eseguita su una base sistematica e periodica, ogni volta che il trattamento con Voriconazolo Sandoz GmbH viene continuato nonostante l'insorgenza di lesioni correlate a fototossicità, per consentire la diagnosi precoce e la gestione delle lesioni precancerose. Voriconazolo Sandoz GmbH deve essere interrotto, se si identificano lesioni cutanee precancerose o carcinoma a cellule squamose.

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

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 due anni. La funzionalità epatica deve essere monitorata sia nei bambini sia negli adulti. La biodisponibilità orale può essere limitata nei pazienti pediatrici tra 2 e <12 anni di età con malassorbimento e un peso corporeo molto scarso per la loro età. In questo caso si raccomanda la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa.

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 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 quella di efavirenz ridotta a 300 mg ogni 24 ore (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Rifabutina (induttore 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 superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata, poiché si prevede che voriconazolo aumenti in modo significativo 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 il metadone viene somministrato insieme a voriconazolo si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e tossicità correlata a metadone, incluso il 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 es: 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 quattro 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' $AUC_{0-\infty}$ 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 oxicodone e di altri oppiacei a lunga durata d'azione metabolizzati dal CYP3A4 (per es: idrocodone), deve essere presa in considerazione quando questi medicinali 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. L'entità di una 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 di seguito a fluconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Contenuto di sodio

Ogni flacone di Voriconazolo Sandoz GmbH contiene 228,16 mg di sodio: da tenere in considerazione da parte dei pazienti che seguono una dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4 e inibisce la loro attività. Gli inibitori o gli induttori di questi isoenzimi possono rispettivamente aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e d'esiste la

possibilità che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del CYP450.

A meno che non sia altrimenti specificato, gli studi di interazione farmacologica 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, pimozide - vedere di seguito e il paragrafo 4.3).

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra voriconazolo e altri medicinali sono elencate nella tabella riportata di seguito ("una volta al giorno" è indicato come "QD", "due volte al giorno" come "BID", "tre volte al giorno" come "TID" e "non determinato" come "ND"). La direzione della freccia per ogni parametro di farmacocinetica si basa sull'intervallo di confidenza al 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 dosaggio, dal tempo zero al tempo con misurazione rilevabile e dal tempo zero a infinito.

Nella tabella le interazioni vengono 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.

Medicinale <i>[Meccanismo di interazione]</i>	Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Astemizolo, cisapride, pimozide, chinidinae, terfenadina <i>[substrati del CYP3A4]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Carbamazepina e barbiturici a lunga durata d'azione (per es: fenobarbital, metilfenobarbital) <i>[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)

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
<p>Efavirenz (un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa) [induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]</p> <p>Efavirenz 400mg QD, co-somministrato con voriconazolo 200mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, co-somministrato con voriconazolo 400 mg BID**</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Voriconazolo C_{max} ↓ 61% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>Rispetto a efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔, Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>Rispetto a voriconazolo 200 mg BID,</p> <p>Voriconazolo C_{max} ↑ 23% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>L'uso di dosi standard di voriconazolo e dosi standard di efavirenz (400 mg QD o superiori) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>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 deve essere ripristinata (vedere paragrafo 4.2).</p>
Alcaloidi della segale cornuta (per es: ergotamina e diidroergotamina)	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli	Controindicata (vedere

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
<i>[substrati del CYP3A4]</i>	alcaloidi della segale cornuta e può causare ergotismo.	paragrafo 4.3)
<p>Rifabutina <i>[potente induttore del CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (co-somministrati con voriconazolo 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (co-somministrati con voriconazolo 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazolo C_{max} ↓ 69% VoriconazoloAUC_τ ↓ 78%</p> <p>Rispetto a Voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↓ 4% VoriconazoloAUC_τ ↓ 32%</p> <p>Rifabutina C_{max} ↑ 195% RifabutinaAUC_τ ↑ 331% Rispetto a Voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 104% VoriconazoloAUC_τ ↑ 87%</p>	<p>L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici 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 il paragrafo 4.2). 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 es: uveite).</p>
<p>Rifampicina (600 mg QD) <i>[potente induttore del CYP450]</i></p>	<p>Voriconazolo C_{max} ↓ 93% VoriconazoloAUC_τ ↓ 96%</p>	<p>Controindicata (vedere paragrafo 4.3)</p>
<p>Ritonavir (inibitore della proteasi) <i>[potente induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]</i></p> <p>Dose elevata (400 mg BID)</p>	<p>Ritonavir C_{max} e AUC_τ ↔ Voriconazolo C_{max} ↓ 66% VoriconazoloAUC_τ ↓ 82%</p>	<p>La somministrazione concomitante di voriconazolo e di elevate dosi di ritonavir (400 mg e oltre BID) è controindicata (vedere il paragrafo 4.3).</p> <p>La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg BID) deve essere evitata, a meno che la valutazione del</p>

