RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Pharma Regulatory Solutions 200 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 200 mg di voriconazolo.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.
Agglomerato poroso o polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Trattamento dell'aspergillosi invasiva.

Trattamento della candidemia in pazienti non neutropenici.

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

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

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

Profilassi di infezioni micotiche invasive in pazienti ad alto rischio sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Si raccomanda di somministrare Voriconazolo Pharma Regulatory Solutions a una velocità massima di 3 mg/kg all'ora nell'arco di 1 - 3 ore.

Voriconazolo è disponibile anche in compresse rivestite con film e in sospensione orale.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

Adulti

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

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

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

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

Durata del trattamento

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

Aggiustamento della dose (adulti)

Se il paziente non è in grado di tollerare il trattamento per via endovenosa alla dose di 4 mg/kg due volte al giorno, ridurre la dose a 3 mg/kg due volte al giorno.

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

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

Se utilizzato come profilassi, fare riferimento a quanto segue.

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

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

Il regime posologico raccomandato è il seguente:

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016

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

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

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

Voriconazolo deve essere somministrato alle dosi raccomandate per gli adulti.

Aggiustamento della dose (bambini [da 2 a <12 anni] e giovani adolescenti con basso peso corporeo [da 12 a 14 anni e con peso corporeo <50 kg])

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

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

Profilassi negli adulti e nei bambini

La profilassi deve iniziare il giorno del trapianto e può essere somministrata per un massimo di 100 giorni. La profilassi deve essere la più breve possibile in funzione del rischio di sviluppare infezione fungina invasiva (IFI, Infezione Fungina Invasiva), definita dalla presenza di neutropenia o immunosoppressione. Può essere proseguita fino ad 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 per il trattamento di pazienti nei rispettivi gruppi d'età. Vedere le tabelle relative al trattamento riportate sopra.

Durata della profilassi

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di voriconazolo per periodi superiori a 180 giorni non sono state adeguatamente studiate nel corso di studi clinici.

L'uso di voriconazolo nella profilassi per periodi superiori a 180 giorni (6 mesi) richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Sono disponibili dati clinici limitati per stabilire la sicurezza di idrossipropilbetadex somministrato per via endovenosa nel trattamento al lungo termine (vedere paragrafo 5.2).

Le seguenti istruzioni si applicano sia al trattamento che alla profilassi

Aggiustamento della dose

Per l'uso profilattico non sono raccomandati aggiustamenti della dose in caso di mancanza di efficacia o dell'insorgenza di eventi avversi correlati al trattamento. In caso di eventi avversi correlati al trattamento, deve essere presa in considerazione la sospensione della somministrazione di voriconazolo e l'uso di agenti antimicotici alternativi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Aggiustamenti della dose in caso di somministrazione concomitante

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016

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

Gruppi specifici di pazienti
Pazienti anziani
Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con danno renale
Nei pazienti con disfunzione renale da moderata a grave (clearance della creatinina <50 ml/min), si verifica un accumulo del veicolo endovenoso idrossipropilbetadex. A questi pazienti deve essere somministrato voriconazolo orale, a meno che una valutazione del rapporto rischio-beneficio del paziente giustifichi l'uso di voriconazolo endovenoso. I livelli di creatinina sierica devono essere attentamente monitorati in questi pazienti e, in caso di aumento, si deve prendere in considerazione il passaggio alla terapia con voriconazolo orale (vedere paragrafo 5.2). L'uso in pazienti non emodializzati non è raccomandato.

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 tale da richiedere un aggiustamento della dose.

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

Pazienti con compromissione epatica
Nei pazienti con cirrosi epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B) trattati con voriconazolo si raccomanda di utilizzare regimi con dosi di carico standard, ma di dimezzare la dose di mantenimento (vedere paragrafo 5.2).

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

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

L'impiego di voriconazolo è stato associato ad aumenti nelle prove di funzionalità epatica e a segni clinici di danno al fegato, come ittero; nei pazienti con compromissione epatica grave deve essere utilizzato solo se il beneficio supera il rischio potenziale. La tossicità da farmaci deve essere monitorata attentamente nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di voriconazolo nei bambini di età inferiore ai 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.

Sono disponibili dati clinici limitati per stabilire la sicurezza di idrossipropilbetadex somministrato per via endovenosa nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione
Voriconazolo Pharma Regulatory Solutions deve essere ricostituito e diluito (vedere paragrafo 6.6) prima della somministrazione come infusione endovenosa. Non deve essere somministrato in bolo.

4.3 Controindicazioni

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

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

Somministrazione concomitante con rifampicina, carbamazepina e fenobarbital, poiché è probabile che questi medicinali possano ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche del voriconazolo

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

(vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

Patologie cardiovascolari
Voriconazolo è stato associato a prolungamento dell'intervallo QTc. Sono stati segnalati rari casi di torsioni di punta in pazienti trattati con voriconazolo, che presentavano fattori di rischio quali anamnesi di chemioterapia cardiotossica, cardiomiopatia, ipokaliemia e uso concomitante di medicinali che possono aver contribuito all'effetto.
Voriconazolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti con condizioni potenzialmente proaritmiche, quali

- Prolungamento congenito o acquisito del QTc
- Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca
- Bradicardia sinusale
- Aritmie sintomatiche esistenti
- Uso 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). È stato condotto uno studio in volontari sani durante il quale è stato valutato l'effetto di voriconazolo sull'intervallo QTc con somministrazioni di dosi singole fino a 4 volte la dose giornaliera abituale. Nessun paziente ha mostrato un intervallo superiore alla 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, prevalentemente arrossamento cutaneo e nausea, sono state osservate durante la somministrazione della formulazione endovenosa di voriconazolo. A seconda della gravità dei sintomi, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

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

Monitoraggio della funzionalità epatica
L'epatotossicità deve essere attentamente monitorata nei pazienti trattati con voriconazolo. La gestione clinica deve includere la valutazione di laboratorio della funzionalità epatica (nello specifico AST e ALT) all'inizio del trattamento con voriconazolo e almeno ogni settimana per il primo mese di trattamento. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Tuttavia, se in base alla valutazione del rapporto rischio-beneficio, il trattamento viene proseguito (vedere paragrafo 4.2), la frequenza di monitoraggio può essere ridotta a una cadenza mensile se non sono presenti alterazioni dei valori della funzionalità epatica.

