RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Voriconazolo Fresenius Kabi 200 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni flaconcino contiene 200 mg di voriconazolo.
Dopo ricostituzione ogni ml contiene 10 mg di voriconazolo. Dopo la ricostituzione è necessaria un'ulteriore diluizione prima della somministrazione.

Eccipente con effetto noto:
Ogni flaconcino contiene fino a 69 mg di sodio come sodio idrossido per regolare il pH.

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Polvere per soluzione per infusione.
Polvere bianca o quasi bianca liofilizzata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Voriconazolo Fresenius Kabi è un agente antimicotico triazolico ad ampio spettro ed è indicato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni, nei seguenti casi:

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

Voriconazolo Fresenius Kabi 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

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Posologia
Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia devono essere monitorate e corrette, se necessario, prima di iniziare il trattamento e durante la terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.4.).
Si raccomanda di somministrare Voriconazolo Fresenius Kabi ad una velocità massima di infusione di 3 mg/kg/h nell'arco di 1-3 ore.
Voriconazolo è disponibile anche in compresse rivestite con film da 50 mg e 200 mg e in polvere per sospensione orale da 40 mg/ml.

Trattamento

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

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

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

*Valido anche per i pazienti di età pari o superiore ai 15 anni.

Durata del trattamento
La durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve basarsi sulla risposta clinica e micologica del paziente. Nel caso di un'esposizione a lungo termine a voriconazolo, ossia superiore a 180 giorni (6 mesi), il rapporto beneficio/rischio deve essere valutato attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). I dati clinici per stabilire la sicurezza di un trattamento a lungo termine con idrossipropilbetadex somministrato per via endovenosa sono limitati (vedere paragrafo 5.2).

Aggiustamento della dose (adulti)
Se il paziente non tollera il trattamento di una dose endovenosa di 4 mg/kg due volte al giorno, la dose deve essere ridotta a 3 mg/kg due volte al giorno.
Se la risposta del paziente al trattamento è inadeguata, la dose di mantenimento può essere aumentata a 300 mg due volte al giorno per via

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

orale. Per i pazienti di peso inferiore ai 40 kg la dose orale può essere aumentata a 150 mg due volte al giorno.
Se il paziente non tollera il trattamento con una dose più elevata, si dovrà ridurre la dose orale di 50 mg alla volta 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 peso corporeo ridotto (tra 12 e 14 anni e di peso corporeo < 50 kg)
Il voriconazolo deve essere somministrato in questi giovani adolescenti alle dosi indicate per i bambini in quanto essi potrebbero metabolizzare il voriconazolo in modo più simile ai bambini che agli adulti.

Il regime posologico raccomandato è il seguente:

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

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

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

Tutti gli altri adolescenti (tra 12 e 14 anni e peso corporeo ≥ 50 kg; tra 15 e 17 anni indipendentemente dal peso corporeo)
Il voriconazolo deve essere somministrato alle dosi raccomandate per gli adulti.

Aggiustamento della dose (Bambini [tra 2 e < 12 anni] e giovani adolescenti con peso corporeo ridotto [tra 12 e 14 anni e con peso corporeo < 50 kg]).
Se la risposta del paziente al trattamento è inadeguata, la dose endovenosa può essere aumentata gradualmente di 1 mg/kg per volta. Se il paziente non è in grado di tollerare il trattamento, ridurre la dose gradualmente di 1 mg/kg per volta.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

Una profilassi con voriconazolo della durata superiore a 180 giorni (6 mesi) deve essere valutata attentamente in termini di rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). I dati clinici per stabilire la sicurezza di un trattamento endovenoso a lungo termine con idrossipropilbetadex sono limitati (vedere paragrafo 5.2).

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

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

Aggiustamento della dose in caso di somministrazione concomitante
La rifabutina o la fenitoina possono essere somministrate insieme a voriconazolo se si aumenta la dose di mantenimento di voriconazolo di 5 mg/kg per via endovenosa due volte/die, vedere i 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Il veicolo endovenoso idrossipropilbetadex è emodializzato con una clearance di 37,5 ± 24 ml/min.

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 dovrà essere dimezzata (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di voriconazolo nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.
Dati clinici per stabilire la sicurezza di idrossipropilbetadex somministrato per via endovenosa nella popolazione pediatrica sono limitati.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Durata del trattamento
La durata del trattamento con la formulazione endovenosa non deve essere superiore ai 6 mesi (vedere il paragrafo 5.3).

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

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Monitoraggio della funzionalità epatica
Nei pazienti in trattamento con Voriconazolo Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 beneficio/rischio 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 Fresenius Kabi deve essere sospeso, a meno che, a giudizio del medico, il rapporto beneficio/rischio del trattamento per il paziente giustifichi l'uso prolungato.