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Dose bassa (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Voriconazolo C_{max} ↓ 24% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 39%	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 (somministrato in concomitanza con una dose singola di voriconazolo 400 mg)	In uno studio clinico indipendente pubblicato, Voriconazolo $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Everolimus [substrato del CYP3A4, substrato della P-gp]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, 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} NDFluconazolo AUC_{τ} ND	Non è stata determinata la riduzione della dose e/o la frequenza di somministrazione di voriconazolo e di fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate a voriconazolo se somministrato in sequenza dopo fluconazolo.

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
<p>Fenitoina [substrato del CYP2C9 e potente induttore del CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazolo C_{max} ↓ 49% VoriconazoloAUC_τ ↓ 69%</p> <p>Fenitoina C_{max} ↑ 67% FenitoinaAUC_τ ↑ 81%</p> <p>Rispetto a Voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 34% VoriconazoloAUC_τ ↑ 39%</p>	<p>L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno, che i benefici superino i rischi. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina.</p> <p>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 in pazienti di peso inferiore ai 40 kg)(vedere paragrafo 4.2).</p>
<p>Anticoagulanti</p> <p>Warfarin (30 mg in dose singola, somministrata in concomitanza con 300 mg BID di voriconazolo) [substrato del CYP2C9].</p> <p>Altri anticoagulanti cumarinici orali (per esempio fenprocumone, acenocumarolo) [substrati del CYP2C9, CYP3A4]</p>	<p>L'incremento massimo del tempo di protrombina è stato circa il doppio.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Benzodiazepine (per es: midazolam, triazolam, alprazolam) [substrati del CYP3A4]</p>	<p>Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è probabile che voriconazolo possa aumentare le concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 e causare un effetto sedativo prolungato.</p>	<p>Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di benzodiazepine.</p>

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
<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. <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> <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. <u>Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle</u></p>

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
<p>Oppiacei a lunga durata d'azione [substrati del CYP3A4]</p> <p>Oxicodone (10 mg in dose singola)</p>	<p>In uno studio indipendente pubblicato, Oxicodone C_{max} ↑ 1,7 volte Oxicodone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6volte</p>	<p>necessità.</p> <p>Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose di oxicodone e di altri oppiacei a lunga durata d'azione metabolizzati dal CYP3A4 (per es: idrocodone). Può essere necessario un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei.</p>
<p>Metadone (32-100 mg QD) [substrato del CYP3A4]</p>	<p>R-metadone (attivo) C_{max} ↑ 31% R-metadone (attivo) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadone C_{max} ↑ 65% S-metadone AUC_{τ} ↑ 103%</p>	<p>Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlati a metadone, incluso il prolungamento del QT. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone.</p>
<p>Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) [substrati del CYP2C9]</p> <p>Ibuprofene (400 mg in dose singola)</p> <p>Diclofenac (50 mg in dose singola)</p>	<p>S-Ibuprofene C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofene $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%</p> <p>Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%</p>	<p>Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate ai FANS. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei FANS.</p>
<p>Omeprazolo (40 mg QD)* [inibitore del CYP2C19, substrato del CYP2C19 e del CYP3A4]</p>	<p>Omeprazolo C_{max} ↑ 116% Omeprazolo AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazolo C_{max} ↑ 15% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 41%</p> <p>Altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, possono essere inibiti da voriconazolo, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.</p>	<p>Non si raccomanda un aggiustamento della dose di voriconazolo.</p> <p>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.</p>
<p>Contraccettivi orali* [substrato]</p>	<p>Etinilestradiolo C_{max} ↑ 36% Etinilestradiolo AUC_{τ} ↑ 61%</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni</p>