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

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

Reazioni avverse a carico della vista
Sono stati segnalati casi 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 in concomitanza con medicinali nefrotossici e che quindi presentino condizioni concomitanti che potrebbero determinare 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 funzionalità pancreatica
I pazienti, in particolare i bambini, con fattori di rischio per pancreatite acuta (per es. chemioterapia recente, trapianto di cellule staminali ematopoietiche [HSCT]) devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con voriconazolo. In questa situazione clinica può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'amilasi o della lipasi sierica.

Reazioni avverse dermatologiche
Durante il trattamento con voriconazolo i pazienti hanno raramente sviluppato reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se un paziente sviluppa un'eruzione cutanea dovrà essere attentamente monitorato e se le lesioni dovessero peggiorare la somministrazione di voriconazolo dovrà essere interrotta.

Inoltre, voriconazolo è stato associato a reazioni di fototossicità e pseudoporfiria. Si raccomanda che tutti i pazienti, compresi i bambini, evitino l'esposizione alla luce del sole diretta durante il trattamento con voriconazolo e utilizzino misure di protezione, come vestiario e schermi solari con alto fattore di protezione (SPF).

Trattamento a lungo termine

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

Un'esposizione a lungo termine (trattamento o profilassi) superiore a 180 giorni (6 mesi) richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e i medici devono tenere conto della necessità di limitare l'esposizione a voriconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi gravi in relazione al trattamento a lungo termine con voriconazolo:

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

In pazienti sottoposti a trapianto è stata segnalata periostite non infettiva con livelli elevati di fluoro e di fosfatasi alcalina. Se un paziente sviluppa dolore scheletrico e anomalie radiologiche compatibili con periostite, si deve prendere in considerazione la sospensione di voriconazolo dopo un consulto multidisciplinare.

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

La frequenza delle reazioni di fototossicità è più elevata nella popolazione pediatrica. Poiché è stata segnalata un'evoluzione verso l'SCC, in questa popolazione di pazienti sono necessarie misure rigorose di protezione dalla luce. Nei bambini che manifestano danni da fotoinvecchiamento, quali lentiggini o efelidi, si raccomanda di evitare l'esposizione al sole e di eseguire valutazioni dermatologiche anche dopo l'interruzione del trattamento.

Profilassi
In caso di eventi avversi correlati al trattamento (epatotossicità, gravi reazioni cutanee inclusi fototossicità e SCC, disturbi della vista gravi o prolungati e periostite), si deve 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 a voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di fenitoina. L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.5).

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

Rifabutina (potente induttore del CYP450)
Quando la rifabutina viene somministrata con voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio dell'emocromo completo e delle reazioni avverse alla 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 giustifichi l'uso di voriconazolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

Everolimus (substrato del CYP3A4, substrato della P-gp)
La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata poiché si prevede che voriconazolo aumenti significativamente le concentrazioni di everolimus. Attualmente non sono disponibili dati sufficienti per consentire raccomandazioni posologiche in questa situazione (vedere paragrafo 4.5).

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

Oppiacei a breve durata d'azione (substrati del CYP3A4)
La riduzione della dose di alfentanile, fentanile e altri oppiacei a breve durata d'azione con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. sufentanil) deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati con voriconazolo (vedere paragrafo 4.5). Poiché l'emivita dell'alfentanile viene prolungata di 4 volte quando alfentanile viene somministrato con voriconazolo e, in uno studio indipendente pubblicato, l'uso concomitante di voriconazolo con fentanile ha determinato un aumento dell'AUCmedia $_{0-\infty}$ 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 durata d'azione (substrati del CYP3A4)
La riduzione della dose di ossicodone e altri oppiacei a lunga durata d'azione metabolizzati dal CYP3A4 (per es. idrocodone) deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati con 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 della C_{max} e dell'AUCτ del voriconazolo in soggetti sani. Non sono state determinate la riduzione della dose e/o la frequenza di somministrazione di voriconazolo e di fluconazolo che possano eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate a voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4, e ne inibisce l'attività. Gli inibitori o gli induttori di questi isoenzimi possono rispettivamente aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo, ed esiste la possibilità che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del CYP450.
Ad eccezione di quanto altrimenti specificato, gli studi di interazione con altri medicinali sono stati effettuati in soggetti sani maschi adulti, con l'impiego di dosi multiple di voriconazolo orale alla dose di 200 mg due volte al giorno (BID) fino al raggiungimento dello *steady state*. Questi risultati si applicano anche ad altre popolazioni di pazienti e ad altre vie di somministrazione.

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

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra voriconazolo e altri medicinali sono elencate nella tabella riportata di seguito (una volta

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

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 (↔) l'intervallo 80-125% oppure esserne inferiore (↓) o superiore (↑). L'asterisco (*) indica un'interazione reciproca. I parametri AUC_{τ}, AUC_{t} e $AUC_{0-\infty}$ rappresentano l'area sotto la curva rispettivamente in un intervallo di dosi, dal tempo zero al tempo con una misurazione rilevabile e dal tempo zero a infinito.