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

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

Reazioni avverse renali
La presenza di insufficienza renale acuta è stata osservata in pazienti in gravi condizioni in trattamento con voriconazolo. È probabile che i pazienti in trattamento con voriconazolo vengano trattati contemporaneamente con medicinali nefrotossici e che quindi presentino condizioni concomitanti che possano risultare in una riduzione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Gravi reazioni avverse dermatologiche
Reazioni avverse cutanee gravi gravi (SCAR), tra cui la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere potenzialmente

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

letali o letali, sono state riportate con l'uso di voriconazolo. Se un paziente sviluppa una eruzione cutanea (rush), deve essere attentamente monitorato e, se le lesioni progrediscono, la somministrazione di Voriconazolo Fresenius Kabi dovrà essere interrotta.

Inoltre, l'impiego di voriconazolo è stato associato a reazioni cutanee di fototossicità comprese reazioni quali efelidi, lentiggini, cheratosi attinica e pseudoporfiria. Si raccomanda che tutti i pazienti, compresi i bambini, evitino esposizioni alla luce del sole diretta durante il trattamento con Voriconazolo Fresenius Kabi e utilizzino misure di protezione adatte, come vestiario e schermi solari con alto fattore di protezione (SPF).

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

Il Carcinoma a cellule squamose della pelle (CCS) è stato segnalato nei pazienti, alcuni dei quali hanno segnalato precedenti reazioni fototossiche. Se si verificano reazioni fototossiche, deve essere richiesto un consulto multidisciplinare e il paziente deve essere inviato dal dermatologo. Deve essere presa in considerazione la sospensione di voriconazolo e l'uso di agenti antimicotici alternativi.

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

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

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia nei bambini al di sotto dei due anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Voriconazolo è indicato nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni. Nella popolazione pediatrica è stata osservata una frequenza maggiore di aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8). La funzionalità epatica deve essere monitorata sia nei bambini sia negli adulti. La biodisponibilità orale può essere limitata nei pazienti pediatrici tra 2 e < 12 anni di età che presentano malassorbimento ed un peso corporeo

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

Fenitoina (substrato del CYP2C9 e potente induttore del CYP450)
Quando la fenitoina viene somministrata insieme al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di fenitoina. L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

Efavirenz (induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4)
Quando voriconazolo viene somministrato insieme ad efavirenz la dose di voriconazolo deve essere aumentata a 400 mg ogni 12 ore e la dose di efavirenz deve essere ridotta a 300 mg ogni 24 ore (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Rifabutina (induttore potente del CYP450)
Quando la rifabutina viene somministrata insieme al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle reazioni avverse causate dalla rifabutina (per es. uveite). L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

Ritonavir (induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4)
La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg due volte al giorno) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Everolimus (substrato del CYP3A4, substrato della P-gp)
La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata poiché il voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus. Attualmente non ci sono dati sufficienti per consentire una dose raccomandata in questa situazione (vedere paragrafo 4.5).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Metadone (substrato del CYP3A4)
Poiché i livelli di metadone aumentano in seguito alla somministrazione concomitante di voriconazolo, quando il metadone viene somministrato insieme al voriconazolo si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e degli episodi di tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Fluconazolo (inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4)
La somministrazione concomitante di voriconazolo orale e fluconazolo orale ha determinato un aumento significativo di C_{max} e dell'AUC_{τ} del voriconazolo in soggetti sani. Non è stata determinata la riduzione della dose e/o la frequenza di somministrazione del voriconazolo e del fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate al voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Contenuto di sodio
Ogni flaconcino di Voriconazolo Fresenius Kabi_contiene fino a 3 mmol (o 69 mg) di sodio per flaconcino. Ciò deve essere preso in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ad eccezione di quanto altrimenti specificato, gli studi di interazione con altri medicinali sono stati effettuati in soggetti sani maschi adulti, con l'impiego di dosi multiple di voriconazolo orale alla dose di 200 mg due volte al giorno (BID) fino al raggiungimento dello steady-state. Questi risultati si applicano anche ad altre popolazioni di pazienti e ad altre vie di somministrazione.
Voriconazolo deve essere somministrato con cautela in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QTc. La somministrazione concomitante di questi farmaci è controindicata in quanto esiste la possibilità che il voriconazolo aumenti i livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del CYP3A4 (alcuni antistaminici, chinidina, cisapride, pimozide) (vedere di seguito e il paragrafo 4.3).