Medicinale <i>[Meccanismo di interazione]</i>	Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
del CYP3A4, inibitori del CYP2C19 Noretisterone/etinilestradiolo (1 mg/0,035 mg QD)	Noretisterone C _{max} ↑ 15% NoretisteroneAUC _τ ↑ 53% Voriconazolo C _{max} ↑ 14% VoriconazoloAUC _τ ↑ 46%	avverse correlate all'uso dei contraccettivi orali in aggiunta a quelle correlate a voriconazolo.
Oppiacei a breve durata d'azione <i>[substrati del CYP3A4]</i> Alfentanil (20 µg/kg in dose singola, in concomitanza con naloxone) Fentanil (5 µg/kg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6 volte In uno studio indipendente pubblicato, Fentanil AUC _{0-∞} ↑ 1,34 volte	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.
Statine (per es: lovastatina) <i>[substrati del CYP3A4]</i>	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 rabdomiolisi.	Si deve considerare una riduzione della dose delle statine.
Sulfaniluree (per es: tolbutamide, glipizide, gliburide) <i>[substrati del CYP2C9]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sulfaniluree e possa causare ipoglicemia.	Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia. Si deve considerare una riduzione della dose delle sulfaniluree.
Alcaloidi della Vinca (per es: vincristina e vinblastina) <i>[substrati del CYP3A4]</i>	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)* <i>[substrati e inibitori del CYP3A4]</i>	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> mostrano che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV; inoltre il metabolismo di voriconazolo può egualmente essere inibito dagli inibitori delle proteasi dell'HIV.	Può essere necessario un attento monitoraggio per eventuali segni di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia e un aggiustamento della dose.

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla co- somministrazione
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (per es: delavirdina, nevirapina)* [substrati, inibitori del CYP3A4 o induttori del CYP450]	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> dimostrano che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli NNRTI e che voriconazolo può inibire il metabolismo degli NNRTI. I risultati degli effetti di efavirenz su voriconazolo suggeriscono che il metabolismo di voriconazolo può essere indotto da un NNRTI.	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali segni di 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 azitromicina e su eritromicina non è noto.	Nessun aggiustamento della dose
Acido micofenolico (1 g in dose singola) [substrato della UDP-glucoronil transferasi]	Acidomicofenolico C_{max} ↔ Acido micofenolico AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose
Prednisolone (60 mg in dose singola) [substrato del CYP3A4]	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nessun aggiustamento della dose
Ranitidina (150 mg BID) [aumenta il pH gastrico]	Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili informazioni adeguate sull'uso di Voriconazolo Sandoz GmbH nelle donne 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 GmbH non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che i benefici per la madre non superino chiaramente i potenziali rischi per il feto.

Donne in età fertile

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

Allattamento

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

Voriconazolo Sandoz GmbH esercita un'influenza moderata sulla 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 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 si basa su un database integrato di sicurezza relativo a oltre 2.000 soggetti (1.655 pazienti arruolati in studi terapeutici). 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. Cinquecentosessantuno (561) pazienti sono stati sottoposti al trattamento con voriconazolo per oltre 12 settimane, e 136 di questi sono stati trattati con voriconazolo per oltre 6 mesi.

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono state disturbi della vista, ipertensione, eruzione cutanea, vomito, nausea, diarrea, cefalea, edema periferico 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.

Elencotabulato delle reazioni avverse

Poiché la maggior parte degli studi sono stati effettuati in aperto, la tabella sottostante elenca tutte le reazioni avverse di causalità, suddivise per classe sistemico-organica e frequenza.

Le categorie di frequenza sono indicate come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Molto rara ($< 1/10.000$); 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:

Classe sistemica-organica	Reazioni avverse da farmaco
Infezioni e infestazioni	
Comune	Gastroenterite, malattia simil-influenzale
Rara	Colite pseudo membranosa
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Pancitopenia, mielosoppressione, leucopenia, trombocitopenia, anemia, porpora
Non comune	Coagulazione intravasale disseminata, agranulocitosi, linfadenopatia, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Sinusite
Non comune	Reazione anafilattoide, ipersensibilità
Patologie endocrine	
Non comune	Insufficienza surrenalica
Rara	Ipertiroidismo, ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipoglicemia, ipokaliemia
Non comune	Iponatremia*
Disturbi psichiatrici	
Comune	Depressione, allucinazioni, ansia
Rara	Insomnia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Capogiri, stato confusionale, tremore, agitazione, parestesia
Non comune	Edema cerebrale, atassia, diplopia, vertigini, ipoestesia
Rara	Convulsioni, encefalopatia, sindrome di Guillain-Barre, sintomi extrapiramidali, sonnolenza durante l'infusione, neuropatia periferica