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

Medicinale ***[Meccanismo di interazione]***	**Interazione** **Variazioni della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
Astemizole, cisapride, pimozide, chinidina e terfenadina *[substrati del CYP3A4]*	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare prolungamento del QT corretto e rari episodi di torsioni di punta.	**Controindicata** (vedere paragrafo 4.3)
Carbamazepina e barbiturici a lunga durata d'azione (per es. fenobarbital, mefobarbital) *[potenti induttori del CYP450]*	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina e i barbiturici a lunga durata d'azione riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.	**Controindicata** (vedere paragrafo 4.3)
Efavirenz (un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa) *[induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]* Efavirenz 400 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID	Efavirenz Cmax ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazolo Cmax ↓ 61% Voriconazolo AUCτ ↓ 77% Rispetto a efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 23% Voriconazolo AUCτ ↓ 7%	L'uso di dosi standard di voriconazolo con dosi di efavirenz di 400 mg QD o superiori è **controindicato** (vedere paragrafo 4.3). Voriconazolo può essere somministrato in concomitanza con efavirenz se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 400 mg BID e la dose di efavirenz viene ridotta a 300 mg QD. Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, deve essere ripristinata la dose iniziale di efavirenz (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina e diidroergotamina) *[substrati del CYP3A4]*	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta e causi ergotismo.	**Controindicata** (vedere paragrafo 4.3)
Rifabutina		

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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** **Variazioni della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
[potente induttore 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 AUCτ ↓ 78% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↓ 4% Voriconazolo AUCτ ↓ 32% Rifabutina C_{max} ↑ 195% Rifabutina AUCτ ↑ 331% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 104% Voriconazolo AUCτ ↑ 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 ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2). Quando la rifabutina viene somministrata con voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio dell'emocromo completo e delle reazioni avverse alla rifabutina (per es. uveite).
Rifampicina (600 mg QD) *[potente induttore del CYP450]*	Voriconazolo C_{max} ↓ 93% Voriconazolo AUCτ ↓ 96%	**Controindicata** (vedere paragrafo 4.3)
Ritonavir (inibitore della proteasi) *[potente induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]* Dose alta (400 mg BID) Dose bassa (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} e AUCτ ↔ Voriconazolo C_{max} ↓ 66% Voriconazolo AUCτ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUCτ ↓ 13% Voriconazolo C_{max} ↓ 24% Voriconazolo AUCτ ↓ 39%	La somministrazione concomitante di voriconazolo e dosi elevate di ritonavir (400 mg e oltre BID) è **controindicata** (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg BID) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio giustifichi l'uso di voriconazolo.
Erba di S. Giovanni *[induttore del CYP450; induttore della P- p]* 300 mg TID (somministrato in concomitanza con 400 mg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, voriconazolo $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	**Controindicata** (vedere paragrafo 4.3)
Everolimus *[substrato del CYP3A4, substrato della P-gp]*	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti significativamente le concentrazioni plasmatiche di everolimus.	La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata, poiché si prevede che voriconazolo aumenti significativamente le concentrazioni di everolimus (vedere paragrafo 4.4).
Fluconazolo (200 mg QD) *[inibitore del CYP2C9, CYP2C19*	Voriconazolo C_{max} ↑ 57% Voriconazolo AUCτ ↑ 79%	Non sono state determinate la riduzione della dose e/o la

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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** **Variazioni della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
e *CYP3A4]*	Fluconazolo C_{max} ND Fluconazolo AUCτ ND	frequenza di somministrazione di voriconazolo e di fluconazolo che possano eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate a voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo.
Fenitoina *[substrato del CYP2C9 e potente induttore del CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	 Voriconazolo C_{max} ↓ 49% Voriconazolo AUCτ ↓ 69% Fenitoina C_{max} ↑ 67% Fenitoina AUCτ ↑ 81% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 34% Voriconazolo AUCτ ↑ 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 in concomitanza con voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg per via EV BID o da 200 mg a 400 mg per via orale BID, (da 100 mg a 200 mg per via orale BID in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).
Anticoagulanti Warfarin (30 mg in dose singola, somministrato in concomitanza con 300 mg BID di voriconazolo) *[substrato del CYP2C9]* Altri anticoagulanti cumarinici orali (per es. fenprocumone, acenocumarolo) *[substrati del CYP2C9 e CYP3A4]*	 L'incremento massimo del tempo di protrombina è stato circa il doppio. Sebbene questa interazione non sia stata studiata, voriconazolo potrebbe determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli anticoagulanti cumarinici, il che potrebbe causare un aumento del tempo di protrombina.	 Si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina o l'esecuzione di altri test della coagulazione appropriati; la dose degli anticoagulanti deve essere adattata di conseguenza.
Benzodiazepine (per es. midazolam, triazolam, alprazolam) *[substrati del CYP3A4]*	Sebbene questa interazione non sia stata studiata clinicamente, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A4 e causi un effetto sedativo prolungato.	Si deve prendere in considerazione una riduzione della dose delle benzodiazepine.
Immunosoppressori *[substrati del CYP3A4]* Sirolimus (2 mg in dose singola)	 In uno studio indipendente pubblicato, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 volte Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 volte	 La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è **controindicata** (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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** **Variazioni della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
Ciclosporina (in pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene in corso di terapia cronica con ciclosporina)	Ciclosporina C_{max} ↑ 13% Ciclosporina AUCτ ↑ 70%	Quando il trattamento con voriconazolo viene iniziato in pazienti che sono già in terapia con ciclosporina, si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorare attentamente i livelli della stessa. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene interrotta, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose deve essere aumentata in base alle necessità del caso.
Tacrolimus (0,1 mg/kg in dose singola)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUCt ↑ 221%	Quando il trattamento con voriconazolo viene iniziato in pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre a un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i livelli dello stesso. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene interrotta, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose deve essere aumentata in base alle necessità del caso.
Oppiacei a lunga durata d'azione *[substrati del CYP3A4]* Ossicodone (10 mg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Ossicodone C_{max} ↑ 1,7 volte Ossicodone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 volte	Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose di ossicodone e di altri oppiacei a lunga durata d'azione metabolizzati dal CYP3A4 (per es. idrocodone). In questi casi potrebbe essere necessario un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei.
Metadone (32-100 mg QD) *[substrato del CYP3A4]*	R-metadone (attivo) C_{max} ↑ 31% R-metadone (attivo) AUCτ ↑ 47% S-metadone C_{max} ↑ 65% S-metadone AUCτ ↑ 103%	Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate al metadone, incluso il prolungamento del QT corretto. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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** **Variazioni della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
		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. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose dei FANS.
Omeprazolo (40 mg QD)* *[inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e CYP3A4]*	Omeprazolo C_{max} ↑ 116% Omeprazolo AUCτ ↑ 280% Voriconazolo C_{max} ↑ 15% Voriconazolo AUCτ ↑ 41% Altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, possono essere inibiti da voriconazolo, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.	Non è raccomandato un aggiustamento della dose di voriconazolo. Quando il trattamento con voriconazolo viene iniziato in pazienti che sono già in terapia con dosi di omeprazolo pari o superiori a 40 mg, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.
Contraccettivi orali* *[substrati del CYP3A4; inibitori del CYP2C19]* Noretisterone/etinilestradiolo (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiolo C_{max} ↑ 36% Etinilestradiolo AUCτ ↑ 61% Noretisterone C_{max} ↑ 15% Noretisterone AUCτ ↑ 53% Voriconazolo C_{max} ↑ 14% Voriconazolo AUCτ ↑ 46%	Si raccomanda un monitoraggio delle reazioni avverse correlate ai contraccettivi orali, oltre a quelle relative a voriconazolo.
Oppiacei a breve durata d'azione *[substrati del CYP3A4]* Alfentanile (20 µg/kg in dose singola, con naloxone concomitante) 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	Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose di alfentanile, fentanile e altri oppiacei a breve durata d'azione con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. sufentanil). Si raccomanda un frequente e accurato monitoraggio della depressione respiratoria e delle altre reazioni avverse associate agli oppiacei.
Statine (per es. lovastatina) *[substrati del CYP3A4]*	Sebbene tale interazione non sia stata studiata clinicamente, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle statine che vengono metabolizzate dal CYP3A4 e causi rabdomiolisi.	Si deve prendere in considerazione una riduzione della dose delle statine.
Sulfoniluree (per es. tolbutamide, glipizide e gliburide) *[substrati del CYP2C9]*	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sulfoniluree e causi ipoglicemia.	Si raccomanda un attento monitoraggio del glucosio ematico. Si deve prendere in considerazione una riduzione della dose delle sulfoniluree.
Alcaloidi della vinca (per es. vincristina e vinblastina)	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che	Si deve prendere in considerazione una riduzione