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione Variazione della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
Carbamazepina e barbiturici a lunga azione (per es. fenobarbital, metilfenobarbital) [induttori potenti del CYP450]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina e i barbiturici a lunga azione riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.	**Controindicata** (vedere paragrafo 4.3).
Efavirenz (un inibitore nonnucleosidico della trascrittasi inversa) [induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Voriconazolo C_{max} ↓ 61% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 77% Rispetto a efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{ma}x ↑ 23% Voriconazolo AUC_{τ}↓ 7%	L'uso di dosi standard di voriconazolo con efavirenz alle dosi pari o superiori a 400 mg QD **è controindicato** (vedere paragrafo 4.3). Voriconazolo può essere somministrato in concomitanza con efavirenz se la dose di mantenimento di voriconazolo è aumentata a 400 mg BID e la dose di efavirenz è diminuita a 300 mg QD. Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, la dose iniziale di efavirenz deve essere ripristinata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione Variazione della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina e diidroergotamina) *[substrati del CYP3A4]*	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta e può causare ergotismo.	**Controindicata** (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina *[induttore potente del CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 350 mg BID)* 300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	Voriconazolo C_{max} ↓ 69% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 78% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↓ 4% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutina C_{max} ↑ 195% Rifabutina AUC_{τ} ↑ 331% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 104% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 87%	L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici 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 in pazienti di peso inferiore a 40 kg) (vedere paragrafo 4.2). Quando la rifabutina viene somministrata insieme al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle reazioni avverse causate dalla rifabutina (per es. uveite).
Rifampicina (600 mg QD) *[induttore potente del CYP450]*	Voriconazolo C_{max} ↓ 93% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 96%	**Controindicata** (vedere paragrafo 4.3).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione Variazione della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
Ritonavir (inibitore della proteasi) *[induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]* Dose alta (400 mg BID) Dose bassa (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} ↓ 66% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Voriconazolo C_{max} ↓ 24% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 39%	La somministrazione concomitante di voriconazolo ed elevate dosi di ritonavir (400 mg e oltre BID) è **controindicata** (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg BID) deve essere evitata a meno che la valutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo.
Erba di S. Giovanni *[induttore del CYP450; induttore del P-gp]* 300 mg TID (somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg in dose singola)	In uno studio clinico indipendente pubblicato, Voriconazolo $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	**Controindicata** (vedere paragrafo 4.3).
Everolimus *[substrato del CYP3A4, substrato del P-gp]*	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo può determinare un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di everolimus	La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata poiché il voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus. (vedere paragrafo 4.4).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione Variazione della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
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 somministrazione del voriconazolo e del fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate al voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo.
Fenitoina *[substrato del CYP2C9 e induttore potente del CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	Voriconazolo C_{max} ↓ 49% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoina C_{max} ↑ 67% Fenitoina AUC_{τ} ↑ 81% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 34% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 39%	L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina. La fenitoina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg EV BID o da 200 mg a 400 mg BID per via orale (da 100 mg a 200 mg BID per via orale in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione Variazione della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
Anticoagulanti Warfarin (30 mg in dose singola, somministrato in concomitanza con 300 mg BID di voriconazolo) *[substrato del CYP2C9]* Altri anticoagulanti cumarinici orali (per es., fenprocumone, acenocumarolo) *[substrati del CYP2C9 e del CYP3A4]*	L'incremento massimo del tempo di protrombina è stato circa il doppio. Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli anticoagulanti cumarinici, il che può causare un aumento del tempo di protrombina.	Si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina o di eseguire gli ulteriori test idonei della coagulazione e la dose degli anticoagulanti deve essere adattata di conseguenza.
Benzodiazepine (per es. midazolam, triazolam, alprazolam) *[substrati del CYP3A4]*	Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata è probabile che voriconazolo possa aumentare le concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 e causare un effetto sedativo prolungato.	Una riduzione della dose di benzodiazepine deve essere considerata.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione Variazione della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
Immunosuppressori *[substrati del CYP3A4]*		
Sirolimus (2 mg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 volte Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 volte	La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).
Ciclosporina (in pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene in corso di terapia cronica con ciclosporina)	Ciclosporina C_{max} ↑ 13% Ciclosporina AUC_{τ} ↑ 70%	Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con ciclosporina, si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorare attentamente i livelli della stessa. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità. <u>Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso</u>.
Tacrolimus (0,1 mg/kg dose singola)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_{t} ↑ 221%	Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre ad un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i livelli