Patologie dell'occhio

Molto comune	Disturbi della vista (inclusi offuscamento della vista [vedere paragrafo 4.4], cromatopsia e fotofobia)
Non comune	Papilledema (vedere paragrafo 4.4), disturbo del nervo ottico (inclusa neurite ottica, vedere paragrafo 4.4), nistagmo, sclerite, blefarite
Rara	Atrofia ottica, emorragia della retina, crisi oculogiriche, opacità della cornea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Rara	Ipoacusia, tinnito
Patologie cardiache	
Molto comune	Edema periferico
Non comune	Fibrillazione ventricolare, aritmia ventricolare, sincope, aritmia sopraventricolare, tachicardia sopraventricolare, tachicardia, bradicardia
Rara	Torsioni di punta, tachicardia ventricolare, blocco atrioventricolare totale, blocco di branca, ritmo nodale
Patologie vascolari	
Comune	Tromboflebite, ipotensione, flebite
Rara	Linfangite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare, distress respiratorio, dolore toracico
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea,
Non comune	Pancreatite, peritonite, duodenite, gengivite, glossite, edema della lingua, dispepsia, stipsi
Rara	Disgeusia
Patologie epatobiliari	
Comune	Ittero, ittero colestatico
Non comune	Insufficienza epatica, epatite, epatomegalia, colecistite, colelitiasi
Rara	Coma epatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Eruzione cutanea

Comune	Dermatite esfoliativa, edema del viso, reazione fototossica, rash maculopapulare, rash maculare, rash papulare, cheilite, prurito, alopecia, eritema
Non comune	Sindrome di Stevens-Johnson, edema angioneurotico, dermatite allergica, orticaria, ipersensibilità da farmaco, psoriasi
Rara	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, lupus eritematoso discoide,
Non nota	Carcinoma a cellule squamose

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Dolore alla schiena
Non comune	Artrite
Rara	Ipertonia
Non nota	Periostite
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale acuta, ematuria
Non comune	Proteinuria, nefrite
Rara	Necrosi tubulare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia
Comune	Reazione/infiammazione nel sito di iniezione, brividi, astenia
Esami diagnostici	
Comune	Aumento degli indici di funzionalità epatica (inclusi AST, ALT, fosfatasi alcalina, GGT, LDH, bilirubina), aumento della creatininemia
Non comune	Allungamento dell'intervallo QT corretto all'elettrocardiogramma, aumento dell'azotemia, ipercolesterolemia.

*Eventi indesiderati individuati durante l'uso post-approvazione

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Disturbi della vista

Negli studi clinici, i disturbi della vista correlati al trattamento con voriconazolo sono stati molto comuni. In questi studi clinici, con un trattamento sia a breve termine sia a lungo termine, circa il 30% dei soggetti ha sperimentato alterazione/aumento della percezione visiva, offuscamento della vista, alterata percezione dei colori o fotofobia. Questi disturbi della vista sono stati transitori e completamente reversibili e 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. I disturbi della vista sono stati generalmente lievi, solo raramente hanno richiesto la sospensione del trattamento e non sono stati associati a sequele a lungo termine. I disturbi della vista possono essere associati a un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

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

Reazioni dermatologiche

Le reazioni dermatologiche si sono verificate comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma questi pazienti presentavano gravi malattie di base e ricevevano contemporaneamente altri medicinali. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea è stata di intensità da lieve a moderata. Durante il trattamento con Voriconazolo Sandoz GmbH i pazienti hanno sviluppato **Reazioni Avverse Cutanee Gravi (SCAR)**, tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SJS) (non comune), necrolisi epidermica tossica (TEN) (rara), **reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (rara)** ed eritema multiforme (raro) durante il trattamento con voriconazolo (**vedere paragrafo 4.4**).