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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** **Variazioni della media geometrica (%)**	**Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante**
[substrati del CYP3A4]	voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della vinca e causi neurotossicità.	della dose degli alcaloidi della vinca.
Altri inibitori della 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 potrebbe inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV, inoltre il metabolismo di voriconazolo potrebbe essere inibito dagli inibitori delle proteasi dell'HIV.	Potrebbero essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o di mancanza di efficacia, nonché un aggiustamento della dose.
Altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (per es. delavirdina, nevirapina)* *[substrati del CYP3A4, inibitori o induttori del CYP450]*	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi *in vitro* mostrano che il metabolismo di voriconazolo potrebbe essere inibito dagli NNRTI e che voriconazolo potrebbe inibire il metabolismo degli NNRTI. I risultati degli effetti di efavirenz su voriconazolo suggeriscono che il metabolismo di voriconazolo potrebbe essere indotto da un NNRTI.	Potrebbero essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o di mancanza di efficacia, nonché un aggiustamento della dose.
Cimetidina (400 mg BID) *[inibitore aspecifico del CYP450 con azione di aumento del pH gastrico]*	Voriconazolo C_{max} ↑ 18% Voriconazolo AUCτ ↑ 23%	Nessun aggiustamento della dose
Digossina (0,25 mg QD) *[substrato della P-gp]*	Digossina C_{max} ↔ Digossina AUCτ ↔	Nessun aggiustamento della dose
Indinavir (800 mg TID) *[inibitore e substrato del CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Voriconazolo C_{max} ↔ Voriconazolo AUCτ ↔	Nessun aggiustamento della dose
Antibiotici macrolidi Eritromicina (1 g BID) *[inibitore del CYP3A4]* Azitromicina (500 mg QD)	 Voriconazolo C_{max} e AUCτ ↔ Voriconazolo C_{max} e AUCτ ↔ L'effetto di voriconazolo sia sull'eritromicina che sull'azitromicina non è noto.	Nessun aggiustamento della dose
Acido micofenolico (1 g in dose singola) *[substrato della UDP-glucoronil 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
Ranitidina (150 mg BID) *[aumenta il pH gastrico]*	Voriconazolo C_{max} e AUCτ ↔	Nessun aggiustamento della dose

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

Gravidanza
Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di voriconazolo in donne in gravidanza.

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

Voriconazolo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici per la madre non superino chiaramente i rischi potenziali 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 interrotto quando viene iniziato il trattamento con voriconazolo.

Fertilità
In uno studio sugli animali non è stata dimostrata alcuna compromissione 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 moderatamente la capacità di guidare o di usare macchinari. Può causare alterazioni transitorie e reversibili a carico della vista, incluso offuscamento della vista, percezione visiva alterata/potenziata e/o fotofobia. I pazienti devono evitare compiti potenzialmente pericolosi, come guidare veicoli o usare macchinari quando si presentano questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Il profilo di sicurezza di voriconazolo si basa su un database complessivo relativo a oltre 2.000 soggetti (compresi 1.655 pazienti arruolati in studi terapeutici e 279 arruolati in studi sulla profilassi). Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti positivi all'HIV con candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergillosi e volontari sani. Settecentocinque (705) pazienti sono stati sottoposti a terapia con voriconazolo per oltre 12 settimane e 164 pazienti sono stati trattati con voriconazolo per oltre 6 mesi.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono stati disturbi visivi, piressia, eruzione cutanea, vomito, nausea, diarrea, cefalea, edema periferico, test di funzionalità epatica anormale, sofferenza respiratoria 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 a età, etnia o sesso di appartenenza.