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione Variazione della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
Oppiacei a lunga azione *[substrati del CYP3A4]* Ossicodone (10 mg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Ossicodone C_{max} ↑ 1,7 volte Ossicodone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 volte	La riduzione della dose di ossicodone e di altri oppiacei a lunga durata di azione, metabolizzati dal CYP3A4 (per es. idrocodone) deve essere presa in considerazione. Un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei può essere necessario.
Metadone (32-100 mg QD) *[substrato del CYP3A4]*	R-metadone (attivo) C_{max} ↑ 31% R-metadone (attivo) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadone C_{max} ↑ 65% S-metadone AUC_{τ} ↑ 103%	Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone.
Farmaci Antinfiammatori non Steroidei (FANS) *[substrati del CYP2C9]* Ibuprofene (400 mg in dose singola) Diclofenac (50 mg in dose singola)	S-Ibuprofene C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofene $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate ai FANS. Può essere necessaria una riduzione della dose dei FANS.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione Variazione della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
Omeprazolo (40 mg QD)* *[inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4]*	Omeprazolo C_{max} ↑ 116% Omeprazolo AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazolo C_{max} ↑ 15% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 41% Altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, possono essere inibiti dal voriconazolo, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.	Non è raccomandato un aggiustamento della dose di voriconazolo. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in trattamento con omeprazolo alla dose di 40 mg o superiore, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.
Contraccettivi orali* *[substrato del CYP3A4; inibitori del CYP2C19]* Noretisterone/etinilestradiolo (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiolo C_{max} ↑ 36% Etinilestradiolo AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterone C_{max} ↑ 15% Noretisterone AUC_{τ} ↑ 53% Voriconazolo C_{max} ↑ 14% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 46%	Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'uso dei contraccettivi orali in aggiunta a quelli correlati al voriconazolo.
Oppiacei ad azione breve *[substrati del CYP3A4]* Alfentanile (20 µg/kg in dose singola, in concomitanza con naloxone) Fentanile (5 µg/kg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Alfentanile $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 volte In uno studio indipendente pubblicato, Fentanile $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 volte	La riduzione della dose di alfentanile, fentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. sufentanile) deve essere presa in considerazione. Si raccomanda un frequente ed accurato monitoraggio della depressione respiratoria e delle altre reazioni avverse associate agli oppiacei.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione Variazione della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
Statine (per es. lovastatina) *[substrati del CYP3A4]*	Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata è probabile che voriconazolo aumenti i livelli plasmatici delle statine metabolizzate dal CYP3A4 e porti a rabdomiolisi.	Si deve considerare una riduzione della dose di statine.
Sulfaniluree (per es. tolbutamide, glipizide, gliburide) *[Substrati del CYP2C9]*	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici delle sulfaniluree e causare ipoglicemia.	Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia. Si deve considerare una riduzione della dose delle sulfaniluree.
Alcaloidi della Vinca (per es. vincristina e vinblastina) *[substrati del CYP3A4]*	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici degli alcaloidi della vinca e può causare neurotossicità.	Si deve considerare una riduzione della dose degli alcaloidi della vinca.
Altri inibitori delle proteasi dell'HIV (per es. saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* *[substrati e inibitori del CYP3A4]*	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi *in vitro* mostrano che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV, inoltre il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli inibitori delle proteasi dell'HIV.	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia e un aggiustamento della dose.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione Variazione della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
Altri Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (per es. delavirdina, nevirapina)* [substrati, inibitori del CYP3A4 o induttori del CYP450]	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi *in vitro* dimostrano che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli NNRTI e che voriconazolo può inibire il metabolismo degli NNRTI. I risultati degli effetti di efavirenz sul voriconazolo suggeriscono che il metabolismo di voriconazolo può essere indotto da un NNRTI.	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia e un aggiustamento della dose.
Cimetidina (400 mg BID) *[inibitore non specifico del CYP450 con azione di incremento del pH gastrico]*	Voriconazolo 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} and AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} and AUCτ ↔ L'effetto del voriconazolo sia sull'eritromicina che sull'azitromicina non è noto	Nessun aggiustamento della dose
Acido micofenolico (1 g in dose singola) *[substrato della UDP-glucuronil transferasi]*	Acido micofenolico C_{max} ↔ Acido micofenolico AUC_{t} ↔	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

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione Variazione della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
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 dati adeguati sull'uso di voriconazolo in donne in gravidanza.
Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.
Voriconazolo Fresenius Kabi 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 al seno deve essere sospeso quando viene avviato il trattamento con Voriconazolo Fresenius Kabi.

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Il profilo di sicurezza di voriconazolo negli adulti si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2.000 soggetti (di cui 1.603 pazienti adulti arruolati in studi terapeutici) e ulteriori 270 adulti in studi sulla profilassi. Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti HIV con candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergillosi e volontari sani.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Tabella delle reazioni avverse
Poiché la maggior parte degli studi sono stati effettuati in aperto, nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse associate a tutte le cause e le loro categorie di frequenza osservate in 1.873 adulti da studi aggregati terapeutici (1.603) e di profilassi (270) suddivise per classificazione sistemica organica.

Le categorie di frequenza sono indicate come: Molto comune (≥ 1/10), Comune (≥ 1/100 e < 1/10), Non comune (≥ 1/1.000 e < 1/100), Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1.000); Molto raro (< 1/10.000); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Effetti indesiderati segnalati in soggetti in trattamento con voriconazolo:

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥ 1/10)**	**Comune (≥ 1/100, < 1/10)**	**Non comune (≥ 1/1.000,< 1/100)**	**Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Infezioni ed infestazioni		sinusite	Colite pseudomembranosa		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)					carcinoma a cellule squamose *
Patologie		agranulocitosi	insufficienza	coagulazion	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

del sistema emolinfopoietico		[1], pancitopenia, trombocitopenia[2], leucopenia, anemia	midollare, linfoadenopatia, eosinofilia	e intravasale disseminata	
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità	Reazione anafilattoide	
Patologie endocrine			Insufficienza surrenalica, ipotiroidismo	ipertiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Edema periferico	ipoglicemia, ipokaliemia, iponatriemia			
Disturbi psichiatrici		depressione, allucinazioni, ansia, insonnia, agitazione, stato confusionale			
Patologie del sistema nervoso	cefalea	convulsioni, sincope, tremore, ipertonia[3], parestesia, sonnolenza, capogiri	Edema cerebrale, encefalopatia[4], disturbo extrapiramidale[5], neuropatia periferica, atassia, ipoestesia, disgeusia	encefalopatia epatica, sindrome di Guillain-Barre, nistagmo	
Patologie dell'occhio	Compromissione della vista[6]	Emorragia retinica	disturbo del nervo ottico[7], papilledema[8], crisi oculogira, diplopia, sclerite, blefarite	atrofia ottica, opacità della cornea	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			ipoacusia, vertigini, tinnito		
Patologie cardiache		aritmia sopraventricol	fibrillazione ventricolare,	torsioni di punta,	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

		are, tachicardia, brachicardia	extrasistoli ventricolari, tachicardia ventricolare, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, tachicardia sopraventricolare	blocco atrioventricolare completo, blocco di branca, ritmo nodale	
Patologie vascolari		ipotensione, flebite	tromboflebite, linfagite		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	distress respiratorio[9]	sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare			
Patologie gastrointestinali	diarrea, vomito, dolore addominale, nausea	cheilite, dispepsia, costipazione, gengivite	peritonite, pancreatite, edema della lingua, duodenite, gastroenterite, glossite		
Patologie epatobiliari	test di funzionalità epatica anormale	ittero, ittero colestatico, epatite[10]	insufficienza epatica, epatomegalia, colecistite, colelitiasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	dermatite esfoliativa, alopecia, eruzione cutanea maculopapulare, prurito, eritema	sindrome di Stevens-Johnson [8], fototossicità, porpora, orticaria, dermatite allergica, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea maculare, eczema	necrolisi epidermica tossica [8], reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) angioedema, cheratosi attinica*, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoriasi, eruzione da farmaci	lupus eritematoso cutaneo*, efelidi*, lentiggini*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena	artrite		periostite*
Patologie renali e urinarie		insufficienza renale acuta, ematuria	necrosi tubulare renale, proteinuria, nefrite		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia	dolore toracico, edema della faccia[11], astenia, brividi	Reazione in sede di infusione, malattia simil-influenzale		
Esami diagnostici		Creatinina ematica aumentata	urea ematica aumentata, ipercolesterolemia		

*Reazione avversa da farmaco identificata durante l'utilizzo post-marketing.
1 Include neutropenia febbrile e neutropenia.
2 Include porpora trombicitopenica immune.
3 Include rigidità nucale e tetania.
4 Include encefalopatia ipossico-ischemica ed encefalopatia metabolica.
5 Include acatisia e parkinsonismo.
6 Vedere "Compromissione della vista" al paragrafo 4.8.
7 È stata segnalata neurite ottica prolungata durante l'utilizzo post-marketing. Vedere paragrafo 4.4.
8 Vedere paragrafo 4.4.
9 Include dispnea e dispnea da sforzo.
10 Include lesione al fegato da farmaci, epatite tossica, lesioni epatocellulari e epatotossicità.
11 Include edema periorbitale, edema delle labbra e edema della bocca.

<u>Descrizione delle reazioni avverse selezionate</u>
Compromissione della vista
Negli studi clinici, i casi di compromissione della vista (compresi offuscamento della vista, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, patologie dell'occhio, visione con alone, cecità notturna, oscillopsia, fotopsia, scotoma scintillante, acuità visiva ridotta, luminosità visiva, difetto del campo visivo, mosche volanti e xantopsia) sono stati molto comuni con voriconazolo. Questi casi di compromissione della vista sono stati transitori e completamente reversibili e la maggior parte si sono risolti spontaneamente nell'arco di 60

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

minuti, senza che siano stati osservati effetti a lungo termine clinicamente significativi a carico della vista. E' stato osservato che tali effetti si attenuano con il proseguimento del trattamento con voriconazolo. La 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 ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

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

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

Reazioni dermatologiche
Le reazioni dermatologiche si sono verificate molto comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma questi pazienti presentavano gravi malattie di base ed assumevano contemporaneamente altri medicinali. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea sono stati di intensità lieve-moderata. 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 un paziente sviluppa una eruzione cutanea, dovrà essere attentamente monitorato ed il trattamento con voriconazolo dovrà essere sospeso qualora le lesioni dovessero peggiorare. 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 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 x ULN (non comprendenti necessariamente un evento avverso) è stata del 18% (319/1768) 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 ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi. La maggior parte delle alterazioni riscontrate ai test di funzionalità