Se sviluppano eruzione cutanea, i pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento con Voriconazolo Sandoz GmbH deve essere sospeso se le lesioni peggiorano. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità, in particolare nel corso di trattamenti a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con Voriconazolo Sandoz GmbH per lunghi periodi di tempo ci sono state segnalazioni di carcinoma a cellule squamose della pelle; il meccanismo non è stato stabilito (vedere paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica

Nel programma clinico con voriconazolo l'incidenza complessiva di significative alterazioni delle transaminasi è stata del 13,4% (200/1493) nei soggetti trattati con voriconazolo. 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 della terapia. Il trattamento con voriconazolo è stato raramente associato a casi gravi di epatotossicità nei pazienti con altre gravi condizioni di base. Tra questi ci sono stati alcuni casi di ittero e rari casi di epatite e insufficienza epatica che hanno portato al decesso (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni correlate all'infusione

Durante l'infusione della formulazione endovenosa di voriconazolo in soggetti sani si sono verificate reazioni di tipo anafilattoide, incluse vampate di calore, febbre, sudorazione, tachicardia, senso di costrizione toracica, dispnea, svenimento, nausea, prurito e rash. I sintomi sono apparsi subito dopo l'inizio dell'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di voriconazolo è stata studiata in 285 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e <12 anni trattati con voriconazolo in studi di farmacocinetica (127 pazienti pediatrici) e in programmi per uso compassionevole (158 pazienti pediatrici). Il profilo delle reazioni avverse in questi 285 pazienti pediatrici è risultato simile a quello osservato negli adulti. I dati post-marketing suggeriscono che nella popolazione pediatrica le reazioni cutanee (in particolare eritema) possono verificarsi con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione adulta. Nei 22 pazienti di età

inferiore ai 2 anni trattati con voriconazolo in un programma per uso compassionevole, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (per le quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni di fotosensibilità (1), 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 reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici si sono verificati 3 casi di sovradosaggio accidentale. Tutti si sono verificati in pazienti pediatrici che avevano ricevuto il farmaco per via endovenosa a una dose cinque volte superiore alla massima dose raccomandata. È stata segnalata una singola reazione avversa di fotofobia della durata di 10 minuti.

Non si conosce l'antidoto per voriconazolo.

Voriconazolo viene emodializzato con una clearance di 121 ml/min. L'eccezione per la solubilità endovenosa (SBECD) viene emodializzato con una clearance di 55 ml/min. In caso di sovradosaggio, l'emodialisi può essere di aiuto per eliminare voriconazolo e SBECD dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Voriconazolo è un 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 conseguente 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.

Correlazione farmacocinetica/farmacodinamica

In 10 studi terapeutici, 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 la concentrazione plasmatica media, massima o minima e l'efficacia di voriconazolo negli studi terapeutici.

Le analisi di farmacocinetica/farmacodinamica dei dati ottenuti dagli studi clinici hanno identificato associazioni positive tra le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e le alterazioni dei test di funzionalità epatica e i disturbi della vista.

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 quelli come *Scedosporium* o *Fusarium*, che hanno una sensibilità limitata agli antimicotici attualmente disponibili.

L'efficacia clinica (con risposta parziale o completa, vedere di seguito paragrafo *Esperienza Clinica*) 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*, *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, vedere di seguito paragrafo "Esperienza clinica") includono casi isolati di *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., compresi *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp., incluse le infezioni da *T. beigelii*.

L'attività *in vitro* nei confronti degli isolati clinici è stata osservata per *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *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.

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

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

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

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

⁴ EUCAST non ha determinato breakpoint non correlati ad altre specie- per voriconazolo.

Esperienza clinica

Il successo viene definito come risposta parziale o completa.

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 ogni 12 ore per un minimo di sette 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. Nove soggetti del gruppo voriconazolo e cinque 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 (EOT) o 2, 6 o 12 settimane dopo la 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*.

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

Infezioni gravi da *Candida* refrattarie

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 la risposta è stata completa e in 9 casi è stata 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* (in 5 casi le risposte sono state complete, una risposta è stata parziale). I dati di efficacia clinica sono stati supportati da un numero limitato di dati di sensibilità.

Infezioni da *Scedosporium* e *Fusarium*

Voriconazolo ha dimostrato di essere efficace contro i rari patogeni fungini seguenti:

Scedosporium spp.: una risposta positiva alla terapia con voriconazolo è stata riscontrata in 16 (6 risposte sono state complete e 10 sono state 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 sono state complete e 4 sono state parziali) sono stati trattati con successo con voriconazolo. Di questi 7 pazienti, 3 presentavano un'infezione oculare, 1 sinusale e 3 un'infezione disseminata. Altri quattro pazienti con fusariosi avevano un'infezione causata da diversi microrganismi; in due 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.