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

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

Effetti indesiderati segnalati in soggetti in trattamento con voriconazolo:

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse da farmaco**
Infezioni e infestazioni	
Comune	Gastroenterite, sinusite, gengivite
Non comune	Colite pseudomembranosa, linfagite, peritonite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Carcinoma a cellule squamose*
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, anemia
Non comune	Coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza midollare, leucopenia, linfoadenopatia, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità
Non comune	Reazione anafilattoide
Patologie endocrine	
Non comune	Insufficienza surrenale, ipotiroidismo
Raro	Ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Edema periferico
Comune	Ipoglicemia, ipokaliemia, iponatremia
Disturbi psichiatrici	
Comune	Depressione, allucinazioni, ansia, insonnia, agitazione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Convulsioni, tremore, parestesia, ipertonia, sonnolenza, sincope, capogiro
Non comune	Edema cerebrale, encefalopatia, disturbo extrapiramidale, neuropatia periferica, atassia, ipoestesia, disgeusia, nistagmo
Raro	Encefalopatia epatica, sindrome di Guillain-Barre
Patologie dell'occhio	
Molto comune	Compromissione della visione (inclusi offuscamento della vista [vedere paragrafo 4.4], cromotopsia e fotofobia)
Comune	Emorragia retinica
Non comune	Crisi oculogira, disturbo del nervo ottico (compresa neurite ottica, vedere paragrafo 4.4), papilledema (vedere paragrafo 4.4), sclerite, blefarite, diplopia
Raro	Atrofia ottica, opacità corneale
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Ipoacusia, vertigini, tinnito
Patologie cardiache	
Comune	Aritmia sopraventricolare, tachicardia, bradicardia
Non comune	Fibrillazione ventricolare, extrasistoli ventricolari, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

Raro	Torsioni di punta, blocco atrioventricolare completo, blocco di branca, ritmo nodale
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione, flebite
Non comune	Tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Sofferenza respiratoria
Comune	Sindrome da sofferenza respiratoria acuta, edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea
Comune	Dispepsia, stipsi, cheilite
Non comune	Pancreatite, duodenite, glossite, edema della lingua
Patologie epatobiliari	
Molto comune	Prova di funzionalità epatica anormale (compresi AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma-glutamil transpeptidasi [GGT], lattato deidrogenasi [LDH], bilirubina)
Comune	Ittero, ittero colestatico, epatite
Non comune	Insufficienza epatica, epatomegalia, colecistite, colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Eruzione cutanea
Comune	Dermatite esfoliativa, esantema maculo-papulare, prurito, alopecia, eritema
Non comune	Necrolisi tossica epidermica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, psoriasi, orticaria, dermatite allergica, fototossicità, esantema maculare, esantema papulare, porpora, eczema
Raro	Pseudoporfiria, eruzione fissa da farmaci
Non nota	Lupus eritematoso cutaneo*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Dolore dorsale
Non comune	Artrite
Non nota	Periostite*
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale acuta, ematuria
Non comune	Necrosi tubulare renale, proteinuria, nefrite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia
Comune	Dolore toracico, edema della faccia, astenia, malattia simil-influenzale, brividi
Non comune	Reazione in sede di iniezione
Esami diagnostici	
Comune	Creatinina ematica aumentata
Non comune	Prolungamento del QT corretto sull'elettrocardiogramma, urea ematica aumentata, colesterolo ematico aumentato

*Effetti indesiderati identificati durante l'utilizzo post-marketing.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

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

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

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

Reazioni dermatologiche
Le reazioni dermatologiche si sono verificate comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma questi pazienti presentavano gravi malattie di base ed assumevano contemporaneamente altri medicinali. La maggior parte delle eruzioni cutanee è stata di gravità da lieve e moderata. Durante il trattamento con voriconazolo i pazienti hanno raramente sviluppato gravi reazioni cutanee, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica ed eritema multiforme.

Se i pazienti sviluppano eruzione cutanea dovranno essere attentamente monitorati e se le lesioni dovessero peggiorare la somministrazione di voriconazolo dovrà essere sospesa. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità, in particolare nel corso del trattamento a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

Sono stati segnalati casi di carcinoma a cellule squamose della cute in pazienti trattati con voriconazolo per lunghi periodi di tempo; il meccanismo non è stato stabilito (vedere paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica
Nel programma clinico con voriconazolo l'incidenza complessiva di alterazioni significative delle transaminasi è stata del 13,5% (258/1.918) nei soggetti trattati con voriconazolo. Le alterazioni dei test di funzionalità epatica possono essere associate a un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi. La maggior parte delle alterazioni riscontrate nei test di funzionalità epatica si sono risolte nel corso del trattamento senza un aggiustamento della dose o dopo un aggiustamento della dose, inclusa la sospensione della terapia. Il trattamento con voriconazolo è stato raramente associato a casi di tossicità epatica grave in pazienti con altre condizioni di base gravi . Sono compresi casi di ittero e casi rari di epatite e insufficienza epatica che hanno portato al decesso (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni correlate all'infusione
Durante l'infusione della formulazione endovenosa di voriconazolo in soggetti sani, si sono verificate reazioni di tipo anafilattoide, compresi rossore, febbre, sudorazione, tachicardia, costrizione toracica, dispnea, malore, nausea, prurito ed eruzione cutanea. I sintomi sono comparsi immediatamente dopo l'inizio dell'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Profilassi
In uno studio in aperto, comparativo, multicentrico nel quale venivano confrontati voriconazolo e itraconazolo come profilassi primaria in pazienti adulti e adolescenti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, che non presentavano infezioni micotiche invasive precedenti accertate o probabili, è stata segnalata l'interruzione definitiva di voriconazolo a causa di eventi avversi nel 39,3% dei soggetti rispetto al

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

39,6% dei soggetti nel braccio di itraconazolo. Gli eventi avversi di natura epatica correlati al trattamento hanno portato alla sospensione definitiva del medicinale dello studio per 50 soggetti (21,4%) trattati con voriconazolo e per 18 soggetti (7,1%) trattati con itraconazolo.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo 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 a una dose fino a cinque volte superiore alla massima dose raccomandata di voriconazolo. 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.

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

5. PROPRIETÀ 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 P450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino. L'accumulo dei 14 alfa-metil-steroli è correlato alla conseguente perdita dell'ergosterolo nella membrana cellulare fungina e potrebbe essere alla base dell'attività antifungina di voriconazolo. È risultato evidente che voriconazolo è più selettivo per gli enzimi del citocromo P-450 fungino che per i vari sistemi enzimatici del citocromo P-450 dei mammiferi.