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

epatica si sono risolte nel corso del trattamento senza un aggiustamento della dose o dopo un aggiustamento della dose, inclusa la sospensione del trattamento. Il trattamento con voriconazolo è stato associato a casi gravi di epatotossicità in pazienti con altre condizioni di base gravi. Tra questi ci sono stati alcuni casi di ittero, epatite e insufficienza epatica che hanno portato al decesso del paziente (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Popolazione pediatrica
La sicurezza di voriconazolo è stata studiata in 288 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni (169) e tra 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) possono verificarsi con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione adulta. Nei 22 pazienti di età inferiore ai 2 anni trattati con voriconazolo in un programma per uso compassionevole, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (per le quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni di fotosensibilità (1), aritmie (1), pancreatite (1), aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (1), aumento degli enzimi epatici (1), eruzione cutanea (1) e papilledema (1). Durante la fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati casi di pancreatite in pazienti pediatrici.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

4.9 Sovradosaggio
Negli studi clinici si sono verificati 3 casi di sovradosaggio accidentale. Tutti questi casi si sono verificati in pazienti pediatrici che hanno ricevuto il farmaco per via endovenosa ad una dose cinque volte superiore alla dose raccomandata. La sola reazione avversa che si è verificata è stata un singolo caso di fotofobia della durata di 10 minuti.
Non si conosce l'antidoto per voriconazolo.

Il voriconazolo viene eliminato attraverso la dialisi con una clearance di 121 ml/min. Il veicolo endovenoso, l'idrossipropilbetadex, viene eliminato attraverso emodialisi con una clearance di 37,5±24 ml/min. In caso di sovradosaggio, l'emodialisi può essere di aiuto per eliminare il voriconazolo e l'idrossipropilbetadex dall'organismo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici, codice ATC: J02A C03

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Efficacia clinica e sicurezza

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

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

Le altre infezioni micotiche trattate (spesso con risposta o parziale o completa) includono casi isolati di *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium* spp., incluso *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis e Trichosporon* spp., incluse le infezioni da *T. beigelii*.

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

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

Breakpoints

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

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

<u>EUCAST Breakpoints</u>

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022

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

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

[1] Ceppi con valori di MIC superiori al breakpoint Sensibile (S) sono rari o non ancora riportati. I test di identificazione e sensibilità antimicrobica su questi ceppi fungini di isolamento clinico devono essere ripetuti e, se il risultato è confermato, il ceppo isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento.
[2] Negli studi clinici, la risposta al voriconazolo nei pazienti con infezioni da *C. glabrata* è stata del 21% più bassa rispetto a *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. I dati *in vitro* hanno mostrato un lieve aumento della resistenza di *C. glabrata* al voriconazolo.
[3] Negli studi clinici, la risposta al voriconazolo nelle infezioni da *C. krusei* è stata simile a quella nelle infezioni da *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Tuttavia, poiché ci sono stati solo 9 casi disponibili per l'analisi EUCAST, attualmente vi è insufficiente evidenza per stabilire breakpoints clinici per *C. krusei*.
[4] EUCAST non ha determinato breakpoints non correlati ad altre specie di Candida per il voriconazolo.

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

Infezioni da *Aspergillus* – efficacia in pazienti con aspergillosi e prognosi infausta
Voriconazolo possiede un'attività fungicida *in vitro* nei confronti di *Aspergillus* spp. L'efficacia e l'aumento della sopravvivenza nei pazienti in terapia con voriconazolo rispetto a quelli trattati con amfotericina B convenzionale nel

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento primario dell'aspergillosi acuta invasiva sono stati dimostrati in uno studio multicentrico randomizzato in aperto effettuato su 277 pazienti immunocompromessi trattati per 12 settimane. Voriconazolo è stato somministrato per via endovenosa con una dose da carico di 6 mg/kg ogni 12 ore per le prime 24 ore, seguita da una dose di mantenimento di 4 mg/kg ogni 12 ore per almeno 7 giorni. La terapia è stata quindi sostituita con la formulazione per via orale, ad una dose di 200 mg ogni 12 ore. La durata mediana della terapia con voriconazolo per via endovenosa è stata di 10 giorni (range 2-85 giorni). Dopo la terapia con voriconazolo per via endovenosa, la durata mediana della terapia con voriconazolo per via orale è stata di 76 giorni (range 2-232 giorni).

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

settimane dopo il termine del trattamento sono stati considerati come fallimenti. In questa analisi, il successo clinico è stato riscontrato nel 41% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

In un'analisi secondaria, la valutazione adottata dal Comitato di Revisione dei Dati (CRD), che ha tenuto conto delle condizioni cliniche del paziente all'ultima visita eseguita secondo il calendario previsto dallo studio (fine del trattamento oppure 2, 6 o 12 settimane dopo la fine del trattamento), ha mostrato un successo clinico di voriconazolo versus un regime di trattamento con amfotericina B seguita da fluconazolo pari al 65% e 71% rispettivamente. La valutazione dello sperimentatore del successo clinico ad ognuna delle visite previste dallo studio è illustrata nella seguente tabella.

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

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

Infezioni da *Scedosporium* e *Fusarium*
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 avevano un'infezione disseminata. Altri

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

quattro pazienti con fusariosi avevano un’infezione causata da diversi microrganismi; in 2 di loro l’esito del trattamento è stato positivo.

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Endpoint dello studio	Voriconazolo	Itraconazolo	Differenza tra le proporzioni e	Valore P
Successo al giorno 180*	109	80	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002
Successo al giorno 100	121	96	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006
Completati almeno 100 giorni di profilassi con il farmaco in	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Sopravvivenza al giorno 180	184	197	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
IFI certa o probabile sviluppata al giorno 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
IFI certa o probabile sviluppata	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
IFI certa o probabile sviluppata durante la	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Endpoint primario dello studio
** Differenza tra le proporzioni, intervallo di confidenza (IC) del 95% e valore-p ottenuti dopo la correzione per randomizzazione
Il tasso di insorgenza di IFI 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 mieloablativo, rispettivamente, sono riportati nella seguente tabella:

LMA

Endpoint dello studio	Voriconazolo	Itraconazolo	Differenza tra le proporzioni e
Insorgenza IFI – giorno180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%)**
Successo al giorno 180*	55	45	14,7% (1,7%,

* Endpoint primario dello studio
** Non inferiorità dimostrata con un margine del 5%
*** Differenza tra le proporzioni e IC del 95% ottenuta dopo la correzione per randomizzazione

Regimi di condizionamento mieloablativo

Endpoint dello studio	Voriconazolo	Itraconazolo	Differenza tra le proporzioni e
Insorgenza IFI – giorno 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%)**
Successo al giorno 180*	70	53	20,1% (8,5%,

* Endpoint primario dello studio
** Non inferiorità dimostrata con un margine del 5%
*** Differenza tra le proporzioni e IC del 95% ottenuta dopo la correzione per randomizzazione

<u>Profilassi secondaria di IFI – Efficacia nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) con precedente infezione micotica invasiva (IFI) certa o probabile</u>
Voriconazolo è stato studiato come farmaco di profilassi secondaria in uno studio in aperto, 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

o probabile durante il primo anno dopo HSCT. Il gruppo MITT comprendeva 40 pazienti con precedente IFI, tra cui 31 con aspergillosi, 5 con candidiasi e 4 con altri tipi di IFI. La durata media della profilassi con il farmaco dello studio è stata di 95,5 giorni per il gruppo MITT.

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

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

Popolazione pediatrica
Cinquantatré pazienti pediatrici 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 aspergillosi invasiva possibile, comprovata o probabile, 14 dei quali, con aspergillosi 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 aspergillosi 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 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 sull’intervallo QTc
E’ stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, in dose singola verso placebo per valutare l’effetto sull’intervallo QTc in volontari sani trattati con ketoconazolo e con tre dosi di voriconazolo somministrato per via orale. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi dell’intervallo QTc aggiustati per il placebo dopo somministrazione di 800, 1200 e 1600 mg di voriconazolo è stato rispettivamente pari a 5,1; 4,8 e 8,2 msec per voriconazolo e 7,0 msec per ketoconazolo 800 mg. Nessun soggetto in nessun gruppo ha riportato un incremento dell’intervallo QTc ≥ 60 msec rispetto al basale. In nessun soggetto è stato rilevato un intervallo potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico superiore alla soglia di 500 msec.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Caratteristiche farmacocinetiche generali

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

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

La sicurezza a lungo termine dell'idrossipropilbetadex nell'uomo è limitata a 21 giorni (250 mg/kg/die).

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

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

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

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

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

plasmatiche osservate nei pazienti maschi e femmine erano sovrapponibili. Pertanto non è necessario un aggiustamento della dose in base al sesso di appartenenza.

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

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

Danno renale
In uno studio con una singola dose orale (200 mg) in soggetti con normale funzione renale e danno renale da lieve (clearance della creatinina 41-60 ml/min) a grave (clearance della creatinina < 20 ml/min), la farmacocinetica di voriconazolo non è stata influenzata significativamente dal danno renale. Il legame alle proteine plasmatiche di voriconazolo è risultata simile in soggetti con diversi gradi di insufficienza renale. Vedere le raccomandazioni sulla posologia e sul monitoraggio ai paragrafi 4.2 e 4.4.

Nei pazienti con funzione renale normale, il profilo farmacocinetico di idrossipropilbetadex, un eccipiente di Voriconazolo Fresenius Kabi, ha una breve emivita da 1 a 2 ore e non dimostra nessun accumulo dopo dosi giornaliere successive. Nei soggetti sani e nei pazienti con lieve o grave insufficienza renale, la maggior parte (> 85%) di una dose di 8 g di idrossipropilbetadex viene eliminata con le urine. In soggetti con danno renale lieve, moderato e grave, i valori di emivita sono aumentati oltre i valori normali di circa due, quattro e sei volte, rispettivamente. In questi pazienti, le infusioni successive possono provocare accumulo di idrossipropilbetadex finché è raggiunto lo stato stazionario. L'idrossipropilbetadex viene rimosso per emodialisi, con una clearance di 37,5 ± 24 ml/min.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

disponibili i dati di farmacocinetica per i pazienti con grave cirrosi epatica (Child-Pugh C) vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Idrossipropilbetadex
L-arginina
Acido cloridrico (regolatore di pH)
Sodio idrossido (regolatore di pH)

6.2 Incompatibilità
Voriconazolo Fresenius Kabi 200 mg non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione o cannula insieme ad infusioni endovenose di altri medicinali. Quando l'infusione di Voriconazolo Fresenius Kabi 200 mg è stata completata, la linea di infusione può essere utilizzata per la somministrazione di altri prodotti per via endovenosa.

<u>Emoderivati e infusione a breve termine di soluzioni concentrate di elettroliti</u>:
Disturbi elettrolitici come ipopotassiemia, ipomagnesiemia ed ipocalcemia devono essere corretti prima di iniziare la terapia con voriconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.). Voriconazolo Fresenius Kabi 200 mg non deve essere somministrato contemporaneamente ad emoderivati o infusioni a breve termine di soluzioni concentrate di elettroliti, anche se le due somministrazioni vengono effettuate in linee di infusione separate.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nutrizione parenterale totale:
Non è necessario che la nutrizione parenterale totale venga interrotta quando prescritta insieme a Voriconazolo Fresenius Kabi 200 mg, ma deve essere somministrata attraverso una linea diversa. Se l'infusione viene effettuata attraverso un catetere a più vie, la nutrizione parenterale totale deve essere somministrata impiegando una via d'accesso diversa da quella utilizzata per la somministrazione di Voriconazolo Fresenius Kabi 200 mg.
Voriconazolo Fresenius Kabi 200 mg non deve essere diluito con l'infusione di Bicarbonato di Sodio 4,2%. La compatibilità di Voriconazolo Fresenius Kabi 200 mg con altre concentrazioni non è nota.

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

6.3 Periodo di validità
Flaconcino chiuso: 3 anni

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

La stabilità chimica e fisica del prodotto diluito è stata dimostrata per un periodo di 7 giorni ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Flaconcino chiuso: Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
1 flaconcino di vetro chiaro incolore di tipo I da 25 ml con chiusura di gomma bromobutilica e tappo in alluminio con una copertura di plastica blu.

20 flaconcini di vetro chiaro incolore di tipo I da 25 ml con chiusura di gomma bromobutilica e tappo in alluminio con una copertura di plastica blu.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

La polvere viene ricostituita con 19 ml di acqua per preparazioni iniettabili oppure con 19 ml di Sodio Cloruro 9 mg/ml (0,9%) per infusione, per ottenere un volume estraibile pari a 20 ml di un concentrato chiaro contenente 10 mg/ml di voriconazolo. Non utilizzare il flaconcino di Voriconazolo Fresenius Kabi 200 mg se la pressione negativa di vuoto interna non aspira il diluente dentro il flaconcino stesso.
Si raccomanda di utilizzare una siringa standard da 20 ml (non automatica) in modo da garantire la somministrazione della quantità esatta di acqua per preparazioni iniettabili (19,0 ml) o della soluzione per infusione di Sodio Cloruro (9 mg/ml [0,9%]). Questo medicinale è solo per somministrazione singola e la soluzione non utilizzata deve essere eliminata. Devono essere utilizzate solo le soluzioni chiare prive di particelle.

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

Volumi necessari di Concentrato di Voriconazolo Fresenius Kabi 200 mg da 10 mg/ml

Peso corporeo (kg)	**Volume del concentrato di Voriconazolo Fresenius Kabi 200 mg (10 mg/ml) necessario per:**				
	Dose da 3 mg/kg (numero di flaconcini)	**Dose da 4 mg/kg (numero di flaconcini)**	**Dose da 6 mg/kg (numero di flaconcini)**	**Dose da 8 mg/kg (numero di flaconcini)**	**Dose da 9 mg/kg (numero di flaconcini)**
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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:
Sodio Cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile
Preparazione di Sodio Lattato per Infusione Endovenosa
Glucosio 5% per Infusione Endovenosa
Sodio Cloruro 0,45% per Infusione Endovenosa
Non si conosce la compatibilità di voriconazolo con diluenti diversi da quelli sopra descritti o menzionati nel paragrafo 6.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.
Via Camagre, 41
37063 Isola della Scala, Verona

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

043683010 - 200 mg polvere per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro
043683022 - 200 mg polvere per soluzione per infusione 20 flaconcini in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 Marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).