Durata del trattamento

Negli studi clinici, 561 pazienti hanno ricevuto la terapia con voriconazolo per oltre 12 settimane e 136 di questi hanno assunto il farmaco per oltre 6 mesi.

Popolazione pediatrica

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

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

Studi clinici che hanno esaminato l'intervallo QT

È stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, a dose singola controllato con placebo per valutare l'effetto sull'intervallo QT 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 non è 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.

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.

Metabolismo

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 radiomarcati in circolo nel plasma. Questo metabolita possiede un'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 via endovenosa e l'83% nelle urine dopo somministrazione multipla per via orale. La maggior parte (>94%) della radioattività totale viene escreta nelle prime 96 ore dopo 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 erano sovrapponibili. Pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose in base al sesso di appartenenza.

Anziani

In uno studio con dosi multiple per via orale, la C_{max} e la AUC_{τ} nei soggetti sani anziani (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 le donne sane anziane (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 nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti pediatrici

Le dosi raccomandate nei bambini e nei pazienti adolescenti si basano su un'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione accorpata da 112 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e <12 anni e 26 pazienti adolescenti immunocompromessi di età compresa tra 12 e <17 anni. In 3 studi pediatrici di farmacocinetica sono state valutate dosi multiple di 3, 4, 6, 7 e 8 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa e dosi multiple di 4 mg/kg, 6 mg/kg e 200 mg due volte al giorno per via orale (utilizzando la polvere per sospensione orale). In uno studio di farmacocinetica condotto su pazienti adolescenti sono state valutate dosi di carico per via endovenosa di 6 mg/kg due volte al giorno 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_{τ}) 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 voriconazolo in modo più simile ai bambini che agli adolescenti/adulti. Sulla base dell'analisi 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

Nei pazienti con disfunzione renale da moderata a grave (livelli sierici di creatinina $>2,5$ mg/dl) si verifica un accumulo dell'eccipiente per la solubilità endovenosa (SBECD). Vedere le raccomandazioni sulla posologia e sul monitoraggio riportate ai paragrafi 4.2 e 4.4.

Compromissione epatica

Dopo una singola dose orale (200 mg), l' 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, l' 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 le raccomandazioni sulla posologia e sul monitoraggio riportate ai 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.

I dati preclinici sull'eccipiente per la solubilità endovenosa (SBECD) hanno indicato che gli effetti principali sono stati vacuolizzazione dell'epitelio delle vie urinarie e attivazione dei macrofagi nel fegato e nei polmoni nel corso degli studi di tossicità a dosi ripetute. Poiché il risultato del GPMT (*guineapigmaximization test* - test di massimizzazione della cavia) è stato positivo, i medici devono essere consapevoli del potenziale di ipersensibilità della formulazione endovenosa. Gli studi convenzionali sulla genotossicità e sulla riproduzione condotti con l'eccipiente per la solubilità endovenosa (SBECD) non rivelano rischi particolari per l'uomo. Con lo SBECD non sono stati condotti studi di carcinogenesi. Un'impurità presente nel SBECD si è rivelata essere un agente mutageno alchilante con evidenza di cancerogenicità nei roditori. Questa impurità deve essere considerata una sostanza dotata di potenziale cancerogeno nell'uomo. Alla luce di questi dati, la durata del trattamento con la formulazione endovenosa non deve superare i 6 mesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sulfobutiletere beta ciclodestrina sodica (SBECD).

6.2 Incompatibilità

Voriconazolo Sandoz GmbH non deve essere somministrato nella stessa linea di infusione o cannula insieme ad altri prodotti endovenosi. Non appena l'infusione di Voriconazolo Sandoz GmbH è stata completa, la linea può essere utilizzata per la somministrazione di altri prodotti endovenosi.

Emoderivati e infusione a breve termine di soluzioni concentrate di elettroliti: eventuali alterazioni elettrolitiche, come ipopotassiemia, ipomagnesemia e ipocalcemia, devono essere corrette prima di iniziare la terapia con voriconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Voriconazolo Sandoz GmbH non deve essere somministrato contemporaneamente a qualsiasi prodotto ematico o a qualsiasi infusione a breve termine di soluzioni concentrate di elettroliti, anche se le due infusioni vengono praticate con linee separate.