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 2.425 ng/ml (intervallo inter-quartile da 1.193 a 4.380 ng/ml) e 3.742 ng/ml (intervallo inter-quartile da 2.027 a 6.302 ng/ml). Negli studi clinici

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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).

non è stata osservata una correlazione positiva tra la concentrazione plasmatica media, massima o minima di voriconazolo e l'efficacia; tale correlazione non è stata valutata nel corso di studi sulla profilassi.

Le analisi di farmacocinetica-farmacodinamica dei dati ottenuti dagli studi clinici hanno identificato associazioni positive tra le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e sia le alterazioni dei test di funzionalità epatica sia i disturbi visivi. Gli aggiustamenti della dose non sono stati valutati nel corso degli studi sulla profilassi.

Efficacia clinica e sicurezza

In vitro, il voriconazolo 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 e i ceppi resistenti di *C. glabrata* e *C. albicans*) e un'attività fungicida nei confronti di tutte le specie di *Aspergillus* testate. Inoltre, voriconazolo mostra un'attività fungicida *in vitro* nei confronti di patogeni fungini emergenti, inclusi quelli come 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., tra cui *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis e C. tropicalis* e per un numero limitato di *C. dubliniensis, C. inconspicua,* e *C. guilliermondii, per Scedosporium* spp., tra cui *S. apiospermum, S. prolificans* e per *Fusarium* spp.

Le altre infezioni micotiche trattate (spesso con risposta parziale o completa) includevano 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. tra cui P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis e Trichosporon* spp., incluse le infezioni da *T. beigelii*.

L'attività *in vitro* nei confronti di isolati clinici è stata osservata per *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. *e Histoplasma capsulatum,* con la maggior parte dei ceppi inibita 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 se ne conosce il significato clinico: *Curvularia* spp. e *Sporothrix* spp.

Breakpoints

I campioni per le colture fungine e per altri importanti analisi di laboratorio (sierologia, istopatologia) devono essere ottenuti prima di iniziare il trattamento per poter isolare ed identificare i microrganismi responsabili dell'infezione. Il trattamento può essere iniziato prima che i risultati delle colture e delle altre analisi di laboratorio siano disponibili; tuttavia, una volta che i risultati sono disponibili, la terapia anti-infettiva dovrà essere modificata di conseguenza.

Le specie più frequentemente responsabili delle 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 di 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 degli isolati resistenti a fluconazolo sono proporzionalmente più elevate di quelle relative agli isolati sensibili a fluconazolo. Pertanto, deve essere attuato ogni tentativo di identificazione delle specie di *Candida*. Se è disponibile un test di sensibilità agli antifungini, i risultati delle MIC possono essere interpretati utilizzando i breakpoints stabiliti dallo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, Comitato europeo per i test di sensibilità agli antimicrobici).

Breakpoints EUCAST

	Breakpoint delle MIC (mg/l)

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

Specie di Candida	≤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 isolati devono essere ripetuti e, se il risultato è confermato, l'isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento.
[2] Negli studi clinici, la risposta al voriconazolo nei pazienti con infezioni da *C glabrata* è stata del 21% più bassa rispetto a *C. albicans, C. parapsilosis e C. tropicalis.* Tuttavia, questa risposta ridotta non era correlata a MIC elevate.
[3] Negli studi clinici, la risposta al voriconazolo nei pazienti con infezioni da *C. krusei* è stata simile a quella nei pazienti con 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 breakpoint clinici per *C. krusei*.
[4]EUCAST non ha determinato breakpoints non correlati ad altre specie per 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 il beneficio di sopravvivenza nei pazienti in terapia con voriconazolo rispetto a quelli trattati con amfotericina B convenzionale nel trattamento primario dell'aspergillosi acuta invasiva sono stati dimostrati in uno studio in aperto, randomizzato, multicentrico effettuato in 277 pazienti immunocompromessi trattati per 12 settimane. Voriconazolo è stato somministrato per via endovenosa con una dose di 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 poteva successivamente essere 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 EV è stata di 10 giorni (intervallo 2-85 giorni). Dopo la terapia con voriconazolo per via EV, la durata mediana della terapia con voriconazolo per via orale è stata di 76 giorni (intervallo 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 a 84 giorni per il voriconazolo è stata significativamente superiore a quella rilevata per il farmaco di confronto e 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 di tossicità.

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, infezioni cerebrali (normalmente associate a 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 e AIDS.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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 è stata di 15 giorni in 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 la fine del trattamento. I pazienti che non sono stati valutati 12 settimane dopo la fine del trattamento sono stati considerati come insuccessi. In questa analisi, il successo clinico è stato riscontrato nel 41% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

In un'analisi secondaria, nella quale sono state utilizzate le valutazioni del CRD all'ultimo momento temporale valutabile (fine del trattamento oppure 2, 6 o 12 settimane dopo la fine del trattamento), voriconazolo e il regime di amfotericina B seguita da fluconazolo hanno conseguito tassi di risposta positiva rispettivamente del 65% e del 71%. La valutazione del successo clinico eseguita dallo sperimentatore in ciascuno dei momenti temporali è illustrata nella seguente tabella.

Momento temporale	***Voriconazolo*** (N=248)	***Amfotericina B → fluconazolo*** (N=122)
Fine del trattamento	178 (72%)	88 (72%)
2 settimane dopo la fine del trattamento	125 (50%)	62 (51%)
6 settimane dopo la fine del trattamento	104 (42%)	55 (45%)
12 settimane dopo la fine del 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 3/3 infezioni da *C. krusei* (risposta completa) e 6/8 infezioni da *C. glabrata* (5 risposte complete, 1 risposta parziale). I dati di efficacia clinica sono supportati da un numero limitato di dati sulla sensibilità.

Infezioni da *Scedosporium* e *Fusarium*
Voriconazolo ha mostrato di essere 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 (entrambi i casi risposte parziali) dei 7 pazienti con infezioni da *S. prolificans*. Inoltre, una risposta positiva è stata riscontrata in 1 dei 3 pazienti con infezioni causate da più di un microrganismo, incluso lo *Scedosporium* spp.

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

La maggior parte dei pazienti in terapia con voriconazolo per il trattamento delle suddette infezioni rare era stata intollerante o refrattaria a precedenti terapie antimicotiche.

Profilassi primaria delle infezioni micotiche invasive - Efficacia nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) senza una precedente infezione micotica invasiva (IFI) accertata o probabile
Voriconazolo è stato confrontato con itraconazolo come profilassi primaria in uno studio in aperto, comparativo, multicentrico condotto in adulti e adolescenti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), invasive senza una precedente IFI certa o probabile. Il successo dello studio è stato definito come capacità di continuare la profilassi farmacologica dello studio per 100 giorni

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (senza interruzioni per >14 giorni) e sopravvivenza senza l'insorgenza di una IFI certa o probabile per 180 giorni dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Il gruppo intent-to-treat modificato (MITT) includeva 465 soggetti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche; il 45% dei pazienti presentava 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 di cellule staminali ematopoietiche: a 224 pazienti è stato somministrato voriconazolo e a 241 pazienti itraconazolo. La durata media della profilassi con il farmaco dello studio è stata di 96 giorni per voriconazolo e 68 giorni per itraconazolo nel gruppo MITT.

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

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

*Endpoint primario dello studio
**Differenza tra le percentuali, intervallo di confidenza (IC) al 95% e valore-p ottenuti dopo l'aggiustamento per la randomizzazione

Il tasso di infezione micotica invasiva prima del giorno 180 e l'endpoint primario dello studio, rappresentato dal successo al giorno 180, per i pazienti rispettivamente con leucemia mieloide acuta (LMA) o sottoposti a regimi di condizionamento mieloablativo, è riportato nella seguente tabella:

LMA

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

*Endpoint primario dello studio
**Non inferiorità dimostrata con un margine del 5%
***Differenza tra le percentuali e IC al 95% ottenuta dopo l'aggiustamento per la randomizzazione

Regimi di condizionamento mieloablativo

Endpoint dello studio	**Voriconazolo (N=125)**	**Itraconazolo (N=143)**	**Differenza tra le percentuali e intervallo di confidenza (IC) al 95%**

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

Insorgenza Infezione micotica invasiva – giorno 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Successo al giorno 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

*Endpoint primario dello studio
**Non inferiorità dimostrata con un margine del 5%
***Differenza tra le percentuali e IC al 95% ottenuti dopo l'aggiustamento per la randomizzazione

Profilassi secondaria delle infezioni micotiche invasive - efficacia nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche con precedente infezione micotica invasiva certa o probabile
Voriconazolo è stato studiato come profilassi secondaria in uno studio in aperto, non comparativo, multicentrico condotto in adulti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, con precedente infezione micotica invasiva certa o probabile. L'endpoint primario era il tasso di insorgenza di infezione micotica invasiva accertata o probabile durante il primo anno dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Il gruppo MITT comprendeva 40 pazienti con precedente infezione micotica invasiva, tra cui 31 con aspergillosi, 5 con candidiasi e 4 con altra infezione micotica invasiva. La durata media della profilassi con il farmaco dello studio è stata di 95,5 giorni nel gruppo MITT.

Un'infezione micotica invasiva certa o probabile si è sviluppata nel 7,5% (3/40) dei pazienti durante il primo anno dopo il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, tra cui una candidemia, una scedosporiosi (entrambe recidive di precedenti infezioni micotiche invasive) e una zigomicosi. Il tasso di sopravvivenza al giorno 180 è stato dell'80,0% (32/40) e a 1 anno del 70,0% (28/40).

Durata del trattamento
Negli studi clinici, 705 pazienti sono stati trattati con voriconazolo per oltre 12 settimane e 164 pazienti sono stati trattati con voriconazolo per oltre 6 mesi.

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

La maggior parte (57/61) non aveva risposto a precedenti terapie antimicotiche. Gli studi terapeutici hanno incluso 5 pazienti di età compresa tra 12 e 15 anni, mentre gli altri pazienti sono stati trattati con voriconazolo nell'ambito dei programmi per uso compassionevole. Le malattie pre-esistenti in questi pazienti comprendevano neoplasie ematologiche (27 pazienti) e malattia granulomatosa cronica (14 pazienti). La infezione micotica trattata più comunemente è stata l'aspergillosi (43/61; 70%).

Studi clinici sull'intervallo QTc
È stato condotto uno studio controllato con placebo, randomizzato, con dose singola, crossover, per valutare l'effetto sull'intervallo QTc in volontari sani trattati con tre dosi orali di voriconazolo e ketoconazolo. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi dell'intervallo QTc, aggiustati per il placebo dopo la somministrazione di 800, 1.200 e 1.600 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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La farmacocinetica di voriconazolo non è lineare a causa della saturazione del suo metabolismo. Quando si aumentano le dosi si osserva un incremento dell'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 a un aumento di 2,5 volte nell'esposizione al farmaco (AUCτ). La dose di mantenimento per via orale di 200 mg (o 100 mg per i pazienti di peso corporeo inferiore ai 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 di 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 di 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 di idrossipropilbetadex nell'uomo è limitata a 21 giorni (250 mg/kg/giorno).

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

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

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

Biotrasformazione
Gli studi *in vitro* hanno mostrato 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* hanno indicato che il CYP2C19 interviene significativamente nel metabolismo di voriconazolo. Questo enzima presenta un polimorfismo genetico. Per esempio, si prevede che il 15-20% delle popolazioni asiatiche sia costituita da metabolizzatori lenti. Per la popolazione caucasica e per quella afro-americana si prevede che i metabolizzatori lenti siano il 3-5%. Gli studi condotti in soggetti sani caucasici e giapponesi hanno dimostrato che i metabolizzatori lenti presentano, in media, un'esposizione a voriconazolo 4 volte maggiore (AUCτ) rispetto alle controparti omozigoti che sono buoni metabolizzatori. I soggetti che sono buoni metabolizzatori eterozigoti presentano un'esposizione a voriconazolo in media 2 volte superiore alle controparti omozigoti che sono buoni metabolizzatori.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

escreta nelle prime 96 ore dopo la somministrazione orale o endovenosa.

L'emivita terminale di voriconazolo dipende dalla dose ed è circa di 6 ore dopo la somministrazione di 200 mg (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 l'AUCτ in donne giovani sane sono state rispettivamente dell'83% e del 113% più elevate rispetto a quanto riscontrato in uomini sani giovani (18-45 anni). Nello stesso studio, non sono state riscontrate differenze significative nella C_{max} e nell'AUCτ tra maschi sani anziani e donne sane anziane (≥65 anni).

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

Anziani
In uno studio con dosi multiple per via orale, la C_{max} e l'AUCτ in maschi sani anziani (≥65 anni) sono state rispettivamente del 61% e dell'86% più elevate rispetto a quanto riscontrato in maschi sani giovani (18-45 anni). Non sono state riscontrate differenze significative nella C_{max} e nell'AUCτ tra donne sane anziane (≥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 e anziani è simile, pertanto non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

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

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

La dose di mantenimento per via endovenosa più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti riflette la maggiore capacità di eliminazione dei pazienti pediatrici a causa di un rapporto maggiore tra massa epatica e 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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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).

raccomanda la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa.

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

Compromissione renale
In uno studio con dose singola per via orale (200 mg) in soggetti con funzionalità renale normale e in soggetti con 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 modificata in modo significativo dal danno renale. Il legame di voriconazolo con le proteine plasmatiche è simile in soggetti con diversi gradi di danno renale. Vedere le raccomandazioni di dosaggio e monitoraggio nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Nei pazienti con funzionalità renale normale, il profilo farmacocinetico di idrossipropilbetadex, un componente di Voriconazolo Pharma Regulatory Solutions, mostra un'emivita breve da 1 a 2 ore e non evidenzia accumulo a seguito di dosi giornaliere successive. Nei soggetti sani e nei pazienti con insufficienza renale da lieve a grave, la maggior parte (>85%) di una dose di 8 g di idrossipropilbetadex viene eliminata nelle urine. Nei soggetti con danno renale lieve, moderato e grave, i valori dell'emivita erano maggiori rispetto ai valori normali, rispettivamente di circa due, quattro e sei volte. In questi pazienti, infusioni successive possono determinare un accumulo di idrossipropilbetadex fino al raggiungimento dello *steady state*. L'idrossipropilbetadex viene eliminato mediante emodialisi, con una clearance di 37,5 ± 24 ml/min.

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

In uno studio in dose multipla per via orale, la AUCτ è risultata simile in soggetti con cirrosi epatica moderata (Child-Pugh B) trattati con una dose di mantenimento di 100 mg due volte al giorno e in soggetti con funzionalità epatica normale trattati con 200 mg due volte al giorno. Non sono disponibili dati di farmacocinetica per pazienti con cirrosi epatica grave (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 alterazioni minime a livello delle ghiandole surrenali. Gli studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità o potenziale cancerogeno non hanno rivelato rischi particolari 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 del travaglio, ha prodotto distocia con conseguente mortalità materna e ha ridotto la sopravvivenza perinatale dei cuccioli. Gli effetti sul parto sono probabilmente mediati da meccanismi specie-specifici che coinvolgono la riduzione dei livelli di estradiolo e sono in linea con quelli osservati con altri antimicotici della classe degli azoli. La somministrazione di voriconazolo non ha indotto limitazioni della fertilità in ratti maschi o femmine a livelli di esposizione simili a quelli raggiunti con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex

6.2 Incompatibilità

Voriconazolo non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione o cannula insieme ad infusioni endovenose di altri medicinali. Al termine dell'infusione di voriconazolo, la linea di infusione può essere utilizzata per la somministrazione di altri prodotti per uso endovenoso.

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

Nutrizione parenterale totale:
Non è necessario che la nutrizione parenterale totale venga interrotta quando prescritta con voriconazolo, ma deve essere somministrata attraverso una linea di infusione 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. Voriconazolo non deve essere diluito con bicarbonato di sodio al 4,2% per infusione. La compatibilità con altre concentrazioni non è nota.

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità chimica e fisica dopo prima apertura è stata dimostrata per 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C – 8°C.

Dal punto di vista microbiologico, dopo la ricostituzione il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare normalmente le 24 ore a 2°C – 8°C (in frigorifero).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 30 ml, con tappo in gomma e capsula di chiusura in alluminio dotata di sigillo in plastica.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La polvere deve essere ricostituita con 19 ml di acqua per preparazioni iniettabili o 19 ml di cloruro di sodio per infusioni 9 mg/ml (0,9%) per ottenere un volume estraibile di 20 ml di concentrato trasparente contenente 10 mg/ml di voriconazolo. Eliminare il flaconcino di voriconazolo se il vuoto non aspira il diluente contenuto nel flaconcino stesso. Si raccomanda di utilizzare una siringa standard da 20 ml (non automatica) per assicurare che venga dispensata la quantità esatta (19,0 ml) di acqua per preparazioni iniettabili o di cloruro di sodio per infusioni (9 mg/ml [0,9%]). Il medicinale è esclusivamente monouso e l'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata. Utilizzare esclusivamente soluzioni trasparenti, incolori o quasi incolori, prive di particelle.

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

Volumi necessari di concentrato di voriconazolo da 10 mg/ml

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

La soluzione ricostituita può essere diluita con:

Soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)
Composto di sodio lattato per infusione endovenosa
Glucosio al 5% e Ringer lattato per infusione endovenosa
Glucosio al 5% e cloruro di sodio allo 0,45% per infusione endovenosa
Glucosio al 5% per infusione endovenosa
Glucosio al 5% in 20 mEq di cloruro di potassio per infusione endovenosa
Cloruro di sodio allo 0,45% per infusione endovenosa
Glucosio al 5% e cloruro di sodio allo 0,9% per infusione endovenosa

Non è nota la compatibilità di voriconazolo con diluenti diversi da quelli descritti sopra o nel paragrafo 6.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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

Pharma Regulatory Solutions Ltd.
20 Campbell Road
Woodley, Reading
RG5 3NA
Regno Unito

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

043980010 - "200 Mg Polvere Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016
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).