Nutrizione parenterale totale: non è necessario interrompere la nutrizione parenterale totale (NPT), quando viene prescritto Voriconazolo Sandoz GmbH ma questa deve essere infusa attraverso una linea separata. Se viene infusa attraverso un catetere multi-lumen, la NPT deve essere somministrata mediante una porta diversa da quella utilizzata per Voriconazolo Sandoz GmbH. Voriconazolo Sandoz GmbH non deve essere diluito con l'infusione di Bicarbonato di Sodio al 4,2 %. La compatibilità con altre concentrazioni non è nota.

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la ricostituzione della soluzione:

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a 2°C-8°C.

Dopo la diluizione della soluzione per infusione:

La stabilità chimica e fisica della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata per 3 ore a 20°C-30°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta ricostituito il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore a 2°C-8°C (in frigorifero), a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione e la *diluizione della soluzione*, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 flaconcinoda 25 ml di vetro incolore, di tipo I, chiuso con tappoliofilizzantedi gomma e sigillato con chiusuraflip-off in alluminio con dischetto di plastica.

5 flaconcini da 25 ml di vetro incolore, di tipo I, chiusi con tappo liofilizzanti di gomma e sigillati con chiusura flip-off in alluminio con dischetto di plastica.

10 flaconcini da 25 ml di vetro incolore, di tipo I, chiusi con tappo liofilizzanti di gomma e sigillati con chiusura flip-off in alluminio con dischetto di plastica.

Confezioni:

1, 5 e 10 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

La polvere viene ricostituita con 19 ml di acqua per preparazioni iniettabili o con 19 ml di Cloruro di Sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%), per ottenere un volume estraibile di 20 ml di concentrato trasparente, contenente 10 mg/ml di voriconazolo. Si raccomanda di usare una siringa standard (non automatica) da 20 ml per garantire l'erogazione della quantità esatta (19,0 ml) di acqua per preparazioni iniettabili o di Cloruro di Sodio per infusione (9 mg/ml [0,9%]). Se il vuoto non risucchia il diluente nel flaconcino, eliminare quest'ultimo. Agitare il flaconcino fino a quando tutta la polvere non si è dissolta.

Questo medicinale è esclusivamente monouso e la soluzione eventualmente non utilizzata deve essere eliminata; si devono usare solo soluzioni limpide e prive di particelle.

Per la somministrazione, il volume richiesto di concentrato ricostituito viene aggiunto ad una delle soluzioni per infusione compatibilizzate raccomandate (vedere di seguito), per ottenere una soluzione finale di voriconazolo contenente 0,5-5 mg/ml.

Volumi richiesti di Concentrato di Voriconazolo 10 mg/ml

Peso corporeo (kg)	Volume di Concentrato di Voriconazolo (10 mg/ml) richiesto per:				
	dose da 3 mg/kg (numero di flaconcini)	dose da 4 mg/kg (numero di flaconcini)	dose da 6 mg/kg (numero di flaconcini)	dose da 8 mg/kg (numero di flaconcini)	dose da 9 mg/kg (numero di flaconcini)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (2)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (2)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

La soluzione ricostituita può essere diluita con:

Cloruro di Sodio 9 mg/ml (0,9%) per Infusione
Composto di sodio lattato per Infusione Endovenosa

Glucosio 5% e Lattato di Ringer per Infusione Endovenosa
Glucosio 5% e Cloruro di Sodio 0,45% per Infusione Endovenosa
Glucosio 5% per Infusione Endovenosa
Glucosio 5% in 20mEq di Cloruro di Potassio per Infusione Endovenosa
Cloruro di Sodio 0,45% per Infusione Endovenosa
Glucosio 5% e Cloruro di Sodio 0,9% per Infusione Endovenosa
La compatibilità di voriconazolo con diluenti diversi da quelli descritti sopra o al paragrafo 6.2 non è nota.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare AIC:
Sandoz Gmbh
Biochemiestrasse, 10
6250 Kundl – Austria

Rappresentante per l'Italia:
Sandoz SpA
Largo U. Boccioni, 1
21040 – Origgio (VA)

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

AIC n. 042625018 - "200 Mg Polvere Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino Vetro

AIC n. 042625020 - "200 Mg Polvere Per Soluzione Per Infusione" 5 Flaconcini Vetro

AIC n. 042625032 - "200 Mg Polvere Per Soluzione Per Infusione" 10 Flaconcini Vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO